

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ HPV ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΛΕΝΗ ΜΠΡΙΚΕΝΑ ΛΙΤΣΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ HPV ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΕΛΕΝΗ ΜΠΡΙΚΕΝΑ ΛΙΤΣΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ
ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

«…Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα…»

[Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Λίτσου Μπρικένα-Ελένης: 10/11/2020

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 955α/2-2-2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Ψυχογιός Γεώργιος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Γούσια Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ράγκος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γναθοπροσωπικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19/02/2021

«Η σημασία της λοίμωξης από τον HPV στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας σε ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1215α/24-03-2026

1. Ψυχογιός Γεώργιος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Γούσια Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Ράγκος Βασίλειος, Καθηγητής Γναθοπροσωπικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Αλεξίου Γεώργιος, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Σιόκα Χρύσα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Γεωργολιός Αλέξανδρος, Επίκουρος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μαρκούλα Σοφία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό **«ΑΡΙΣΤΑ»** στις **23-04-2026**

Ιωάννινα 10-06-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας

ΙΑΤΡΙΚΗ · ΣΧΟΛΗ · ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ 1977

Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Στα λατρεμένα αγγελούδια μου Νίκη-Στεφανία και Ευάγγελος-Μιχαήλ…

με στοργή, για όλες τις στιγμές που με στερούνται.

Σε όσους που με την αγάπη, κατανόηση και υπομονή τους…

με στηρίζουν τόσα χρόνια σε κάθε βήμα μου.

Στον πατέρα και μητέρα μου ως ελάχιστο *Ευχαριστώ*…

για τις αρχές που μου έδωσαν και για τις θυσίες τους.

Στον αξιότιμο Καθηγητή μου…

με απέραντη ευγνωμοσύνη και εκτίμηση.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Φέρνοντας εις πέρας την παρούσα διδακτορική διατριβή, νιώθω τη βαθύτατη ανάγκη να ευχαριστήσω όλα τα άτομα που συνέβαλαν στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, τον διακεκριμένο Καθηγητή Ωτορινολαρυγγολογίας με διεθνή επιστημονική απήχηση και τον καταξιωμένο Διευθυντή της Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Ψυχογιό Γεώργιο, για την ανάθεση του θέματος, για την τιμή και εμπιστοσύνη ως προς τις δυνατότητές μου, για την επιστημονική καθοδήγηση, την καθοριστική συμβολή και στήριξή του καθ΄ όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της διδακτορικής αυτής διατριβής. Κυρίως όμως θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για τις γνώσεις και την εμπειρία που διάπλατα μοιράζεται μαζί μας καθημερινά, για την βοήθεια, την υπομονή, την στήριξη και τις συμβουλές που μας παρέχει όλα αυτά τα χρόνια. Μαζί και δίπλα του χτίστηκε και εξελίχτηκε το κλινικό, χειρουργικό και επιστημονικό μας έργο, νιώθοντας απέραντη ευγνωμοσύνη για αυτό.

Η πραγματοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήταν αδύνατη, χωρίς την ουσιαστική και καθοριστική συμβολή της αξιότιμης Καθηγήτριας Παθολογικής Ανατομίας, κα. Γούσια Άννα, την οποία ευχαριστώ θερμά μέσα από την καρδιά μου. Η διενέργεια της ιστολογικής εξέτασης, του ανοσοϊστοχημικού ελέγχου και της διαλογής δειγμάτων κατάλληλων για την περαιτέρω διαδικασία ανίχνευσης και τυποποίησης του ιού HPV, αποτελούν μέρος του σημαντικού έργου της ιδίας στην διεξαγωγή της μελέτης αυτής, αφιερώνοντας άπειρο προσωπικό χρόνο και κόπο. Ο εξαιρετικός τρόπος διδασκαλίας και μετάδοσης γνώσεων προς εμένα κατά τη διάρκεια συνεργασίας μας, συνέβαλαν καθοριστικά στο να προσεγγίσω θετικά την δύσκολη ειδικότητα της Παθολογικής Ανατομίας και να κατανοήσω τον τόσο σημαντικό ρόλο της στη νεοπλασματική νόσο του ανθρώπου.

Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στην προσφορά και βοήθεια του αξιότιμου Καθηγητή Γναθοπροσωπικής, κυρίου Ράγκου Βασίλειου, που συνέβαλε ουσιαστικά και πρακτικά στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης, με την εμπειρία και τις γνώσεις του, την συλλογή και παροχή περιστατικών και κλινικών πληροφοριών. Οφείλω θερμότατες ευχαριστίες στο πρόσωπό του, για την πολύτιμη αυτή βοήθειά του, αλλά και

για την προθυμία και την ενθάρρυνση που συνέβαλαν θετικά στην τελειοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την Βιολόγο του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, την κυρία Γκρέπη Κωνσταντίνα, για την ανάλυση των δειγμάτων και την διενέργεια της Μοριακής Ανίχνευσης και Τυποποίησης του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) με τη μέθοδο των DNA Μικροσυστοιχειών, καθώς και την Καθηγήτρια κ. Μπατιστάτου Άννα για την παραχώρηση του εργαστηρίου της Παθολογικής Ανατομίας για την πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της μελέτης αυτής.

Τέλος ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ σε όσους που με την αγάπη, υπομονή και αμέριστη συμπαράστασή τους, βοηθούν και στηρίζουν τις προσπάθειες και τον αγώνα μου τόσα χρόνια, με κάθε δυνατό τρόπο. Οικογένεια, συγγενείς, φίλοι, συνεργάτες, νοσηλευτικό και λοιπό προσωπικό. Χωρίς αυτούς τίποτα δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 7

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 11

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 13

1.1 Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV) 13

1.1.1 Γενικά για τους ιούς HPV 13

1.1.2 Ιστορική αναδρομή 14

1.1.3 Γονιδιωματική οργάνωση και λειτουργία του ιού HPV 15

1.1.4 Ταξινόμηση των ιών HPV 18

1.1.5 Κύκλος ζωής του ιού HPV 21

1.1.6 HPV λοίμωξη και κλινική εξέλιξη 24

1.1.7 HPV λοίμωξη και Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις 26

1.1.8 HPV λοίμωξη και ανοσία 28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 29

2.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ 29

2.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία 29

2.1.2 Παράγοντες κινδύνου 31

2.1.3 Μοντέλα καρκινογένεσης 39

2.1.3.1 Πολυσταδιακή Καρκινογένεση 39

2.1.3.2 Καρκινοποίηση πεδίου 42

2.1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί 43

2.1.4.1 Γενετική αστάθεια 43

2.1.4.2 Ανάπτυξη πολλαπλών καρκινικών εστιών 45

2.1.4.3 Επιγενετικές διαταραχές 48

2.1.4.4 Πρωτοογκογονίδια και ογκογονίδια 49

2.1.4.5 Ογκοκατασταλτικά γονίδια 52

2.1.4.6 Κυτταρική αθανατοποίηση 54

2.1.4.7 Κακοήθης μετασχηματισμός 55

2.1.4.8 Διαταραχή του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος 55

2.1.4.9 Διαφυγή ανοσιακής απάντησης 56

2.1.4.10 Υποξία 57
2.1.4.11 Διήθηση και Μετάσταση 58
2.1.4.12 Ιική καρκινογένεση 59
2.1.4.12.1 Ογκογόνοι ιοί και Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου 60
2.1.4.12.2 Μηχανισμοί δράσης των ογκογόνων ιών 61
2.1.4.12.3 Ιική συνέργεια 65
2.1.4.12.4 "Hit and Run" υπόθεση 65
2.2 HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ 66
2.2.1 Επιπολασμός της HPV λοίμωξης στον καρκίνο 66
2.2.2 Ανοσοδιαφυγή και HPV λοίμωξη 70
2.2.3 Μηχανισμοί καρκινογένεσης από τον ιό HPV 71
2.3 HPV & ΕΚ ΠΛΑΚΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΚΕΦΑΛΗΣ & ΤΡΑΧΗΛΟΥ 76
2.3.1 Στοιχεία επιδημιολογίας 76
2.3.2 Συσχέτιση του HPV με διάφορους καρκίνους Κεφαλής και Τραχήλου 77
2.3.3 Βιολογική συμπεριφορά των HPV σχετιζόμενων HNSCCs 80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 83
3.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ & ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΟΣ ΚΑΙ HPV ΛΟΙΜΩΞΗ
3.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία 83
3.1.2 Παράγοντες κινδύνου 87
3.1.3 Ταξινόμηση κατά WHO όγκων στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα 88
3.1.4 Επιθηλιακή δυσπλασία 90
3.1.5 Δυνητικά κακοήθεις διαταραχές 94
3.1.5.1 Λευκοπλακία 95
3.1.5.2 Ερυθροπλακία 98
3.1.5.3 Υποβλεννογόνια ίνωση 100
3.1.5.4 Οι υπερώιες αλλοιώσεις των ανάστροφων καπνιστών 101
3.1.5.5 Ακτινική χειλίτιδα 102
3.1.5.6 Ομαλός λειχήνας 103
3.1.5.7 Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος 104
3.1.5.8 Κληρονομικές διαταραχές 105
3.1.6 Πλακώδες στοματικό καρκίνωμα και Ιστολογικοί υπότυποι 105
3.1.6.1 Ακροχορδονώδες Καρκίνωμα 109
3.1.6.2 Βασικοκυτταροειδές Καρκίνωμα 111

3.1.6.3 Cuniculatum Καρκίνωμα 112
3.1.7 Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα και Ιστολογικοί υπότυποι 114
3.1.7.1 Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα σχετιζόμενο με HPV 115
3.1.7.2 Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV 120
3.1.8 Κλινικές εκδηλώσεις 126
3.1.9 Ταξινόμηση ICD-11 για όγκους στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα 127
3.1.10 Διαγνωστική προσέγγιση καρκίνου στοματικής κοιλότητας & στοματοφάρυγγα 137
3.1.10.1 Κλινική εξέταση και Ενδοσκόπηση 137
3.1.10.2 Απεικονιστικός έλεγχος 138
3.1.10.2.1 Απεικονιστικές μέθοδοι 139
3.1.10.2.2 Σταδιοποίηση & Επανασταδιοποίηση μέσω απεικονιστικού ελέγχου 142
3.1.10.2.2.1 Προεγχειρητική Σταδιοποίηση 142
3.1.10.2.2.2 Απεικόνιση μετά τη θεραπεία & Επανασταδιοποίηση 146
3.1.10.3 Βιοψία, Ιστολογική εξέταση και Ιστοπαθολογικά ευρήματα 149
3.1.11 TNM ταξινόμηση και σταδιοποίηση κατά AJCC 159
3.1.11.1 Εισαγωγή 159
3.1.11.2 Σύστημα TNM 160
3.1.11.3 8η έκδοση TNM ταξινόμησης και σταδιοποίησης κατά AJCC 165
3.1.11.4 Σημαντικές τροποποιήσεις στην 8η έκδοση TNM για OCC και OPC 170
3.1.12 Διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς 181
3.1.12.1 Πολυεπιστημονική Ομάδα και Υποστηρικτικές Υπηρεσίες 181
3.1.12.2 Διαχείριση OCC με βάση τις Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 183
3.1.12.3 Διαχείριση OPC με βάση τις Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 194
3.1.13 Μέθοδοι και Επιπλοκές Θεραπείας του OCC και OPC 206
3.1.13.1 Χειρουργική Αντιμετώπιση 208
3.1.13.1.1 Τεχνικές χειρουργικής αντιμετώπισης 208
3.1.13.1.2 Τραχηλικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός 209
3.1.13.1.3 Επανέλεγχος μετά από Χειρουργική Αντιμετώπιση 211
3.1.13.1.4 Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία 212
3.1.13.2 Ακτινοθεραπεία 212
3.1.13.2.1 Τεχνικές Ακτινοθεραπείας 213
3.1.13.2.2 Δοσολογία & Κλασματοποίηση Ακτινοθεραπείας 214
3.1.13.2.3 Επανακτινοβόληση 215
3.1.13.3 Χημειοθεραπεία 216

3.1.13.3.1 Εισαγωγική Χημειοθεραπεία ... 216
3.1.13.3.2 Ταυτόχρονη Χημειο-Ακτινοθεραπεία ... 217
3.1.13.3.3 Χημειοθεραπεία & Τοπικά πολύ προχωρημένη νόσος ... 218
3.1.13.3.4 Χημειοθεραπεία & Μεταστατικός Καρκίνος ... 219
3.1.13.3.5 Επικουρική Χημειοθεραπεία ... 219
3.1.13.3.6 Χημειοθεραπεία διάσωσης ... 219
3.1.13.4 Μοριακή Στοχευμένη Θεραπεία ... 220
3.1.13.4.1 Στόχευση των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας ... 223
3.1.13.4.1.1 Στοχευμένη Θεραπεία έναντι EGFR ... 223
3.1.13.4.1.2 Στοχευμένη Θεραπεία έναντι VEGF/VEGFR ... 225
3.1.13.4.1.3 Στοχευμένη Θεραπεία έναντι HGF/MET ... 226
3.1.13.4.2 Στόχευση της οδού PI3K/AKT/Mtor ... 226
3.1.13.4.3 Στόχευση της οδού JAK/STAT ... 227
3.1.13.4.4 Στόχευση του NF-kB ... 227
3.1.13.4.5 Νέες στρατηγικές στόχευσης ... 227
3.1.13.5 Ανοσοθεραπεία ... 228
3.1.13.5.1 Στόχευση PD-1/PD-L1 ... 228
3.1.13.5.2 Αντισώματα CTLA-4 ... 229
3.1.13.5.3 Νέες στρατηγικές Ανοσοθεραπείας ... 230
3.1.13.6 Γονιδιακή Θεραπεία ... 231
3.1.13.7 Θεραπεία Επιγενετικής τροποποίησης ... 232
3.1.13.8 Συνδυαστική Θεραπεία ... 233
3.1.13.9 Διαχείριση πόνου & Παρηγορητική φροντίδα ... 234
3.1.13.10 Επιπλοκές θεραπείας ... 236
3.1.13.10.1 Πρόληψη επιπλοκών ... 237
3.1.13.10.2 Διαταραχές κατάποσης και επικοινωνίας ... 238
3.1.14 Ετερογένεια του HPV σχετιζόμενου Καρκίνου Στοματοφάρυγγα ... 240
3.1.14.1 Κλινική διαχείριση του σχετικού με HPV OPSCC ... 240
3.1.14.2 Κλινική ετερογένεια του σχετικού με HPV OPSCC ... 242
3.1.14.3 Μορφολογική ετερογένεια του σχετικού με HPV OPSCC ... 243
3.1.14.4 Μοριακή ετερογένεια του σχετικού με HPV OPSCC ... 246
3.1.14.5 Γονιδιωματικές και επιγονιδιωματικές αλλοιώσεις ... 249
3.1.15 Πρόγνωση ... 250
3.1.15.1 Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες ... 251
3.1.15.2 Μηχανισμοί βελτιωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία ... 254

3.1.15.2.1 HPV-επαγόμενη καρκινογένεση και γενετικές μεταβολές 255
3.1.15.2.2 Ανοσολογική επιτήρηση 256
3.1.15.2.3 Θεραπευτικές επιλογές και θεραπευτική ανταπόκριση 257
3.1.16 Πρόληψη 262
3.1.16.1 Στρατηγικές Πρωτογενούς Πρόληψης 262
3.1.16.1.1 Προφυλακτικός εμβολιασμός ενάντια στη λοίμωξη HPV 263
3.1.16.2 Στρατηγικές Δευτερογενούς Πρόληψης 266
3.1.16.3 Στρατηγικές Τριτογενούς Πρόληψης 266
3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ 267
3.2.1 Γενικά 267
3.2.2 Ιστολογική εξέταση 271
3.2.3 Ηλεκτρονική Μικροσκόπηση 271
3.2.4 Ανοσοϊστοχημεία 271
3.2.5 Southern και Northern blot Υβριδοποίηση 272
3.2.6 In-Situ Υβριδοποίηση 272
3.2.7 Hybrid Capture 273
3.2.8 Αλυσιδωτή Αντίδραση της Πολυμεράσης (PCR) 273
3.2.9 Real-Time PCR 274
3.2.10 RT-PCR (reverse transcriptase) 274
3.2.11 Ορολογικές εξετάσεις (ELISA) 275

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 277

4. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 279
4.1 Κύριος στόχος 279
4.2 Δευτερεύοντες στόχοι 279
4.3 Μετρήσεις και Ερωτηματολόγιο μελέτης 280
4.3.1 Κύριες μετρήσεις 280
4.3.2 Δευτερεύουσες μετρήσεις 280

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 289
5.1 Σχεδιασμός μελέτης 289
5.2 Πληθυσμός μελέτης 294
5.3 Κριτήρια συμμετοχής 294
5.3.1 Κριτήρια εισαγωγής 294
5.3.2 Κριτήρια αποκλεισμού 295
5.4 Ορισμός της περιόδου της μελέτης 295

5.5 Υλικό μελέτης..... 295
5.6 Μέθοδοι ανίχνευσης και τυποποίησης του ιού HPV..... 296
5.6.1 Ιστοπαθολογική εξέταση..... 296
5.6.2 Ανοσοϊστοχημεία..... 299
5.6.3 Τεχνολογία Μικροσυστοιχειών..... 301
5.6.3.1 Περιγραφή του συστήματος ανίχνευσης CLART® HPV3..... 302
5.6.3.2 Συστατικά και συντήρηση του kit CLART® HPV3 GENOMICA..... 305
5.6.3.3 Απαιτούμενα επιπρόσθετα υλικά..... 306
5.6.3.4 Γενικές συστάσεις και διαδικασίες χειρισμού..... 307
5.6.3.5 Λήψη δειγμάτων..... 308
5.6.3.6 Πρωτόκολλο εργασίας..... 308
5.6.3.7 Ανάλυση αποτελεσμάτων από το CAR®..... 316
5.6.3.8 Τεχνικές και λειτουργικές προδιαγραφές..... 318

6. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ..... 320

7. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ..... 321

8. ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΚΑΙ ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ..... 322

9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ..... 327

10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... 328

11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... 357

12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 389

13. ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... 395

14. SUMMARY..... 397

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ..... 399

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ..... 401

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημαντική πρόοδος της μοριακής βιολογίας τα τελευταία χρόνια, έχει επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στη διαδικασία της καρκινογένεσης στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Η αναγνώριση του αιτιολογικού ρόλου του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus-HPV) στην παθογένεση του καρκίνου σε διάφορες ανατομικές περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου αποτελεί επίκεντρο έντονου επιστημονικού ενδιαφέροντος, συζήτησης και έρευνας τα τελευταία χρόνια.

Τα επιδημιολογικά και μοριακά δεδομένα διακρίνουν μία ξεχωριστή ομάδα εκ πλακωδών καρκινωμάτων, κυρίως εκείνων που εντοπίζονται στην περιοχή του στοματοφάρυγγα, τα οποία σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με λοίμωξη από ογκογόνα στελέχη του HPV εμφανίζοντας ιδιαίτερα μοριακά και κλινικοπαθολογικά γνωρίσματα. Η λοίμωξη από τον ιό HPV αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα (Oropharyngeal Carcinoma-OPC) το 2007 από τον Διεθνή Οργανισμό για την Έρευνα του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC).

Στην Ελλάδα, περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε σχέση με την λοίμωξη από τον ιό HPV στα εκ πλακωδών καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC). Το ποσοστό HPV λοίμωξης κυμαίνεται από 0% έως 95% σε ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας (Oral Carcinoma-OC) σύμφωνα με τον Romanitan et al. σε μια αναδρομική μελέτη 115 Ελλήνων ασθενών μεταξύ 1986-2007, την Adamopoulou et al. σε μια προοπτική μελέτη σε 43 γυναίκες ασθενείς, την Blioumi et al. σε μια αναδρομική μελέτη 258 ατόμων (που συλλέχθηκαν από το 1970-2009) και την Tsimplaki et al. σε μια προοπτική μελέτη 53 Ελλήνων ασθενών. Σε ασθενείς με OPC το ποσοστό HPV λοίμωξης κυμαίνεται από 0% έως 43% σύμφωνα με τον Romanitan et al. σε μια αναδρομική μελέτη 115 Ελλήνων ασθενών μεταξύ 1986-2007 και τον Argyris et al. σε μια αναδρομική μελέτη 44 ασθενών μεταξύ 1993-2008. Η Tsimplaki et al. σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2017 στην οποία συμμετείχαν 172 ασθενείς με HNSCC και 91 άτομα υγιή (ομάδα ελέγχου), ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση της λοίμωξης με υψηλού κινδύνου HPV υποτύπους σε ασθενείς με OPC στην Ελλάδα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ ο HPV δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον OC. Το αποδιδόμενο κλάσμα (Attributable Fraction-AF) των OPCs που προκαλούνται από τον HPV στην

Ελλάδα σε μια πρόσφατη ημερολογιακή περίοδο 2017–2022, όπως ανέδειξε η αναδρομική, παρατηρητική, πολυκεντρική μελέτη ORPHEAS όπου συμμετείχαν 144 ασθενείς, φτάνει το 52.1%.

Η έλλειψη ισχυρών επιδημιολογικών δεδομένων στην Ελλάδα οφείλεται και στο γεγονός ότι οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε μεμονωμένα τοπικά κέντρα και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη μέθοδο ανίχνευσης του ιού (ανοσοϊστοχημεία, υβριδοποίηση, PCR), τα επιμέρους χαρακτηριστικά της κάθε μεθόδου, το είδος του δείγματος, τον τρόπο συντήρησης του ιστού, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως τόπος διαμονής, ηλικία, την ανατομική εντόπιση του δείγματος και τον επιπολασμό άλλων προδιαθεσικών παραγόντων. Οι διαφορές αυτές, μαζί με τις αληθινές περιοχικές διαφορές στον επιπολασμό της από του στόματος λοίμωξης από HPV, τις διαφορές σεξουαλικών συνηθειών σε συγκεκριμένους πολιτισμούς και τις διαφορές από τον ακριβή ανατομικό εντοπισμό των όγκων (στοματική κοιλότητα έναντι στοματοφάρυγγα), πιθανώς να ευθύνονται για τη μεγάλη διακύμανση των τιμών επιπολασμού. Με βάση αυτή την έλλειψη δεδομένων δεν είναι δυνατή η καταγραφή της επιδημιολογικής αλλαγής από HPV(-) σε HPV(+) του OPC και OC και οι προληπτικές ενέργειες για την επιδημία HPV(+) να παραμεληθούν ή να μην μπορούν να σχεδιαστούν.

Η παρούσα μελέτη αποτελείται από δύο μέρη. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην δομή και κύκλο ζωής του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, στην λοίμωξη που προκαλεί και στην κλινική εξέλιξη αυτής. Επίσης περιγράφονται επιδημιολογικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου και παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου (Head and Neck Cancer-HNC). Στη συνέχεια περιγράφονται οι μηχανισμοί καρκινογένεσης του ιού HPV δίνοντας έμφαση στον ρόλο αυτού στην αιτιοπαθογένεια του HNSCC και ιδίως του Στοματοφάρυγγα και της Στοματικής Κοιλότητας.

Πέρα από τα διάφορα επιδημιολογικά στοιχεία, κλινικές εκδηλώσεις και ιστολογικά ευρήματα, περιγράφεται η διαφορετική TNM ταξινόμηση και σταδιοποίηση κατά AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8^{η} έκδοση των σχετιζόμενων ή μη με τον ιό HPV εκ πλακωδών καρκινωμάτων του Στοματοφάρυγγα (Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-OPSCC) και της Στοματικής Κοιλότητας (Oral Squamous Cell Carcinoma-OSCC), η βιολογική συμπεριφορά των HPV(+) εκ πλακωδών καρκινωμάτων στις

παραπάνω αναφερόμενες ανατομικές περιοχές, η διαχείριση και η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών, εξηγούνται οι μηχανισμοί της βελτιωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία και ως εκ τούτου της καλύτερης πρόγνωσης που εμφανίζουν τα σχετιζόμενα με τον ιό HPV καρκινώματα του Στοματοφάρυγγα και της Στοματικής Κοιλότητας. Τέλος, αναλύονται αναλυτικά όλες οι μέθοδοι ανίχνευσης και τυποποίησης της HPV λοίμωξης.

Το ειδικό μέρος περιγράφει τα στοιχεία και χαρακτηριστικά της μελέτης μας όπως τον σκοπό και τους στόχους, τις μετρήσεις που έγιναν σε αυτή, τον πληθυσμό μελέτης και τα κριτήρια συμμετοχής των ασθενών, τον υλικό και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση και τυποποίηση του ιού HPV.
Συνολικά αναλύθηκε βιοπτικό υλικό από 171 ασθενείς από την περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας που προσήλθαν στην Ωτορινολαρυγγολογική και Γναθοχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων στα πλαίσια διερεύνησης και διάγνωσης ύποπτων για κακοήθεια αλλοιώσεων του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας. Επίσης στη μελέτη έλαβαν μέρος και ασθενείς με επιβεβαιωμένο ιστολογικά OPSCC και OSCC οποιουδήποτε σταδίου από το 2016. Από αυτούς 149 (87.1%) διαγνώστηκαν με OPSCC και OSCC και 22 (12.9%) ασθενείς με άλλες μορφές κακοήθειας όπως λέμφωμα, σάρκωμα, μελάνωμα και νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης καρκίνωμα. Από τους 149 ασθενείς με SCC οι 4 δεν εκπλήρωναν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη μας και στην τελική μελέτη συμμετείχαν συνολικά 145 ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών διεγνώσθη με OPSCC (60.7%, 88/145) και 57 (39.3%) ασθενείς με OSCC.
Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοσοϊστοχημικό έλεγχο για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16. Στη συνέχεια, σε κάθε δείγμα ασθενούς, ακολούθησε μοριακός έλεγχος για την ανίχνευση και τυποποίηση 49 στελεχών του ιού HPV με την τεχνική Clinical Arrays HPV. Οι παραπάνω έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τέλος, προχωρήσαμε στη συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τα χαρακτηριστικά των ασθενών που προέκυψαν από την αναλυτική λήψη του ιστορικού τους και στη εξαγωγή σημαντικών συμπερασμάτων.

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην εκτίμηση του αποδοτέου κλάσματος του σχετιζόμενου με τον ιό HPV καρκίνου στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας στη χώρα μας, προκειμένου να ευαισθητοποιηθούμε, να οδηγηθούμε σε περαιτέρω έρευνα και να εδραιωθεί η προοπτική επέκτασης του εμβολιασμού και σε νεαρούς άνδρες.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

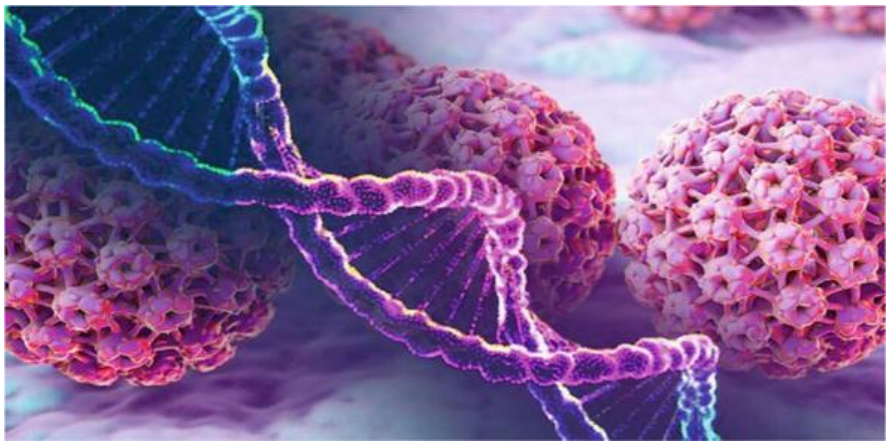
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV)

1.1.1 Γενικά για τους ιούς HPV

Οι ιοί Papilloma, που ταξινομήθηκαν στην οικογένεια Papillomaviridae το 2004 (1), παράγουν επιθηλιακούς όγκους στο δέρμα και στους βλεννογόνους των ανθρώπων και ορισμένων ζώων. Χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδικότητα προς την επιλογή του ξενιστή τους, ωστόσο, η διαζωική μετάδοση τους είναι εξαιρετικά σπάνια. Έως σήμερα έχουν αναγνωρισθεί σε 20 είδη θηλαστικών πάνω από 220 διαφορετικά είδη ιών Papilloma (2).

Ο HPV (Human Papillomavirus) είναι ένας μικρός DNA ιός που εμφανίζει εικοσαεδρική συμμετρία και στερείται εξωτερικού περιβλήματος. Αποτελείται από κυκλικό υπερελικωμένο δίκλωνο DNA μεγέθους ~8kb με MB 5,3x10 daltons. Το καψίδιό του έχει διάμετρο 55nm και αποτελείται από 72 καψομερίδια (3). Στο γονιδίωμα των ιών διαπιστώνονται κοινά χαρακτηριστικά με εκείνα του κυτταρικού DNA: έχει μορφή μικρού χρωμοσώματος και είναι συνδεδεμένο με ιστόνες κυτταρικής προέλευσης (4).



Εικόνα 1: Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων.
(πηγή: Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Maryland).

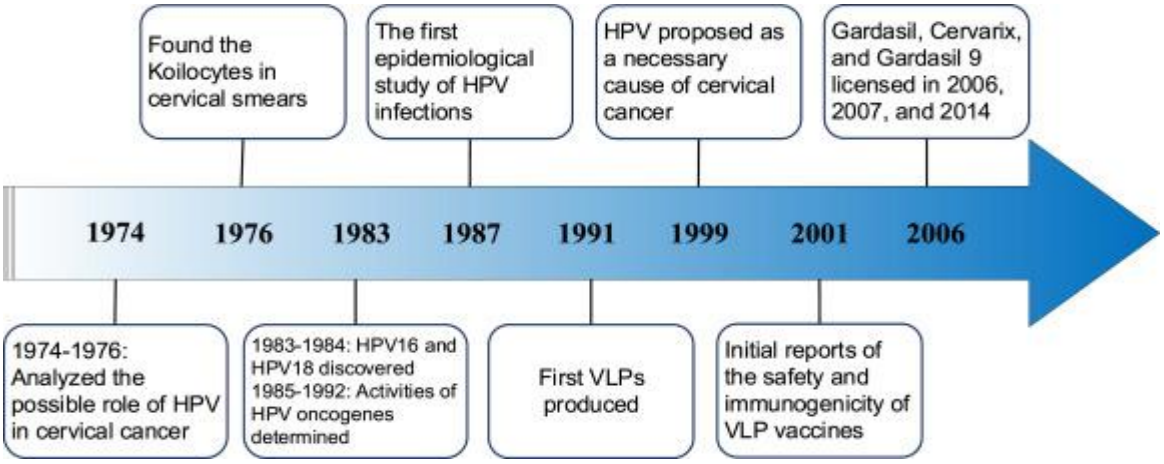
Υπάρχουν πάνω από 200 γενετικά διακριτοί τύποι αυτού του ιού, που ονομάζονται «στελέχη» ή «γενότυποι» του HPV, από τους οποίους ιατρική σημασία έχουν τα στελέχη του α' γένους (5). Όλοι οι ιοί μοιράζονται κοινή οργάνωση του ιικού γονιδιώματος παρά

τις ποικίλες βιολογικές ιδιότητες των διαφορετικών τύπων HPV (3). Το DNA κάθε στελέχους εμφανίζει ομολογία βάσεων εώς 90% με τα άλλα στελέχη (4). Η αρίθμηση των στελεχών υποδεικνύει τη σειρά ανακάλυψής τους (π.χ. HPV 18, HPV 31, κ.λπ.). Οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων επιδεικνύουν έναν ειδικό τροπισμό για τα καλυπτήρια επιθήλια του δέρματος και των βλεννογόνων, όπου προκαλούν υπερπλαστικές και νεοπλασματικές αλλοιώσεις. Διαφορετικά στελέχη παρουσιάζουν εκλεκτική προτίμηση για επιθήλια διαφόρων ανατομικών σημείων του σώματος (4), όπως του ανώτερου γεννητικού συστήματος, του στοματοφάρυγγα, του δέρματος, της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του τραχειοβρογχικού δέντρου, της ρινικής και των παραρρινίων κοιλοτήτων, του οισοφάγου, χωρίς να είναι ακόμη γνωστό ο λόγος αυτής της διαφορετικής προτίμησης.

1.1.2 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη καταγεγραμμένη αναφορά στον όρο «γεννητικά κονδυλώματα» εντοπίζεται στο 460 π.Χ., με τον διαχωρισμό τους σε τρεις διαφορετικούς τύπους να ακολουθεί το 25 μ.Χ. Αυτά τα οξυτενή κονδυλώματα, στα οποία αναφερόταν και ο συγκεκριμένος όρος, ήταν γνωστό από την αρχαιότητα ότι προκαλούνταν από τον ιό HPV (6). Η αφροδίσια προέλευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1842. Εν συνεχεία, το 1907, ο Ciuffo σε δημοσίευσή του υπέδειξε την ύπαρξη ενός μολυσματικού παράγοντα ως αίτιο πρόκλησης των θηλωμάτων (7). Το 1949, ο Strauss ήταν ο πρώτος που ανίχνευσε σωματίδια του ιού μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σε ανθρώπινα θηλώματα, ενώ ο Ayre περιέγραψε πρώτος τις κυτταρολογικές μεταβολές που προκαλούνται από ιούς σε κολπικά επιχρίσματα (8,9). Το 1965 καθιερώθηκε η σύνδεση των δερματικών θηλωμάτων με τον ιό HPV, ακολουθούμενη από τον χαρακτηρισμό της ομάδας των Ανθρώπινων Θηλωμάτων κατά την περίοδο 1962-1967. Η ύπαρξη διαφορετικών στελεχών του ιού HPV ανακαλύφθηκε από τον Almeida το 1969 (10). Το 1974, ο Zur Hausen επιβεβαίωσε την παρουσία περισσοτέρων του ενός γονοτύπων HPV με τη μέθοδο του υβριδισμού, και έως το 1977 είχε ανακαλύψει τέσσερις διαφορετικούς τύπους HPV. Επίσης, το 1975, ο Zur Hausen συνέδεσε τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με την HPV λοίμωξη (11). Το φαινόμενο της κοιλοκυτταρικής ατυπίας, που παρατηρείται σε καλοήθεις αλλά και σε προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, ανακαλύφθηκε από τους Meisels και Fortin το 1976 (12). Οι Zur Hausen και Gissman, την περίοδο 1976-1977, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υφίστανται περισσότερα από ένα στελέχη του ιού HPV (11). Το σύστημα ταξινόμησης του ιού HPV καθιερώθηκε το 1979 (13).

Κατά τη δεκαετία του 1980, η πρόοδος στη μελέτη των ιών HPV ήταν αξιοσημείωτη. Το 1983 και το 1984, οι Darst και Boshart αντιστοίχως εντόπισαν τα στελέχη HPV-16 και HPV-18 σε καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας (14). Το 1989, ο Von Knebel Doeberitz και οι συνεργάτες του αναφέρθηκαν στην εμπλοκή των περιοχών E6 και E7 του ιικού γονιδιώματος στην εκδήλωση της κακοήθειάς του (15). Την ίδια χρονιά, ο Dyson περιέγραψε την τροποποίηση της πρωτεΐνης Rb (Ρετινοβλάστωμα) από την πρωτεΐνη E7 (16), ενώ το 1990, ο Werness ανακάλυψε τη δέσμευση της πρωτεΐνης P53 από την πρωτεΐνη E6 του ιού (17). Η παραγωγή των πρώτων VLPs (σωματίδια ομοιάζοντα με τον ιό) από τις περιοχές L1 και L2 του ιού HPV επιτεύχθηκε το 1992 (18). Το 2001, οι Harro και συνεργάτες του δημοσίευσαν στοιχεία για την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα των εμβολίων VLP σε ανθρώπους (19). Το 2006, χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας στο πρώτο προφυλακτικό εμβόλιο HPV, το Gardasil® (13). Κατόπιν, το διδύναμο εμβόλιο HPV (Cervarix®) και το εννιαδύναμο εμβόλιο HPV (Gardasil 9®) έλαβαν έγκριση το 2007 και το 2014, αντιστοίχως. Οι προαναφερθείσες ανακαλύψεις αποτελούν τους σημαντικότερους σταθμούς στην ιστορική εξέλιξη της κατανόησης του ιού HPV (Εικόνα 2) (20).



Εικόνα 2: Σημαντικοί σταθμοί στην ιστορία του ιού HPV.
(πηγή: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383519306044).

1.1.3 Γονιδιωματική οργάνωση και λειτουργία του ιού HPV

Το δεσοξυριβονουκλεϊνικό οξύ (DNA), το οποίο συνιστά και το γενετικό υλικό του ιού HPV, φυσικώς ενσωματώνει το σύνολο των γενετικών οδηγιών και δομείται εκ συνδυασμών τεσσάρων διακριτών νουκλεοτιδίων: της αδενοσίνης, της γουανοσίνης, της κυτιδίνης και της θυμιδίνης. Η διάταξη τριών εκ των προαναφερθέντων νουκλεοτιδίων συγκροτεί ένα κωδικόνιο. Εκάστοτε κωδικόνιο φέρει την πληροφορία για τη βιοσύνθεση

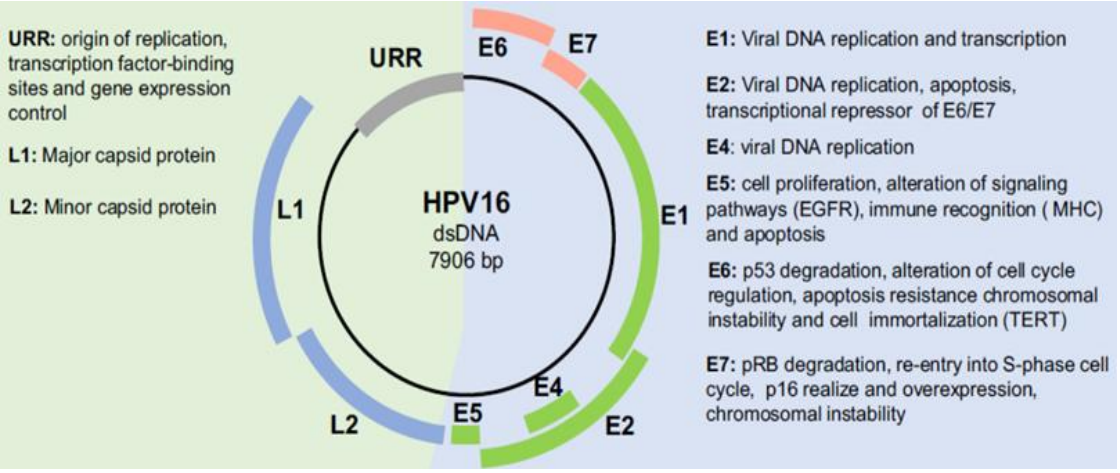
ενός αμινοξέος, προκειμένου τα αμινοξέα, εν συνεχεία, να διαμορφώσουν τις πρωτεΐνες.

Η ακολουθία κωδικονίων στο ιικό DNA που κωδικοποιεί τη σύνθεση μίας πρωτεΐνης (πολυπεπτιδίου), προσδιορίζεται ως «ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης» (Open Reading Frame-ORF).

Ο HPV φέρει εντός του γονιδιώματός του το πλήρες σύνολο των απαραίτητων πληροφοριών για την αυτοαναδιπλασίασή του και τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών του, εντούτοις στερείται ριβοσωματίων ή του απαραίτητου μηχανισμού πρωτεϊνικής σύνθεσης. Η εν λόγω έλλειψη δικαιολογεί την αδυναμία του ιού HPV για αυτοτελή πολλαπλασιασμό σε μη ζώντα υποστρώματα. Προς επίτευξη του πολλαπλασιασμού του, εκμεταλλεύεται τον γενετικό μηχανισμό του κυττάρου ξενιστή (21).

Το γονιδίωμα του ιού υποδιαιρείται σε τρεις διακριτές περιοχές (Εικόνα 3) (22):

1) την Πρώιμη Περιοχή Ε (Early Region), η οποία κωδικοποιεί τη σύνθεση των ενζύμων που είναι άκρως αναγκαία για την αναπαραγωγή του ιικού DNA, καθώς και τον έλεγχο της έκφρασης των ογκοπρωτεϊνών Ε6 και Ε7, οι οποίες προκαλούν τον κυτταρικό μετασχηματισμό (1,3,4). Η εν λόγω πρώιμη περιοχή Ε απαρτίζεται από επιμέρους Ανοιχτά Πλαίσια Ανάγνωσης (ORFs), ήτοι τα Ε1, Ε2, Ε3 έως Ε7.



Εικόνα 3: Η οργάνωση του γονιδιώματος του HPV .
(πηγή: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015)

1) Την Όψιμη Περιοχή L (Late Region), η οποία φέρει τις γενετικές πληροφορίες για τη σύνθεση των δομικών πρωτεϊνών του ιικού σωματιδίου. Η εν λόγω περιοχή έχει διατηρήσει υψηλό βαθμό εξελικτικής σταθερότητας, καθώς τα ανοιχτά πλαίσια

ανάγνωσης (ORFs) που την αποτελούν, δηλαδή οι πρωτεΐνες L1 και L2, επιδεικνύουν ελάχιστες αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων ιικών στελεχών (1,4).

2) Τη Ρυθμιστική Περιοχή URR ή NCR (Upstream Regulatory Region ή αλλιώς Non-Coding Region), η οποία εντοπίζεται μεταξύ της περιοχής E και της περιοχής L. Η λειτουργία της συνίσταται στη ρύθμιση της μεταγραφής τόσο από την περιοχή E όσο και από την περιοχή L, καθώς και της παραγωγής των δομικών πρωτεϊνών της κάψας. Η εν λόγω περιοχή (R) εμφανίζει τον υψηλότερο βαθμό μεταβλητότητας ανάμεσα στα διαφορετικά ϊϊκά στελέχη (4).

Κύριες λειτουργίες των ORFs

E1 και E2: Κωδικοποιούν θεμελιώδεις ρυθμιστικές πρωτεΐνες για τον ιό HPV. Αυτές οι πρωτεΐνες επιβλέπουν τη μεταγραφή των E6 και E7, καθώς και τον πολλαπλασιασμό του ιικού γενετικού υλικού. Όταν το DNA του ιού ενσωματώνεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα, συχνά υφίσταται διάσπαση στην περιοχή E2. Αυτή η διάσπαση έχει ως συνέπεια την αδρανοποίηση των E1 και E2, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη μεταγραφή των E6 και E7.

E4: Συμμετέχει στη διαταραχή του πλέγματος της κυτταροκερατίνης στις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου, γεγονός που διευκολύνει την απελευθέρωση των ιοσωματιδίων. Συνδέεται επίσης με την εκδήλωση της κοιλοκυττάρωσης, σε συνεργασία με τη λειτουργία της E1.

E5: Επιδρά στην κυτταρική μεμβράνη, επηρεάζοντας έτσι τον έλεγχο των κυτταρικών διαιρέσεων.

E6 και E7: Παράγουν πρωτεΐνες που μεταβάλλουν τους ρυθμούς πολλαπλασιασμού των μολυσμένων κυττάρων, με συνέπεια ο ανθρώπινος οργανισμός να απωλέσει τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου. Η ανεμπόδιστη δράση των E6 και E7 από τους ογκογόνους τύπους HPV οδηγεί σε υπερπαραγωγή των αντίστοιχων ογκοπρωτεϊνών. Αυτές οι ογκοπρωτεΐνες παρουσιάζουν ισχυρή χημική συγγένεια με τις πρωτεΐνες p53 και pRb, οι οποίες προέρχονται από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια του οργανισμού. Η σύνδεση των E6 και E7 με τις p53 και pRb προκαλεί την απενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού μηχανισμού του ανθρώπινου κυττάρου. Υπό την γενετική καθοδήγηση του ιού, το κύτταρο αρχίζει να αναπαράγεται ανεξέλεγκτα (φαινόμενο αθανατοποίησης κυττάρου), καταλήγοντας στον σχηματισμό κακοήθους όγκου. Αντίθετα, οι E6 και E7 των HPV

χαμηλού κινδύνου δεν επιδεικνύουν ισχυρή χημική συγγένεια με τις p53 και pRb, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η αθανατοποίηση των κερατινοκυττάρων. Αυτή η διάκριση αποτελεί και τη θεμελιώδη διαφορά μεταξύ των ογκογόνων και των χαμηλού κινδύνου τύπων HPV.

L1 και L2: Τίθενται σε λειτουργία στην όψιμη φάση της μόλυνσης και είναι υπεύθυνες για την παραγωγή των πρωτεϊνών που συγκροτούν την κάψα (το εξωτερικό περίβλημα) του HPV. Οι περιοχές αυτές είναι εξαιρετικά ευαίσθητες σε σήματα που αφορούν τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων.

Η διαδικασία διαφοροποίησης του πλακώδους επιθηλίου βρίσκεται σε πλήρη συνάρτηση με τις δύο φάσεις της αντιγραφής του ιοσωματιδίου. Ο ιός αντιγράφει το γενετικό του υλικό στις κατώτερες στιβάδες του επιθηλίου. Σε δεύτερο στάδιο, καθώς τα διαφοροποιημένα κύτταρα μετακινούνται προς τις επιφανειακές στιβάδες, συντίθενται οι συστατικές πρωτεΐνες της κάψας του HPV. Το νέο ιοσωματίδιο ολοκληρώνεται και αποδεσμεύεται από το κύτταρο, όταν το ώριμο, εκφυλισμένο πλέον, κύτταρο φτάσει στην επιφανειακή στιβάδα. Αυτό δικαιολογεί γιατί οι πρωτεΐνες της κάψας του HPV εντοπίζονται συχνότερα στις χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις, όπου η διαφοροποίηση του επιθηλίου δεν έχει υποστεί ουσιαστική διαταραχή. Αντίθετα, στις υψηλού βαθμού αλλοιώσεις η ανεύρεση πρωτεϊνών της κάψας δεν είναι συνηθισμένη, λόγω της σημαντικής διαταραχής στη δομή του επιθηλίου. Στο διεισδυτικό καρκίνωμα, η ανεύρεση αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια ή αδύνατη, επειδή ο ιός δεν αναπαράγεται πλέον, καθώς έχει ήδη ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό του ξενιστή.

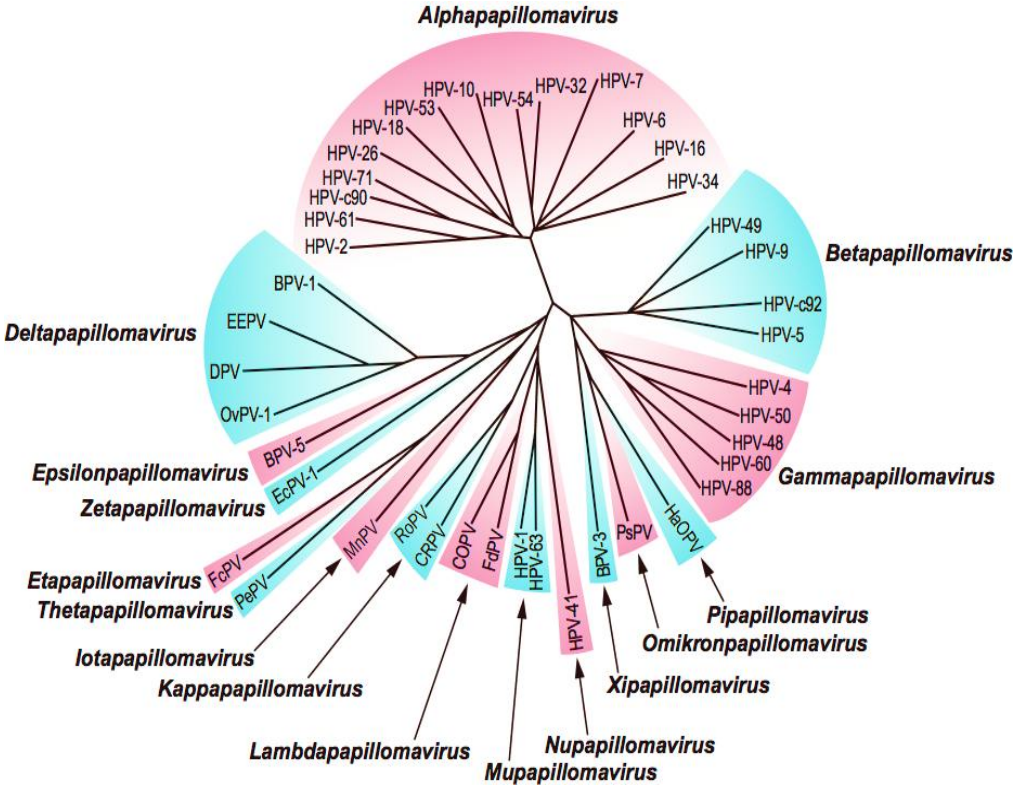
1.1.4 Ταξινόμηση των ιών HPV

Οικογένεια: Papovaviridae
Γένος: Papillomavirus

- Ιοί θηλωμάτων του ανθρώπου (πολλοί τύποι)
- Ιός του θηλώματος του κονίκλου (Shope)
- Ιοί θηλωμάτων άλλων θηλαστικών (βοοειδών, αλόγων, κυνών, προβάτων, χάμστερ)

Οι Θηλωματοϊοί εντάσσονται στην οικογένεια των Papova ιών. Η ταξινόμηση των ιών HPV γίνεται με διάφορους και πολλούς τρόπους. Ειδικότερα, υποδιαιρούνται σε 16 γένη με βάση την εξελικτική θεώρηση. Η ονοματοδοσία των γενών ακολουθεί τη σειρά των

γραμμάτων του ελληνικού αλφαβήτου, από το α (Alpha) έως το π (Pi). Από αυτά, πέντε γένη (Alpha, beta, gamma, mu, nu) περιλαμβάνουν στελέχη που προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ τα υπόλοιπα φιλοξενούν στελέχη με ζωικούς ξενιστές (Εικόνα 4). Το 90% των ταυτοποιημένων μέχρι σήμερα ιών θηλωμάτων συγκαταλέγεται στα δύο επικρατέστερα γένη: στους Alpha και Beta. Η πλειονότητα των ιών HPV ανήκει στο γένος Άλφα. Το γένος Beta περιλαμβάνει ιούς HPV που συνδέονται με λοιμώξεις οι οποίες συνήθως δεν εκδηλώνουν εμφανή κλινικά συμπτώματα. Ορισμένα στελέχη του γένους Alpha ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη διηθητικών πλακωδών καρκινωμάτων σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις, συμπεριλαμβανομένου του στοματοφάρυγγα, του τραχήλου της μήτρας και της πρωκτογεννητικής περιοχής. Τα εν λόγω στελέχη χαρακτηρίζονται ως υψηλού ογκογόνου κινδύνου και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τους τύπους 5, 6, 7, 9 και 11 (23,24). Αντιθέτως, τα στελέχη του γένους Alpha που προκαλούν καλοήθη βλεννογονικά θηλώματα χαρακτηρίζονται ως στελέχη χαμηλού κινδύνου με κύριο εκπρόσωπο τον HPV 6 του είδους 10 (25).



Εικόνα 4: Η ταξινόμηση των ιών HPV σε γένη.
(πηγή: https://ictv.global/report_9th/dsDNA/Papillomaviridae)

Βάσει της αλληλουχίας των γονιδίων L1, οι ιοί κατατάσσονται σε διακριτούς τύπους, υποτύπους και παραλλαγές, ανάλογα με τη γενετική τους απόκλιση, η οποία υπερβαίνει το 10%, κυμαίνεται μεταξύ 2% και 10%, ή ανέρχεται έως 2% αντιστοίχως (26). Η περαιτέρω

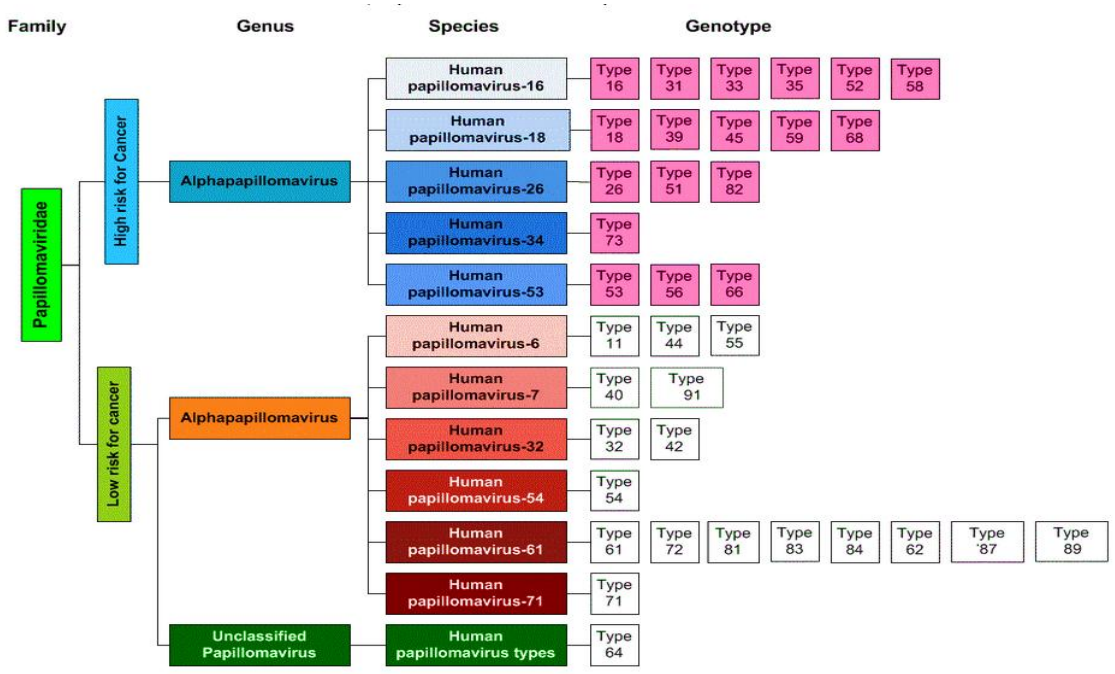
ταξινόμηση σε δερματικούς και βλεννογόνιους τύπους προσδιορίζεται βάσει του ιστικού τροπισμού τους. Σε συνάρτηση με το ογκογόνο δυναμικό τους, υποδιαιρούνται σε κατηγορίες χαμηλού και υψηλού κινδύνου (27):

Χαμηλού κινδύνου (Low Risk-LR): 2, 6, 7, 8, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 72, 81, ISO39 και MM4 (οι οποίοι συσχετίζονται με τον HPV 51), MM7, CP6108 και CP8304 (που συσχετίζονται με τους HPV61-62), CP8061 και MM8.

Υψηλού κινδύνου (High Risk-HR): 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82.

Σε αλλοιώσεις στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας έχουν ανιχνευτεί 25 γενότυποι HPV. Αυτοί είναι οι εξής: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 40, 45, 52, 55, 57, 58, 59, 69, 72, 73 . Η πλειοψηφία είναι LR (6, 11, 13, 32), σχετίζονται συνήθως με καλοήθεις θηλωματώδεις βλάβες και έχουν μικρή ογκογενετική ικανότητα. Εν αντιθέσει, οι γονότυποι του ιού HPV που χαρακτηρίζονται ως HR (συγκεκριμένα οι τύποι 16, 18, 31, 33, 35) επιδεικνύουν ενισχυμένο ογκογόνο δυναμικό και συνδέονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιθηλιακών δυσπλασιών, καθώς και εκ πλακωδών καρκινωμάτων στην περιοχή του στοματοφάρυγγα και της στομαικής κοιλότητας.

Η Εικόνα 5 που ακολουθεί απεικονίζει την κατάταξη των ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων, βάσει γένους, είδους και τύπου.

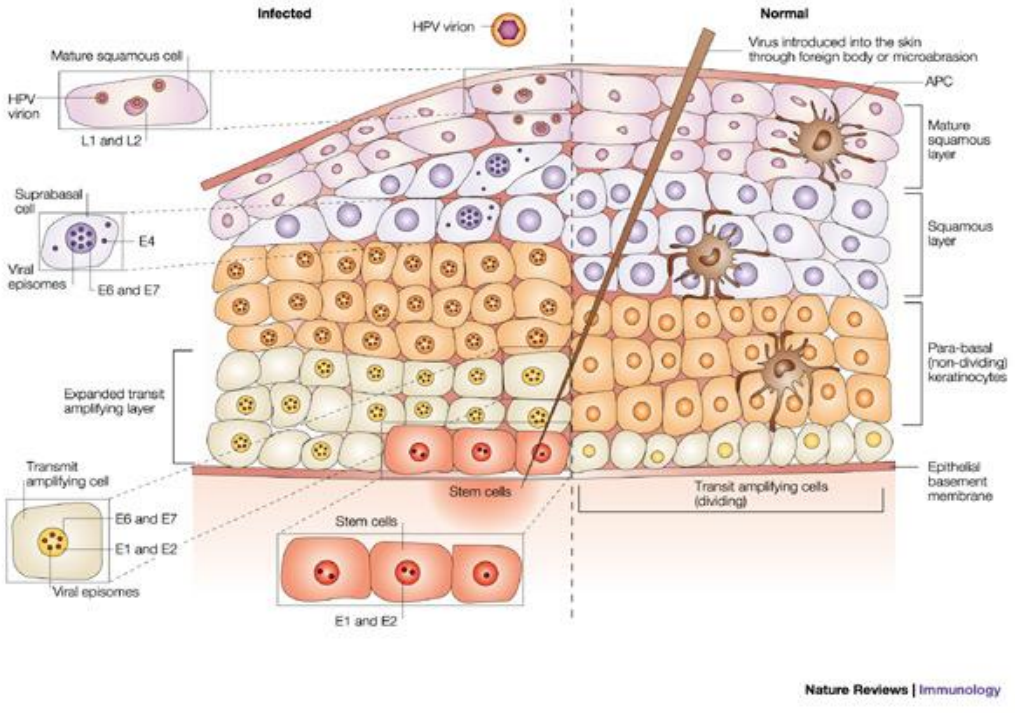


Εικόνα 5: Η ταξινόμηση των ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ανά γένος, είδος και τύπο. (πηγή: http://cvc.dfci.harvard.edu/hpv/HTML/classification.html)

1.1.5 Κύκλος ζωής του ιού HPV

Ο πολλαπλασιασμός του ιού HPV πραγματοποιείται στα βασικά επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος ή των βλεννογόνων. Ωστόσο, η συναρμολόγηση των καψιδίων και ο σχηματισμός πλήρων ιοσωματιδίων (που περιλαμβάνουν το γενετικό υλικό και την κάψα) λαμβάνει χώρα στις επιφανειακές στιβάδες του επιθηλίου. Ο αναπαραγωγικός κύκλος του ιού HPV περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1) Είσοδος του ιού στο κύτταρο και απέκδυση (30): Η πρόσβαση του ιού στα αρχικά κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου, η οποία είναι απαραίτητη για την έναρξη της λοίμωξης, επιτυγχάνεται μέσω μικροαμυχών ή εκδορών. Μετά την εγκατάσταση του ιού στα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας (Εικόνα 6) (31), ο HPV ακολουθεί τον κύκλο του, εκφράζοντας τις πρωτεΐνες του σε κάθε στάδιο της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων. Αυτά τα κύτταρα διαφοροποιούνται και μετακινούνται προς τις ανώτερες στιβάδες, και κατά την άφιξή τους στην εξωτερική επιφάνεια του βλεννογόνου ή του δέρματος, αποβάλλονται. Η ολοκλήρωση της αναπαραγωγής του ιού επιτελείται αποκλειστικά στις ανώτερες στιβάδες του βλεννογόνου ή του δέρματος, ενώ τα νεοσχηματισθέντα ιοσωματίδια απελευθερώνονται με την απόπτωση των κυττάρων-ξενιστών (32).



Εικόνα 6: Η θέση στο πλακώδες επιθήλιο των κύριων σταδίων του κύκλου ζωής του ιού των θηλωμάτων. (πηγή: https://www.nature.com/articles/nri1260)

Η είσοδος του ιού εντός των κυττάρων προϋποθέτει την παρουσία των Πρωτεογλυκανών Θειικής Ηπαράνης (HSPGs), οι οποίες εντοπίζονται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και λειτουργούν ως υποδοχείς για τον ιό HPV (33). Η Θειική Ηπαράνη συνδέεται με το καρβοξυτελικό άκρο της καψιδιακής πρωτεΐνης L1 (34). Μεταξύ των HSPGs, η syndecan-1 αναγνωρίζεται ως ο πιθανότερος υποδοχέας του ιού. Επικουρικοί υποδοχείς, όπως η ιντεγκρίνη α6β4, ενδέχεται να συμβάλλουν στον μηχανισμό εισόδου του ιού στο κύτταρο. Είναι πιθανό διάφορα στελέχη του ιού να χρησιμοποιούν διαφορετικές διαδρομές εισόδου στα επιθηλιακά κύτταρα.
Η εισαγωγή του προσδεμένου στον κυτταρικό υποδοχέα ιικού σωματιδίου αποτελεί μια βραδεία διεργασία, με ημιπερίοδο ζωής που υπολογίζεται σε αρκετές ώρες. Αυτή πραγματοποιείται μέσω ενδοκυττάρωσης, εντός κυστιδίων (30) επενδυμένων με κλαθρίνη ή καβεολίνη, ανάλογα με τον εκάστοτε ιικό τύπο (35). Ακολούθως, το καψίδιο του ιού υφίσταται αποσυναρμολόγηση (απέκδυση) εντός των λυσοσωμάτων, μέσω της διάσπασης των ενδοκαψιδιακών δισουλφιδικών δεσμών. Το ιικό DNA, αφού διέλθει την πυρηνική μεμβράνη, εισέρχεται στον πυρήνα του μολυσμένου κυττάρου, με τη συνδρομή της καψιδιακής πρωτεΐνης L2 (36).

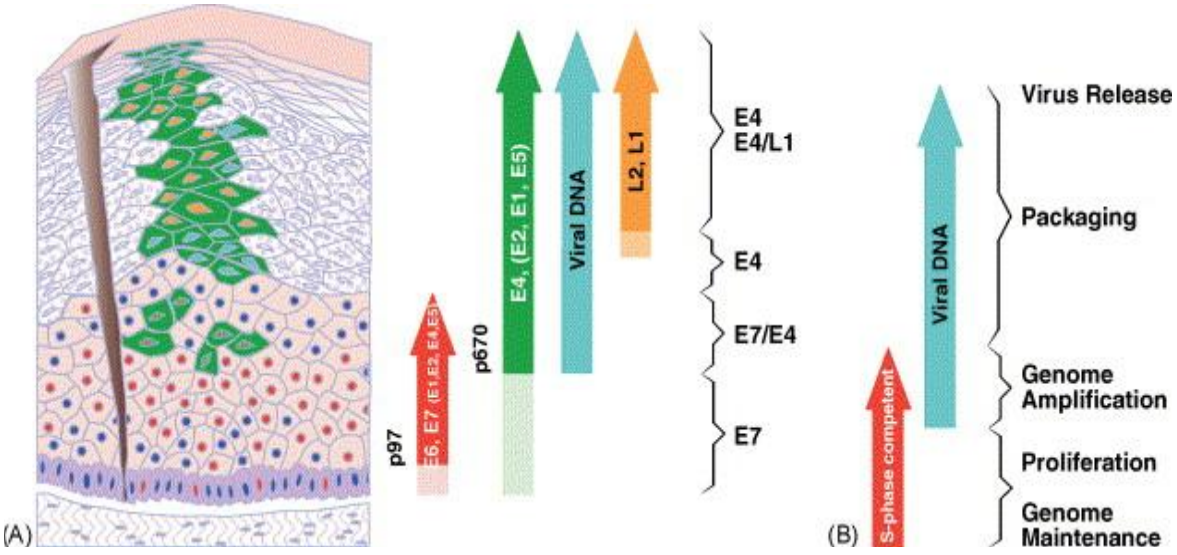
2) Διαφύλαξη του γονιδιώματος σε επισωμική μορφή εντός του πυρήνα των βασικών κυττάρων του επιθηλίου, σε περιορισμένο αριθμό αντιγράφων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της έκφρασης των ιικών πρωτεϊνών Ε1 και Ε2 (37), οι οποίες παράλληλα διευκολύνουν τον ορθό διαχωρισμό του γενετικού υλικού του ιού κατά την κυτταρική διαίρεση (38).

3) Παραγωγική φάση: Κατά την εκδήλωση λοίμωξης από τον ιό HPV, η έκφραση του γονιδίου Ε7 και ενδεχομένως του γονιδίου Ε6, επισύρει την αναστολή της εξόδου από τον κυτταρικό κύκλο, καθώς και την επιβράδυνση της φυσιολογικής τελικής διαφοροποίησης (39). Οι πρωτεΐνες Ε6 και Ε7 δρουν συνεργικά για την επίτευξη αυτού του αποτελέσματος. Σε ιούς HPV υψηλού κινδύνου, οι εν λόγω πρωτεΐνες εκφράζονται από ένα δικιστρονικό mRNA, που παράγεται από τον πρώιμο προαγωγέα P97. Οι πρωτεΐνες Ε6 και Ε7 αλληλοεπιδρούν με ποικίλους ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, προάγοντας την εξέλιξή του (40). Η πρωτεΐνη Ε6 συμπληρώνει τη δράση της Ε7, αναστέλλοντας την επαγωγή της απόπτωσης. Πέραν των πρωτεϊνών Ε6 και Ε7, στη φάση αυτή παρατηρείται έκφραση και των υπολοίπων πρώιμων πρωτεϊνών (Ε1, Ε2, Ε4, Ε5) (41).

4) Αντιγραφή του ιικού γενώματος σε τρία διακριτά στάδια κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του, με αποκλίνουσα συχνότητα. Αρχικά, το ιικό γονιδίωμα αντιγράφεται στον πυρήνα των κυττάρων της βασικής στιβάδας, όπου διατηρείται σε επισωμική μορφή με

περίπου 10-200 αντίγραφα ανά κύτταρο (42). Εν συνεχεία, το γονιδίωμα του ιού πολλαπλασιάζεται εκ νέου κατά τη διαίρεση των κυττάρων της βασικής στιβάδας, στην φάση S. Κατά το στάδιο αυτό, το DNA του ιού αντιγράφεται παράλληλα με το DNA του κυττάρου ξενιστή, παράγοντας σε κάθε κύκλο αντιγραφής δύο αντίγραφα, ένα για κάθε θυγατρικό κύτταρο. Το τελικό στάδιο αντιγραφής του ιικού γενώματος λαμβάνει χώρα στα μολυσμένα κύτταρα των ανώτερων στιβάδων. Σε αυτά τα κύτταρα παρατηρείται έξαρση της αντιγραφικής δραστηριότητας του ιικού γενώματος, με σκοπό τη σύνθεση του ιικού DNA που πρόκειται να ενσωματωθεί στα νεοσχηματιζόμενα ιϊκά σωματίδια (43).

5) Η συναρμολόγηση των ιικών σωματιδίων και η απελευθέρωση του ιού στην ανώτερη επιθηλιακή στοιβάδα προϋποθέτει, εκτός από τις καψιδιακές πρωτεΐνες L1 και L2, την παρουσία της πρωτεΐνης E2 (36), η οποία διαδραματίζει ρόλο στην τοποθέτηση του ιικού γενετικού υλικού εντός των προσφάτως διαμορφωμένων καψιδίων (44). Η ολοκλήρωση της ωρίμανσης των ιικών σωματιδίων λαμβάνει χώρα όταν τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα ανέλθουν στην επιθηλιακή στοιβάδα. Εν τέλει, ο ιός εκλύεται από το κερατινώδες περίβλημα που έχει διαμορφωθεί στην κυτταρική επιφάνεια. Οι ιοί HPV δεν επιφέρουν λύση των μολυσμένων κερατινοκυττάρων και ο ακριβής μηχανισμός της κυτταρικής απελευθέρωσης παραμένει αδιευκρίνιστος (45). Στην εν λόγω διεργασία ενδέχεται να εμπλέκεται η πρωτεΐνη E1^E4. Η πρωτεΐνη αυτή αλληλεπιδρά με και διαταράσσει το κεράτινο ινιδιακό πλέγμα, το οποίο αναπτύσσεται στην επιφάνεια των μολυσμένων κερατινοκυττάρων, με αποτέλεσμα την αποδέσμευση και έκλυση των νεοσχηματιζόμενων ιικών σωματιδίων από το κύτταρο (46). Η εκδήλωση των ιικών γονιδίων, σε συνάρτηση με τα στάδια του κύκλου ζωής του ιού HPV, παρουσιάζεται στην Εικόνα 7 (47).



Εικόνα 7: Κύκλος ζωής του ιού HPV και συνοπτική απεικόνιση της έκφρασης των ιικών γονιδίων. (πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753007/)

1.1.6 HPV λοίμωξη και κλινική εξέλιξη

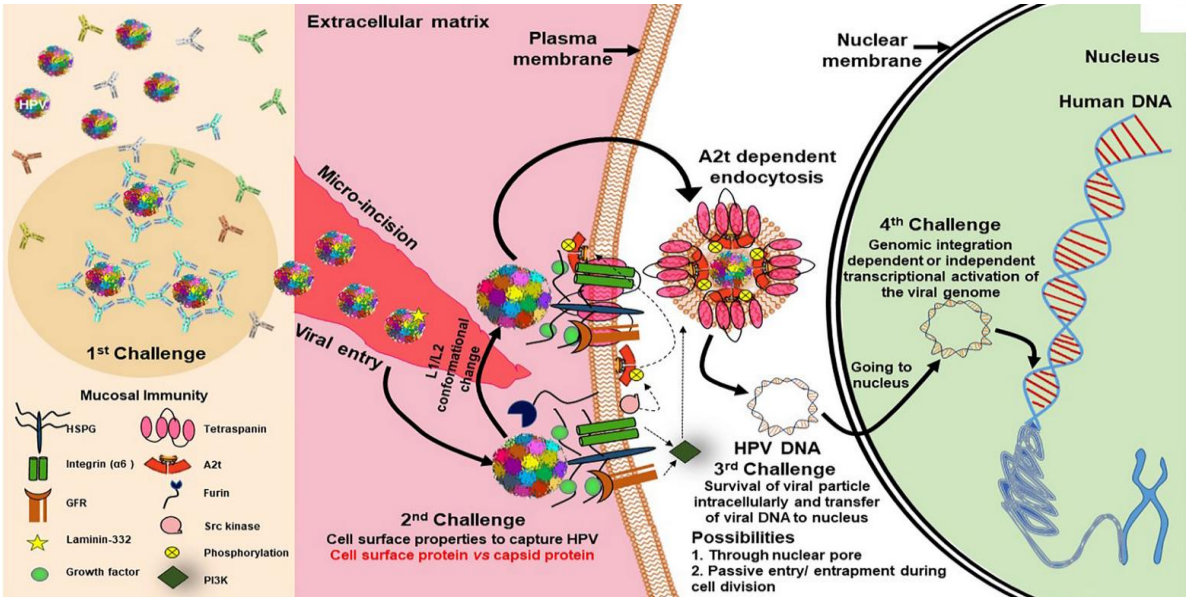
Η κλινική πορεία της λοίμωξης από τον ιό HPV παρουσιάζει 4 διακριτές μορφές: (48):
1) Λανθάνουσα λοίμωξη οι οποία οφείλεται στη μακροχρόνια παραμονή του γενετικού υλικού του ιού εντός των κυττάρων ως ανεξάρτητα πλασμίδια. Είναι δυνατόν να παραμείνει ασυμπτωματική για πολλά χρόνια, χωρίς την εμφάνιση ορατών ή μικροσκοπικών αλλοιώσεων (49), ή να ενεργοποιηθεί, κυρίως ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού. Τα χαρακτηριστικά της λανθάνουσας λοίμωξης είναι: α) Η επιβεβαίωσή της γίνεται αποκλειστικά μέσω μοριακών τεχνικών, οι οποίες ανιχνεύουν το DNA του ιού εντός των μολυσμένων επιθηλιακών κυττάρων. β) Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η πλειονότητα των κυττάρων υφίσταται επιθηλιακή διαφοροποίηση χωρίς να συνυπάρχει ο παραγωγικός κύκλος ζωής του HPV. Το ιικό DNA αναπαράγεται παράλληλα με τις κυτταρικές διαιρέσεις, διατηρώντας έναν μικρό αριθμό επισωμάτων στα κύτταρα της βασικής στιβάδας (50). γ) Η έκφραση των γονιδίων του ιού περιορίζεται στις πρωτεΐνες Ε1 και Ε2, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αντιγραφή του DNA του ιού.
2) Παραγωγική λοίμωξη όπου λαμβάνουν χώρα οι εξής διεργασίες: α) Παραμονή του γονιδιώματος του ιού σε επισωματική μορφή β) Παραγωγή μεγάλου αριθμού ιικών αντιγράφων γ)Διαφοροποίηση των μολυσμένων επιθηλιακών κυττάρων και μετανάστευση αυτών στις επιφανειακές στοιβάδες δ) Μεταγραφή των όψιμων ιϊκών γονιδίων L1 και L2 ε) Βιοσύνθεση των πρωτεϊνικών δομικών συστατικών του καψιδίου και την επακόλουθη συναρμολόγηση νέων ιοσωματιδίων ζ) Έκλυση των ολοκληρωμένων ιογενών σωματιδίων από τα προσβεβλημένα επιθηλιακά κύτταρα της επιφανειακής στοιβάδας η) Περαιτέρω διασπορά της μόλυνσης, η οποία εκδηλώνεται με την εμφάνιση είτε κλινικά εμφανών είτε υποκλινικών παθολογικών μεταβολών.
Επιπλέον, η παραγωγική φάση της ιογενούς λοίμωξης συσχετίζεται με διακριτές κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις, οι οποίες εντοπίζονται στα κύτταρα της ενδιάμεσης και της επιφανειακής ζώνης του επιθηλίου (51).
Τα κύτταρα αυτά που ονομάζονται κοιλοκύτταρα, παρουσιάζουν κυτταροπλασματική κενοτοπίωση και πυκνωτικούς υπερχρωματικούς πυρήνες αλλά στερούνται μιτωτικής δραστηριότητας. Μεταξύ των ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών που παρατηρούνται συγκαταλέγονται η υπερπλασία της βασικής στοιβάδας (ακάνθωση), καθώς και η παρουσία δυσκεράτωσης, παρακεράτωσης ή υπερκεράτωσης (52). Οι αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού συνήθως περιλαμβάνουν τα επίπεδα κονδυλώματα και τις ήπιες δυσπλασίες, ενώ τα οξυτενή κονδυλώματα αναπτύσσονται ως εξωφυτικές βλάβες, δημιουργούμενα ως

θηλωματώδεις προσεκβολές συνεπεία του πολλαπλασιασμού των αγγείων του υποκείμενου στρώματος (53).

3) Εμμένουσα λοίμωξη από στελέχη υψηλού κινδύνου που πιθανόν να οδηγήσει σε αδιάκοπη είσοδο των προσβεβλημένων κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο, σε συγκέντρωση γενετικών μεταβολών που ευνοούν την κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση, σε παρεμπόδιση της ομαλής περάτωσης του βιολογικού κύκλου των κυττάρων αυτών, σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό σχεδόν σε όλο ή και σε ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου, με ελάχιστη έως ανύπαρκτη διαφοροποίηση στην επιφανειακή στιβάδα (48), και τέλος, σε υψηλού βαθμού δυσπλασία. Καθώς ο βαθμός δυσπλασίας προοδευτικά αυξάνεται, παρατηρούνται: μείωση των κοιλοκυτταρικών αλλοιώσεων, πυρηνική ατυπία, απώλεια της πολικότητας των κυττάρων και μη τυπικές μιτωτικές μορφές (54). Η ενσωμάτωση του ιϊκού DNA στο γενετικό υλικό του κυττάρου υποδοχέα αποτελεί συχνό φαινόμενο σε προκαρκινικές βλάβες, συνεισφέροντας στην επιταχυνόμενη εξέλιξή τους προς καρκίνο, σε σύγκριση με εκείνες που περιέχουν μόνο εξωχρωμοσωμικό HPV DNA. Η υπερέκφραση των ογκογονιδίων Ε6 και Ε7, η οποία προκαλείται από την ενσωμάτωση, επιφέρει μεταβολές στον ρυθμό πολλαπλασιασμού των προσβεβλημένων κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την απόκτηση αθανασίας και την κακοήθη μετατροπή τους (55).

4) Νεοπλάσματα, στα οποία το ιογενές DNA ανευρίσκεται ενσωματωμένο στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή.

Η εγκατάσταση μεταγραφικά ενεργής HPV λοίμωξης σε επιθηλιακούς ιστούς αντιμετωπίζει διάφορες προκλήσεις (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Προκλήσεις για την εγκατάσταση της HPV λοίμωξης σε βασικά επιθηλιακά κύτταρα στην περιοχή Κεφαλής & Τραχήλου.(πηγή: https://www.frontiersin.org/files/Articles/537650/fcimb-10-537650-HTML/image_m/fcimb-10-537650-g003.jpg)

Η πρώτη πρόκληση τίθεται από την ανοσία του βλεννογόνου έναντι των πρωτεϊνών του περιβλήματος του HPV, η οποία οδηγεί σε κάθαρση από ειδικά αντισώματα HPV. Η δεύτερη πρόκληση είναι η είσοδος του ιού, η οποία διευκολύνεται ειδικά μέσω μικροτραυματισμών και αλληλεπίδρασης συμπλεγμάτων HPV-HSPG (πρωτεογλυκάνη θειικής ηπαράνης)-αυξητικού παράγοντα με υποδοχείς αυξητικού παράγοντα που οδηγεί σε ταχεία ενεργοποίηση σηματοδοτικών οδών, όπως η PI3K/Akt/mTOR, οι οποίες αναστέλλουν περαιτέρω την αυτοφαγία του κυττάρου προς όφελος του ιού. Επιπλέον, η src κινάση φωσφορυλιώνει την αννεξίνη A2 (AnxA2) στο Tyr23 (A2t), ο HPV αναγνωρίζει το A2t και συνδέεται με αυτό.

Η τρίτη πρόκληση παρουσιάζεται για το ιικό DNA για την επιβίωση στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον και τη μεταφορά του στον πυρήνα, η οποία πιθανότατα θα μπορούσε να γίνει μέσω παθητικής εισόδου/παγίδευσης κατά την κυτταρική διαίρεση. Η τελευταία και πιο κρίσιμη πρόκληση παρουσιάζεται για την γονιδιωματική ενσωμάτωση και την μεταγραφική ενεργοποίηση του ιικού γονιδιώματος για την παραγωγή λειτουργικών μεταγραφών E6/E7. Σε έλλειψη μεταγραφικής ενεργοποίησης των E6 και E7, η βλάβη είναι παρόμοια με την HPV αρνητική βλάβη.

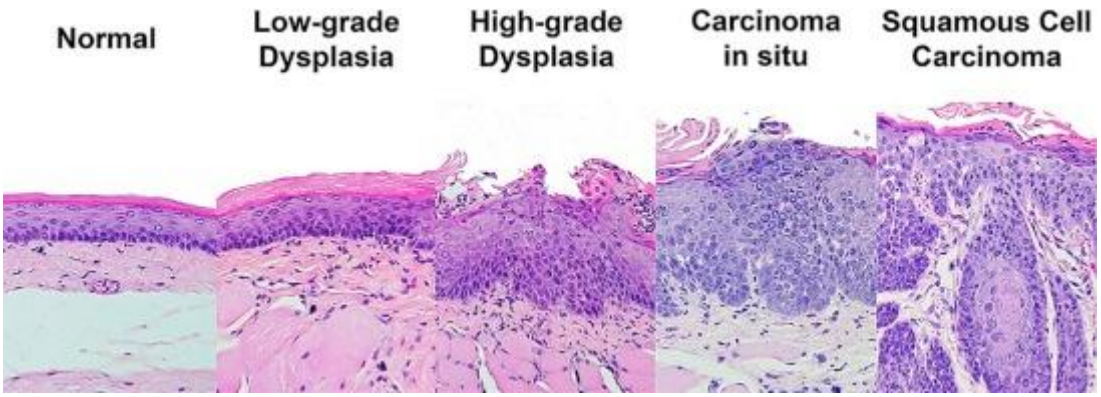
1.1.7 HPV λοίμωξη και Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις

Ο ιός HPV που προσβάλλει επιλεκτικά το πλακώδες επιθήλιο (επιθηλιοτροπικός ιός), προσκολλάται αρχικά στους κυτταρικούς υποδοχείς των επιθηλιακών κυττάρων, στη συνέχεια διεισδύει στο κυτταρόπλασμα και τέλος στον πυρήνα του μολυσμένου κυττάρου. Κατόπιν ακολουθεί η περίοδος επώασης, διάρκειας 2 εβδομάδες-8 μήνες, κατά την οποία ο ιός εγκαθίσταται ως επίσωμα εντός των κυττάρων της βασικής στιβάδας. Εν συνεχεία, εκδηλώνεται η έκφραση πρώιμων πρωτεϊνών που ελέγχουν την αντιγραφή του ιικού DNA κατά τη διάρκεια εκάστου κυτταρικού κύκλου. Κατά το στάδιο της ενεργούς φλεγμονώδους απόκρισης, διάρκειας 3-6 μηνών, η βασική στιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων υφίσταται διαφοροποίηση και ο ιός μετακινείται προς τις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου, όπου συντελείται ραγδαίος εντατικός πολλαπλασιασμός του ιικού DNA. Αυτό ιστολογικά εκδηλώνεται με υπερπλασία της ακανθωτής στοιβάδας του επιθηλίου.
Η υπερπαραγωγή του ιικού DNA έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό υπερμεγεθών και υπερχρωματικών πυρήνων και την παραγωγή των πρωτεϊνών του περιβλήματος από την L1 περιοχή. Στη συνέχεια, ακολουθεί η εκφύλιση του πυρήνα και η εμφάνιση του

κυτταροπλασματικού κενοτοπίου (κοιλοκυττάρωση) που χαρακτηρίζεται από πυκνοχρωματικό πυρήνα και διαυγές κυτταρόπλασμα. Η λέξη "κοιλοκυττάρωση" προέρχεται από το "κοίλος" (κενός) και περιγράφει την εμφάνιση μιας άδειας περιοχής γύρω από τον πυρήνα, η οποία συνιστά διακριτό μορφολογικό εύρημα των κυττάρων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HPV. Την HPV λοίμωξη μπορεί να τη συνοδέψουν και άλλες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις όπως π.χ. υπερπλασία, δυσκεράτωση, υπερκεράτωση, παρακεράτωση και παρουσία πολυπύρηνων κυττάρων.

Όταν η υπερπλασία του επιθηλίου συνοδεύεται από υπερπλασία του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων, εμφανίζονται προσεκβολές από το υποκείμενο στρώμα, σχηματίζοντας έτσι τα οξυτενή κονδυλώματα. Πρόκειται για καλοήθη Χαμηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions-LGSIL).

Στην επόμενη φάση της εξισορρόπησης όπου ο οργανισμός προσπαθεί να περιορίσει μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος την εξάπλωση της ιικής λοίμωξης, επέρχεται αυτοϊαση στις ήδη υπάρχουσες αλλοιώσεις και δεν εμφανίζονται νέες. Στην απώτερη φάση μπορεί να επέλθει είτε ύφεση της HPV λοίμωξης είτε παράταση της ενεργούς φάσης έκφρασης αυτής με υποτροπές ή με πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής ιδίως σε λοιμώξεις που προκαλούνται από ογκογόνους ιούς. Την εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων γνωστών ως Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις (High Grade Squamous Intraepithelial Lesions-HGSIL) μπορεί να προκαλέσει η προσβολή των επιθηλιακών κυττάρων από υψηλού κινδύνου HPV στελέχη. Σε αυτές ανήκουν οι μέσης βαρύτητας και οι σοβαρές δυσπλασίες. Οι Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις μπορούν να εξελιχθούν σε ατυπία που καταλαμβάνει ολόκληρο το επιθήλιο ή σε in situ (CIS) καρκίνωμα, μικροδιηθητικό, διηθητικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα (Εικόνα 9) (56).



Εικόνα 9: Εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε ιστολογικό επίπεδο.
(πηγή: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.11.006)

1.1.8 HPV λοίμωξη και ανοσία

Η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού στην HPV λοίμωξη, σε αντίθεση με άλλες ιογενείς λοιμώξεις, δεν προκαλεί κυτταρόλυση, νέκρωση και ιαιμία. Ως εκ τούτου δεν παρέχει ούτε ανοσία. Οι ιϊκές πρωτεϊνες και τα σωματίδια του ιού εκλύονται εντός βιολογικών διαμερισμάτων που χαρακτηριστικά ξεφεύγουν του ανοσολογικού ελέγχου. Επίσης, η λοίμωξη από HPV: 1) αναστέλλει τη σύνθεση ιντερφερόνης (47), οδηγώντας σε πτωχή ανοσολογική απάντηση 2) προκαλεί ορομετατροπή σε ποσοστό 60% των θηλέων και 30% των αρρένων, με την ανοσολογική απόκριση να περιορίζεται έναντι των καψιδιακών πρωτεϊνών L1 και L2 (57). Η κυτταρική ανοσία, στρεφόμενη έναντι των ικών πρωτεϊνών, επιφέρει κάθαρση της λοίμωξης εντός 24 μηνών. Η ανεπαρκής προστασία έναντι επαναμόλυνσης στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που οφείλεται στην αδυναμία των αντισωμάτων που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια μιας πρωτογενούς λοίμωξης να προσφέρουν μακροχρόνια ανοσία, αποδίδεται στον συνδυασμό μιας υποτονικής ανοσολογικής απόκρισης έναντι του ιού και της αποτελεσματικής εκρίζωσης της λοίμωξης μέσω της κυτταρικής ανοσίας (58).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

2.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου κατατάσσεται στην 7η θέση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα επικαιροποιημένα δεδομένα του GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) το 2022, 946.456 νέες περιπτώσεις καταγράφονται ετησίως, οι οποίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 4,5% των συνολικών διαγνώσεων καρκίνου ανά τον κόσμο. Παράλληλα, οι σχετιζόμενοι θάνατοι φτάνουν τους 482.001 σε ετήσια βάση, ποσοστό που αντιστοιχεί περίπου στο 4,6% της παγκόσμιας θνησιμότητας από καρκίνο (59,60).

Υπάρχει μια αυξανόμενη επίπτωση του HNC, με πιθανές αλλαγές στην αιτιολογία δεδομένης της μείωσης του καπνίσματος, ιδίως σε αναπτυγμένες χώρες (61). Παρά την ετερογένεια, γενικά οι ασθενείς έχουν 50-60% συνολική 5ετή επιβίωση, η οποία ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών ανατομικών θέσεων (37-72%) (62). Το 45% των ασθενών έχουν ήδη μεταστάσεις κατά τη διάγνωση σε περιφερειακούς λεμφαδένες. Επιπλέον, εξαιρετικά υψηλό είναι και το ποσοστό ανάπτυξης δεύτερων πρωτοπαθών όγκων (63).

Περίπου το 90% των HNCs είναι πλακώδες κυτταρικό καρκίνωμα (Squamous Cell Carcinoma-SCC), το οποίο προκύπτει από το επιθήλιο του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα και του φάρυγγα (59).

Υπάρχουν πολλοί τύποι καρκίνου που προσβάλλουν την κεφαλή και τον τράχηλο, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την ανατομική τους δομή, με βάση τη διεθνή ταξινόμηση των ασθενειών (ICD-10) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO) (60,61). Λόγω των διαφορών στην παρουσίαση των συμπτωμάτων, των θεραπευτικών σχημάτων και της πρόγνωσης σε κάθε ανατομική περιοχή, αυτές θεωρούνται ως ξεχωριστές οντότητες (64).

Η συνολική επίπτωση του HNC συνεχίζει να αυξάνεται, με προβλεπόμενη αύξηση 40% ετησίως έως το 2040 σύμφωνα με το Global Cancer Observatory, φτάνοντας σχεδόν τις 600.000 νέες περιπτώσεις ετησίως (59,60). Η αύξηση αυτή έχει καταγραφεί στις ανεπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι περιοχές της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Ασίας-Ειρηνικού έχουν ιδιαίτερα υψηλή εμφάνιση στον ΟC, που σχετίζεται με τη μάσηση του καρυδιού areca (betel quid), με ή χωρίς χρήση καπνού (61,65). Ο

καρκίνος αυτός αναμένεται να αυξηθεί στη Νοτιοανατολική Ασία, σύμφωνα με την αύξηση του πληθυσμού (66).

Τα αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης του HNC στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη αποδίδονται στην αύξηση του OPC, που συνδέεται με λοίμωξη από τον ιό HPV (67). Πρόσφατες μελέτες έχουν καταγράψει μια παγκόσμια τάση αύξησης καρκίνου σχετιζόμενου με HPV, συνοδευόμενη από μείωση επίπτωσης σε υποπεριοχές που δεν σχετίζονται με τον HPV σε χώρες όπως Αμερική, Χονγκ Κονγκ, Καναδάς, και Κορέα (68). Κατά τα επόμενα 20 χρόνια, αναμένεται ότι η πλειονότητα των HNCs θα είναι θετικά στον HPV, με προβλέψεις ότι σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η εμφάνιση του OPC θα ξεπεράσει την εμφάνιση του OC (61,69).

Σε γενικές γραμμές, οι άνδρες διατρέχουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης HNC σε σύγκριση με τις γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης για τους HNCs μη ιογενούς αιτιολογίας υπολογίζεται στα 66 έτη. Αντιθέτως, για τον HPV(+)OPC και τον EBV(+) καρκίνο του ρινοφάρυγγα, είναι τα 53 και 50 έτη αντίστοιχα (70).

Τα ποσοστά επιβίωσης έχουν παρουσιάσει βελτίωση τις τελευταίες τρείς δεκαετίες. Ενδεικτικά, η 5-ετής επιβίωση σημείωσε αύξηση από 55% την περίοδο 1992-1996 σε 66% για την περίοδο 2002-2006. Η εν λόγω βελτίωση αποδίδεται πρωτίστως στην αυξημένη επίπτωση των HPV(+) νεοπλασιών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ευνοϊκότερη πρόγνωση, παρά σε ουσιαστική πρόοδο των θεραπευτικών μεθόδων.

Παραδοσιακά, οι ασθενείς με HNC έχουν συνδεθεί με την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα, έχουν διαγνωστεί σε προχωρημένο στάδιο και τείνουν να έχουν βαρύ φορτίο συννοσηρότητας, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση της νόσου (71). Το φαινόμενο αυτό άλλαξε ελαφρώς, όταν οι OPC που σχετίζονται με τον ιό HPV έγιναν πιο συχνοί, δημιουργώντας μια νέα υποομάδα ασθενών, οι οποίοι είναι νεότεροι, συχνά μη καπνιστές, συνολικά υγιείς και που παρά τη χορηγούμενη θεραπεία, τείνουν να έχουν σημαντικά πιο ευνοϊκή πρόγνωση (72,73).

Η μέση ηλικία διάγνωσης ποικίλλει μεταξύ των ανατομικών θέσεων, κυμαινόμενη συνήθως από 65 έως 69 έτη σε ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα και του ρινοφάρυγγα έως 70-85 έτη σε καρκίνους των χειλιών και της στοματικής κοιλότητας, του υποφάρυγγα και των σιελογόνων αδένων (74). Λόγω της εντόπισης των HNCs, τόσο η υποκείμενη παθολογία όσο και οι εφαρμοζόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις δύνανται να επιφέρουν δυσμενείς επιδράσεις σε κρίσιμες λειτουργίες, όπως στην αναπνοή, τη διατροφή και την ομιλία, με συνέπεια την ουσιώδη υποβάθμιση της ποιότητας διαβίωσης των ασθενών (75).Οι ογκολογικές θεραπείες εισάγουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης

συννοσηροτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως δυσφαγία, πνευμονία και οδοντικά προβλήματα (71). Παρά τον θεραπευτικό σκοπό της χορηγούμενης θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς αντιμετωπίζουν υπολειμματικές ή υποτροπές και το ποσοστό θνησιμότητας είναι σχετικά υψηλό. Γνωστά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και θανάτων περιλαμβάνουν υψηλότερο στάδιο όγκου (76), αρνητικότητα HPV, ηλικία και υψηλότερο φορτίο συννοσηρότητας (71,73). Ιδιαίτερα οι καρδιαγγειακές και αναπνευστικές συννοσηρότητες, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, είναι σχετικά συχνές σε ασθενείς με HNC (71).

Οι διαφορές στην αιτιολογία, καθώς και οι διαφορές στις επιλογές τρόπου ζωής και την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, μπορεί να ευθύνονται για τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και τη χειρότερη επιβίωση του HNSCC μεταξύ των μειονοτήτων και των κοινοτήτων χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο εμβολιασμός κατά του HPV, που ξεκινά στην ηλικία των 11-12 ετών και για τα δύο φύλα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ορολογιών HPV υψηλού κινδύνου και προλαμβάνει τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου. Από το 2020, το 58,6% των εφήβων στις ΗΠΑ έχουν λάβει την πλήρη σειρά δύο εμβολίων. Η αυξημένη υιοθέτηση εμβολιασμού, η εκπαίδευση σχετικά με τις πρακτικές ασφαλούς σεξ και ο τακτικός στοματικός έλεγχος για ασθενείς υψηλού κινδύνου πιστεύετε ότι θα μείωναν κατά πολύ την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης HNSCC στις ανεπτυγμένες χώρες.

2.1.2 Παράγοντες κινδύνου

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται συνήθως με τον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τη χρήση καρυδιού arec, τη λοίμωξη από τον ιό HPV (κυρίως για τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα) και τη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) (ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Ασία και σχετιζόμενη ιδίως με τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα).

Κάπνισμα

Η κατανάλωση καπνού αναδεικνύεται ως πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των HNCs, ευθυνόμενη για περίπου το 75% των καταγεγραμμένων περιστατικών, σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα από τη Δυτική Ευρώπη (77). Πολυάριθμες επιστημονικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη στενή συσχέτιση μεταξύ της χρονικής διάρκειας και της μορφής καπνίσματος με τη παθογένεια των HNCs. Ειδικότερα,

η μακροχρόνια έκθεση στον καπνό που υπερβαίνει τη δεκαετία, σε συνδυασμό με ημερήσια κατανάλωση 10-20 τσιγάρων, συνεπάγεται έναν σχετικό κίνδυνο της τάξης του 7,3 σε σύγκριση με τον μη καπνίζοντα πληθυσμό.

Μια εθνική έρευνα από το Ηνωμένο Βασίλειο ενοχοποίησε το κάπνισμα στο 70% των περιπτώσεων στοματικού και φαρυγγικού HNSCC (78), ενώ δεδομένα από την Ανατολική Ασία τον έχουν ενοχοποιήσει στο 2,8–25% των περιπτώσεων. Η χρήση καπνού αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς η οικονομική πρόοδος αυξάνει το διαθέσιμο εισόδημα των νοικοκυριών. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η χρήση καπνού έχει μειωθεί συνολικά, αλλά έχει αυξηθεί σε ορισμένες δημογραφικές ομάδες, συνήθως στις γυναίκες (79,80).

Ο καπνός εμπεριέχει πληθώρα καρκινογόνων χημικών ενώσεων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, νιτροζαμίνες, αρωματικές αμίνες και αλδεΰδες, τα οποία εκλύονται κατά τη διαδικασία της καύσης σε υψηλή θερμοκρασία και είναι γνωστό ότι βλάπτουν το DNA στα κύτταρα ιδίως του στοματοφάρυγγα και οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου.

Οι βαρείς καπνιστές τσιγάρων έχουν 5-25 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HNC σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (81), ενώ οι καπνιστές πίπας και πούρων διατρέχουν μικρότερο, αλλά με αυξανόμενη τάση, κίνδυνο (82). Η τακτική χρήση καπνού για μάσημα σχετίζεται επίσης με λόγο απόδοσης (Odds Ratio-OR) 1,7 για το HNSCC και 3,0 OR για το OC ειδικά (83). Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα στην παιδική ηλικία βρέθηκε να έχει 1,28 OR για HNSCC (84). Άτομα με ορισμένες γενετικές και μεταβολικές προδιαθέσεις, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης HNSCC με το κάπνισμα (82). Η κατανάλωση καπνού και οινοπνεύματος αναγνωρίζονται όχι μόνο ως δύο ανεξάρτητοι και καθορισμένοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον HNC, αλλά επιπλέον δρουν συνεργικά, ευθυνόμενοι για το μεγαλύτερο ποσοστό των HNSCCs (85). Η καταγεγραμμένη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των HNSCCs στον δυτικό κόσμο κατά τις πρόσφατες δεκαετίες αποδίδεται στην ελάττωση του επιπολασμού των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, κυρίως του καπνίσματος.

Κατανάλωση αλκοόλ

Η συσχέτιση μεταξύ της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ και HNC έχει τεκμηριωθεί επαρκώς μέσω εκτενών πολυκεντρικών μελετών. Οι δυνητικοί μηχανισμοί δράσης της

αιθανόλης περιλαμβάνουν τόσο την άμεση ερεθιστική της επίδραση όσο και την έμμεση δράση της ως διαλυτικό μέσο για ουσίες με γνωστή καρκινογόνο δράση (86). Τα μεταβολικά προϊόντα της αιθανόλης παρεμβαίνουν στη διαδικασία σύνθεσης και επιδιόρθωσης του DNA. Η ογκογόνος δράση της αιθανόλης ενδέχεται να αποδίδεται στην ιδιότητά της να λειτουργεί ως χημικό υπόστρωμα για τα καρκινογόνα μόρια του καπνού, αυξάνοντας παράλληλα τη διαπερατότητα του βλεννογόνου (87). Επιπροσθέτως, έχει αναδειχθεί ότι η ακεταλδεΰδη, ένα μεταβολικό παράγωγο της οξείδωσης της αιθανόλης μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης, συμβάλλει στην ενίσχυση της μεταλλαξιογένεσης σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων. Είναι ενδιαφέρον ότι, ασθενείς με μεταλλάξεις στην ακεταλδεΰδη αφυδρογονάση, το ένζυμο που διασπά την ακεταλδεΰδη, έχουν βρεθεί να σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο HNSCC και αντοχής στη Χημειοακτινοθεραπεία (Chemoradiotherapy-CHRT) και συνολικά κακή πρόγνωση.

Η υπέρμετρη πρόσληψη αλκοόλης συσχετίζεται πρωτίστως με την ανάπτυξη καρκίνου στον υποφάρυγγα (88). Η κατανάλωση αλκοόλ μεταξύ των μη καπνιστών εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 4% των περιπτώσεων HNSCC παγκοσμίως (89). Ο κίνδυνος εμφάνισης HNSCC αυξάνεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με την ποσότητα και τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (σχετικός κίνδυνος 1,3 φορές για όλους τους πότες και 2,5 φορές για τους βαρείς πότες (>50 g/ημέρα)), με τον υψηλότερο κίνδυνο να παρατηρείται μεταξύ ατόμων που καταναλώνουν περισσότερα από τρία αλκοολούχα ποτά την ημέρα (89). Ο κίνδυνος εμφάνισης HNC ποικίλλει επίσης ανάλογα με τον τύπο του αλκοόλ που καταναλώνεται, με υψηλότερους κινδύνους να παρατηρούνται μεταξύ ατόμων που καταναλώνουν οινοπνευματώδη ποτά (π.χ. ουίσκι ή βότκα) από ό,τι μεταξύ εκείνων που καταναλώνουν μπύρα ή κρασί, αν και αυτή η επίδραση μπορεί να μην είναι σημαντική όταν διορθώνεται για τη συγκέντρωση αλκοόλ (90-92).

Το αλκοόλ και ο καπνός έχουν πολλαπλασιαστική επίδραση στο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου. Οι αυξήσεις στην κατανάλωση αλκοόλ και καπνού προβλέπεται να είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξανόμενη παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης HNSCC τις επόμενες δεκαετίες, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μελέτες από το Ηνωμένο Βασίλειο (78), την Κίνα (79) και τον Λίβανο (93) όλες εμπλέκουν την κατανάλωση αλκοόλ στο 32–37% των διαγνώσεων OPSCC, με περίπου το 90% αυτών των περιπτώσεων να αναφέρουν επίσης ιστορικό καπνίσματος (89,94). Παγκοσμίως, ο καπνός ή το αλκοόλ αντιπροσωπεύουν το 72% (95% CI 61–79%) των περιπτώσεων HNSCC, με το 35% (σχεδόν το ήμισυ) να αποδίδεται και στα δύο μαζί (89).

Στην πραγματικότητα, η ταυτόχρονη χρήση βαριάς ποσότητας αλκοόλ και καπνού έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο HNSCC 40 φορές (92). Είναι ενδιαφέρον ότι, μεταξύ των Αφροαμερικανών, η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος τσιγάρων και του HNSCC ήταν μεγαλύτερη από ό,τι στους Λευκούς Αμερικανούς, αλλά ο κίνδυνος κατανάλωσης αλκοόλ παρέμεινε αμετάβλητος μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδηλώνει διαφορές στην ποιότητα ή τον μεταβολισμό των προϊόντων καπνού ανάλογα με τη φυλή (95).

Καρύδι Areca (Betel Quid)

Στη Νότια και Νοτιοανατολική Ασία το μάσημα του καρυδιού Areca, επίσης γνωστό ως betel quid, ευθύνεται για πάνω από το ήμισυ των περιπτώσεων OSCC και OPSCC (96). Η συχνότητα κατανάλωσης κυμαίνεται από 33,8% στη Σρι Λάνκα (97) έως 76,8% στα Νησιά Σολομώντα (98). Το μάσημα μπορεί να αποτελεί μέρος τελετουργιών ή αναψυχής, καθώς η ένωση έχει ψυχοδραστικές επιδράσεις μέσω ανταγωνισμού των υποδοχέων GABA, με αποτέλεσμα εγρήγορση, ευφορία και καταστολή της όρεξης (99). Στην πραγματικότητα, περίπου 600 εκατομμύρια άνθρωποι μασούν καρύδια Areca παγκοσμίως και θεωρούνται ο πέμπτος πιο συχνά χρησιμοποιούμενος ψυχοδραστικός παράγοντας μετά το αλκοόλ, τη νικοτίνη, την καφεΐνη και την κάνναβη. Ο καρπός Areca μπορεί συχνά να παρασκευαστεί με προσθήκη καπνού, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για διαφορετικούς υπολογισμούς κινδύνου. Μια μελέτη από την Ινδία διαπίστωσε 3 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HNSCC με μάσημα arec χωρίς καπνό και 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο με καπνό, ενώ μια μελέτη από την Ταϊβάν ανέφερε 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο χωρίς καπνό. Και οι δύο μελέτες ανέφεραν θετικές καμπύλες δόσης-απόκρισης (96).

Ιοί

Μεταξύ των παραγόντων που δύνανται να οδηγήσουν σε κακοήθη εξαλλαγή, μέσω της πρόκλησης βλαβών στο γενετικό υλικό και της τροποποίησης του κυτταρικού μεταβολισμού, συγκαταλέγονται και οι ιοί. Ορισμένοι ιοί αναχαιτίζουν τη βιοσύνθεση DNA, RNA ή πρωτεϊνών στο κύτταρο-ξενιστή, διατηρώντας ταυτόχρονα την ικανότητα για τον δικό τους μεταβολισμό. Άλλες κατηγορίες ιών διαταράσσουν τη δομική ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου-ξενιστή, μέσω της ενσωμάτωσης δικών τους πρωτεϊνών σε αυτήν. Ένας σημαντικός αριθμός ιών, μέσω της εκτεταμένης αναπαραγωγής τους εντός του κυττάρου-ξενιστή, επιφέρουν τη λύση αυτού. Επιπλέον, ορισμένοι ιοί δύνανται να τροποποιήσουν τη λειτουργία πρωτεϊνών με κατασταλτική

δράση επί ογκογονιδίων ή να ενσωματώσουν το γενετικό τους υλικό στο γονιδίωμα του κυττάρου-ξενιστού, οδηγώντας, μέσω ποικίλων μηχανισμών, σε κυτταρική εκτροπή και ογκογένεση (100). Μεταξύ των ιογενών παραγόντων που αναγνωρίζονται, πρωτίστως και σε συνέργεια με άλλους παράγοντες, ως υπεύθυνοι για τον HNC περιλαμβάνονται:

Ιός Epstein-Barr (EBV)

Παρουσιάζει σαφή αιτιολογική συσχέτιση με το ενδημικό λέμφωμα Burkitt και το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα (101). Στα νεοπλάσματα του ρινοφάρυγγα, το γενετικό υλικό του EBV ανιχνεύεται με συχνότητα που κυμαίνεται από 30% έως 90%. Ειδικότερα, η συχνότητα αυτή ανέρχεται σε 45% σε ασθενείς με νόσο σταδίου I, ενώ φτάνει το 100% σε περιπτώσεις σταδίου IV. Ο EBV επιδρά στο γενετικό υλικό των κυττάρων-ξενιστών, προκαλώντας διαταραχή στον προστατευτικό μηχανισμό της απόπτωσης ή αλλιώς του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην κακοήθη μεταλλαγή τόσο των επιθηλιακών κυττάρων όσο και των Β-λεμφοκυττάρων (102). Η εν λόγω επίδραση του ιού στον μηχανισμό της απόπτωσης επιτελείται κυρίως μέσω της τροποποίησης της λειτουργικότητας του ογκογονιδίου p-53 και του bcl-2 (103). Επιπροσθέτως, πληθώρα μελετών έχει καταδείξει την παρουσία του ιού σε νεοπλάσματα του υποφάρυγγα και του οισοφάγου, με τη συχνότητα ανίχνευσης να διακυμαίνεται από 5%-85%, εκφράζοντας διαφοροποιήσεις ανάλογα με την εκάστοτε γεωγραφική κατανομή.

Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)

Ο ιός HPV συνδέεται αιτιολογικά με το 72% του συνόλου των περιπτώσεων HNSCC στις ανεπτυγμένες χώρες, σε σύγκριση με το 13% των περιπτώσεων στις αναπτυσσόμενες χώρες (όπως υποδεικνύεται από τη θετικότητα της πρωτεΐνης p16 στην ανοσοϊστοχημεία) (104). Έχουν εντοπιστεί πάνω από 20 ορότυποι HPV υψηλού κινδύνου, οι οποίοι διακρίνονται από το πρωτεϊνικό καψίδιο. Ο γονότυπος HPV16 αναλογεί στο 85-90% των περιστατικών OPSCC που συνδέονται αιτιολογικά με τον ιό HPV στην περιοχή της Βόρειας Αμερικής. Αντιθέτως, στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι γονότυποι HPV16 και HPV18 είναι υπεύθυνοι για το 50-75% των κρουσμάτων (105). Η συννοσηρότητα με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus-HIV) είναι συχνή, με τις γυναίκες με HIV να έχουν 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης από τον ιό HPV. Σε παγκόσμιο επίπεδο, όσες έχουν >4 συντρόφους στοματικού σεξ έχουν OR 2,25 (95% CI 1,42-3,58) HNSCC (106). Ο επιπολασμός του

HPV(+) OPSCC έχει αυξηθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες τα τελευταία χρόνια (225% στις ΗΠΑ από το 1984 έως το 2004), ιδιαίτερα μεταξύ των νεαρών ενηλίκων (107). Στις ΗΠΑ, το HNSCC έχει ξεπεράσει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ως ο κύριος καρκίνος που σχετίζεται με τον HPV (108). Μεταξύ των δημογραφικών ομάδων των ΗΠΑ, οι λευκοί άνδρες <45 ετών παρουσίασαν τη μεγαλύτερη αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης, με ετήσια αύξηση 5,1% από το 2008 έως το 2012. Αντίθετα, η συχνότητα εμφάνισης μη σχετιζόμενου με τον ιό HPV HNSCC είναι περίπου 50% υψηλότερη μεταξύ των Αφροαμερικανών (109). Ομοίως, στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι περιπτώσεις σχετιζόμενου με τον ιό HPV HNSCC αυξήθηκαν κατά 51% από το 1989 έως το 2006 (110). Τα HPV-θετικά HNSCCs σχετίζονται με μεγαλύτερη διείσδυση Β-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, έχουν λιγότερες γενετικές μεταλλάξεις και έχουν άθικτη αποπτωτική απόκριση, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη βελτιωμένη πρόγνωση και την ανώτερη απόκριση στην Ακτινοθεραπεία (Radiotherapy-RT) και την Ανοσοθεραπεία (111,112). Η HPV θετικότητα προμηνύει σημαντικά μεγαλύτερη διάμεση επιβίωση μεταξύ των ασθενών με HNSCC (130 έναντι 20 μηνών) (113), μειώνοντας ανεξάρτητα τον κίνδυνο θανάτου κατά 64% όταν προσαρμοστεί για τους παράγοντες κινδύνου (114). Το HPV-θετικό HNSCC σταδιοποιείται πλέον διαφορετικά λόγω της μεγάλης διαφοράς στην επιβίωση (115).

Ανοσοανεπάρκεια

Η ανοσοανεπάρκεια που προκύπτει από λοίμωξη HIV ή μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων έχει συνδεθεί με αυξημένη ευαισθησία στον HNC. Αξιοσημείωτα, υπάρχει διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης HNC μεταξύ των ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV. Επιπλέον, οι ασθενείς που έχουν λάβει μεταμόσχευση μυελού των οστών, παρά την έλλειψη συμβατικών παραγόντων κινδύνου, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο HNC, ιδιαίτερα στην στοματική κοιλότητα (116).

Όπιο

Πρόκειται για παράνομη ουσία που παράγεται από το φυτό της παπαρούνας και έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του λάρυγγα. Σύμφωνα με τον IARC, το όπιο θεωρείται καρκινογόνο για τον άνθρωπο όταν καπνίζεται ή προσλαμβάνεται με ποικίλους τρόπους, όπως ως ακατέργαστο όπιο, σκωρία ή χυμός. Τα ευρήματα από τη Μελέτη Golestan στο Ιράν, όπου συμμετείχαν 50.045 άτομα υπογράμμισαν τη δοσοεξαρτώμενη σχέση του οπίου με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του λάρυγγα (117).

Εξωοισοφαγική ή λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση

Η Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ) αναγνωρίζεται ως βασικός αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση λευκοπλακίας και κακοήθων νεοπλασιών στην ανώτερη αεροπεπτική οδό. Πέραν του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, η ΓΟΠ έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του λάρυγγα και του φάρυγγα, σύμφωνα με πολλαπλές δημοσιευμένες επιστημονικές μελέτες. Η χρόνια λαρυγγίτιδα, η οποία προκαλείται από τη ΓΟΠ, θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του λάρυγγα. Συγκεκριμένα, η παρουσία όξινης παλινδρόμησης αναφέρεται στο 58% των περιπτώσεων καρκίνου του λάρυγγα και στο 56% των λαρυγγικών στενώσεων. Το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ δρουν ως συνεργικοί αιτιολογικοί παράγοντες στην εκδήλωση του λαρυγγικού καρκίνου, καθώς μπορούν να επιδεινώσουν την κατάσταση της ΓΟΠ. Ωστόσο, η ΓΟΠ έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως πιθανή αιτία καρκίνου του λάρυγγα σε ασθενείς που δεν καπνίζουν ούτε καταναλώνουν αλκοόλ, όπως υποδεικνύουν διάφορες έρευνες. Έχει καταγραφεί αυξημένη συχνότητα της ΓΟΠ σε περιπτώσεις σοβαρής δυσπλασίας του λάρυγγα, καθώς και σε πρώιμα στάδια καρκίνου (Τ1 και Τ2) (126). Συμπερασματικά, η ΓΟΠ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λαρυγγοφαρυγγικού καρκίνου, ανεξάρτητα ηλικίας, φύλου, κατανάλωσης αλκοόλ και καπνού. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία της παλινδρόμησης κρίνονται υψίστης σημασίας.

Ιοντίζουσα Ακτινοβολία

Η προγενέστερη έκθεση σε ακτινοβολία, είτε για την αντιμετώπιση κακοήθων νοσημάτων είτε για καταστάσεις όπως η θεραπεία ακμής ή η υπερπλασία του θύμου αδένα κατά τη βρεφική ηλικία, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς, νεοπλασμάτων των σιελογόνων αδένων, καρκινωμάτων πλακώδους επιθηλίου (SCC) και σαρκωμάτων στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου. Το χρονικό διάστημα από την έκθεση στην ακτινοβολία μέχρι την εκδήλωση της κακοήθειας κυμαίνεται συνήθως από 5 έως 30 έτη. Πιθανολογείται ότι ορισμένα κύτταρα, υπό την επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, καθίστανται πιο ευάλωτα και εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στη δράση καρκινογόνων παραγόντων.

Στερητικές καταστάσεις

Η περιορισμένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών συνδέεται με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης C στη διατροφή και με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στοματικής

κοιλότητας. Παράλληλα, μία διατροφή ελλιπής σε πράσινα λαχανικά και φρέσκο κρέας εκτιμάται ότι ευθύνεται για την ανεπαρκή απορρόφηση σιδήρου, την εκδήλωση αναιμίας και του συνδρόμου Plummer Vinson. Το εν λόγω σύνδρομο θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση για τον φάρυγγα και τη στοματική κοιλότητα. Τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης Α συσχετίζονται με προστατευτική δράση έναντι των προαναφερθέντων νεοπλασιών, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι καταστέλλει την εμφάνιση κακοήθων χαρακτηριστικών και προάγει την ομαλή έκφραση των γενετικών στοιχείων. Αντιθέτως, ορισμένες έρευνες υποδεικνύουν ότι η τακτική κατανάλωση επεξεργασμένων κρεάτων που περιέχουν αυξημένη συγκέντρωση πρόσθετων νιτρωδών, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του ρινοφάρυγγα.

Χρόνιοι ερεθιστικοί και τραυματικοί παράγοντες

Οι χρόνιοι ερεθιστικοί και τραυματικοί παράγοντες όπως τα καταστραμμένα οξύαιχμα δόντια, οι οδοντοστοιχίες που δεν εφαρμόζουν καλά, η κακή στοματική υγιεινή, τα γαλβανικά ρεύματα, τα πολύ θερμά φαγητά/ποτά, η μεγάλη χρήση καρυκευμάτων και οι κακότεχνες προσθετικές αποκαταστάσεις, μπορεί να παίζουν ρόλο στην καρκινογένεση. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με φτωχή στοματική υγιεινή (χρόνιοι ερεθισμοί, τρυγία, τερηδόνες) ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδοστοματικού καρκινώματος αυξάνει κατά 2-4 φορές. Ο χρόνιος ερεθισμός συμβάλλει στη δεύτερη φάση της καρκινογένεσης, στη φάση της προαγωγής. Στο στάδιο αυτό τα μεταλλαγμένα κύτταρα, υπό την επίδραση του χρόνιου ερεθισμού, πολλαπλασιάζονται χωρίς να προβούν σε επιδιορθώσεις των βλαβών που έγιναν στο DNA τους (377). Ο μηχανικός ερεθισμός με την παρουσία της καρκινογόνου επίδρασης προκαθορίζει την εντόπιση της νεοπλασματικής αλλοίωσης (378).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Ηλιακή ακτινοβολία: Η υπεριώδης ακτινοβολία αναγνωρίζεται ως πρωταρχικός παράγοντας στην ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασιών σε όλες τις ακάλυπτες επιφάνειες του σώματος που εκτίθενται για μακρά χρονικά διαστήματα στον ηλιακό φως. Στις εν λόγω νεοπλασίες συμπεριλαμβάνεται και ο καρκίνος των χειλέων.

Επαγγελματικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες: Η έκθεση σε καπνό, πτητικές χημικές ουσίες, άσβεστο, νικέλιο, καθώς και η απασχόληση σε βιομηχανίες επεξεργασίας ξύλου, βυρσοδεψεία και μονάδες παραγωγής τσιμέντου, έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζει ογκογόνο ρόλο στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, ειδικότερα όσον αφορά τις

νεοπλασίες της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων.

Υγιεινή της στοματικής κοιλότητας: Τόσο η ανεπαρκής στοματική υγιεινή όσο και η υπερβολική χρήση στοματικών διαλυμάτων έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου της στοματικής κοιλότητας.

Χρόνια φλεγμονή και μόλυνση της στοματικής κοιλότητας (πχ. χρόνια περιοδοντίτιδα) έχουν επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HNSCC (127-130).

Τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με **Αναιμία Fanconi** αντιμετωπίζουν σημαντική προδιάθεση για διάφορες κακοήθειες, όπως το HNSCC, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και η οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία.

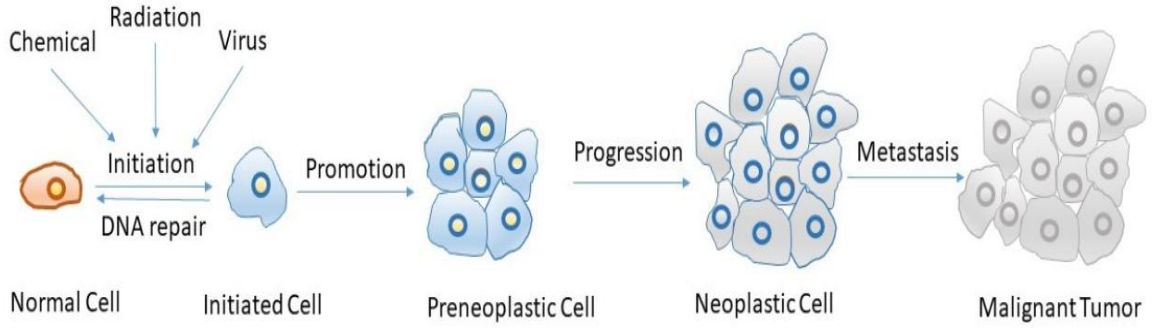
2.1.3 Μοντέλα καρκινογένεσης

Οι ευρέως αποδεκτές θεωρίες σχετικά με την ανάπτυξη της κακοήθειας στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου είναι η πολυσταδιακή καρκινογένεση (Multistep carcinogenesis) και η θεωρία της καρκινοποίησης πεδίου (Field cancerization).

2.1.3.1 Πολυσταδιακή Καρκινογένεση

Κατά την εν λόγω προσέγγιση, το HNC αναπτύσσεται από έναν κλώνο κυττάρων, ο οποίος βαθμιαία συγκεντρώνει πληθώρα γενετικών και μορφολογικών αλλοιώσεων, μέσω μιας σειράς διαδοχικών βημάτων. Αυτές οι μεταβολές διαταράσσουν τη φυσιολογική λειτουργία των μοριακών ρυθμιστικών οδών των κυττάρων, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (87).

Ο καρκινογόνος μετασχηματισμός αποτελεί μια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία συχνά εκκινεί με την έκθεση του οργανισμού σε καρκινογόνους παράγοντες (όπως ενδεικτικά χημικά καρκινογόνα, ακτινοβολία και ιοί). Έχει ως αποτέλεσμα την ανάδυση κυττάρων που διαθέτουν πλεονέκτημα στην ανάπτυξη και επιβίωση, μέσω της επαγωγής μεταβολών στις μοριακές οδούς (Εικόνα 10) (131).

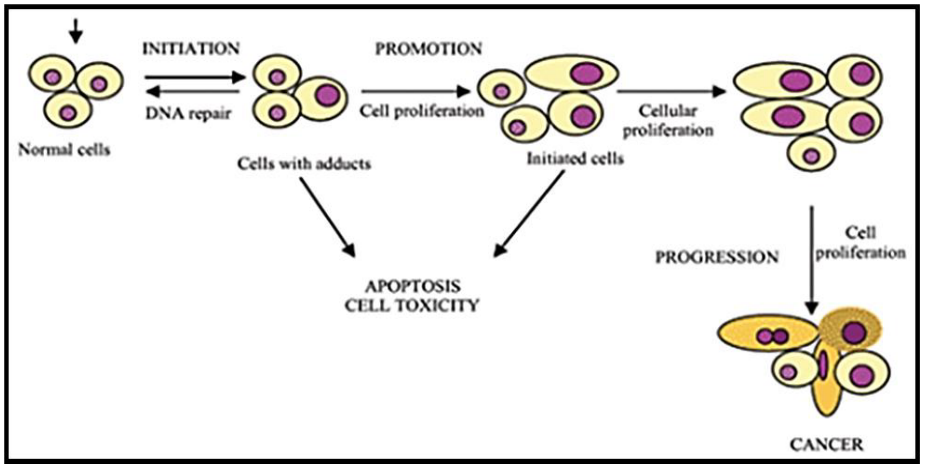


Εικόνα 10: Πολυσταδιακή διαδικασία καρκινογένεσης στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου. (πηγή: https://med.libretexts.org/@go/page/2161)

Το πρώτο στάδιο, η «Έναρξη», αποτελεί ένα σχετικά τυχαίο συμβάν. Σε αυτή τη φάση, το γενετικό υλικό των κυττάρων (DNA) υφίσταται βλάβη από κάποιον παράγοντα που προκαλεί ενδογενείς ή εξωγενείς μεταλλάξεις. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι διάφορες τοξικές ή καρκινογόνες χημικές ουσίες, ογκογόνοι ιοί ή ιοντίζουσα ακτινοβολία. Εάν αυτή η βλάβη δεν επιδιορθωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε μια μόνιμη αλλαγή (μετάλλαξη) στο DNA του κυττάρου. Το αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της ποιοτικής και ποσοτικής έκφρασης των γονιδίων, χωρίς ορατές φαινοτυπικές αλλαγές.

Το δεύτερο στάδιο, η «Προώθηση», εκδηλώνεται όταν ο κλώνος των κυττάρων που επηρεάστηκαν στο πρώτο βήμα αρχίζει να αναπτύσσεται και να πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα, υπό την επίδραση ενός προαγωγέα παράγοντα που ενισχύει αυτή την ανάπτυξη. Έτσι δημιουργείται ένας ολόκληρος πληθυσμός παρόμοιων κυττάρων. Στους πιθανούς ενισχυτικούς παράγοντες περιλαμβάνεται η ενεργοποίηση των πρώτο-γονιδίων που ευνοούν την ανάπτυξη καρκίνου και η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Στη φάση της προώθησης, παρατηρούνται επιπλέον αλλαγές στα μεταλλαγμένα κύτταρα που δεν οφείλονται σε αλλαγές στο ίδιο το γενετικό υλικό (γενετικοί μηχανισμοί), αλλά στον τρόπο που λειτουργούν τα γονίδια (επιγενετικοί μηχανισμοί). Αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν το επίπεδο γονιδιακής έκφρασης και περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Τα κύτταρα με αλλοιωμένη γονιδιακή έκφραση και δράση ενζύμων οδηγούν σε αλλοιωμένους κλώνους. Η φάση αυτή μπορεί να εκδηλωθεί με την φαινοτυπική ανάπτυξη καλοήθων όγκων και προκαρκινικών καταστάσεων, όπως π.χ. λευκοπλακία της στοματικής κοιλότητας ή του λάρυγγα.

Το τρίτο στάδιο, η «Πρόοδος», σηματοδοτεί την ανάπτυξη του διεισδυτικού καρκίνου. Κατά τη διάρκεια αυτού, υπό την επίδραση τόσο γενετικών όσο και επιγενετικών παραγόντων, συμβαίνουν περαιτέρω αλλαγές, όπως η απώλεια της ετεροζυγωτίας και η ανευπλοειδία. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων (κυτταρική δυσπλασία) και τοπική εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα επεκτείνονται στους γύρω ιστούς και, μέσω των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων, μεταφέρονται σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα, δημιουργώντας μεταστάσεις, ένα κύριο χαρακτηριστικό των κακοήθων όγκων (Εικόνα 11) (132).



Εικόνα 11: Πολυσταδιακή φύση της ανάπτυξης του καρκίνου.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6467183/)

Η εν λόγω θεωρία ενισχύεται από πληθώρα κυτταρογενετικών ερευνών, και ιδίως από μελέτες που αφορούν τις μεταβολές στην ποσότητα του γενετικού υλικού, ήτοι την ανευπλοειδία. Αυτές οι έρευνες καταδεικνύουν τη συσσώρευση μη τυχαίων χρωμοσωμικών αλλοιώσεων εντός κακοήθων βλαβών, καθώς και μια προοδευτική αύξηση της έκτασης αυτών, ανάλογα με την εξέλιξη της βλάβης προς διηθητικό καρκίνο.

Περαιτέρω, η παρούσα θεωρία τεκμηριώνεται από τις μετρήσεις των σημαντήρων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως το πυρηνικό αντιγόνο πολλαπλασιαζόμενου κυττάρου (Proliferating Cell Nuclear Antigen-PCNA), του οποίου η παρουσία παρατηρείται να αυξάνεται βαθμιαία, σε συνάρτηση με την ιστοπαθολογική πρόοδο της αλλοίωσης. Αυτό συνιστά μία επιπρόσθετη, σαφή ένδειξη της εγκυρότητας της πολυσταδιακής θεωρίας για την ογκογένεση στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου.

2.1.3.2 Καρκινοποίηση πεδίου

Η θεωρία της καρκινογένεσης πεδίου υποστηρίζει ότι μια εκτεταμένη επιθηλιακή περιοχή (field), όταν εκτίθεται συνεχώς σε καρκινογόνους παράγοντες, αναπτύσσει προδιάθεση για την εμφάνιση πολλαπλών καρκινικών εστιών και προκαρκινικών αλλοιώσεων. Οι κακοήθειες που πλήττουν το ανώτερο αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα δεν εμφανίζονται απομονωμένα. Αντιθέτως, αποτελούν την αρχική εστία εντός ενός ευρύτερου πεδίου αυξημένου κινδύνου (133).

Η εν λόγω θεωρία προτάθηκε για πρώτη φορά το 1953 από τον Slaughter (134). Ο Slaughter παρατήρησε σε ιστολογικά δείγματα από μεγάλο αριθμό ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και των χειλέων, την ταυτόχρονη παρουσία σημαντικής επιθηλιακής υπερπλασίας και δυσπλασίας κοντά στον διηθητικό καρκίνο. Επιπλέον, σε όγκους >1cm, εντοπιζόταν τουλάχιστον μία επιπρόσθετη εστία καρκίνου in situ. Στην ίδια μελέτη, ο Slaughter διαπίστωσε την ύπαρξη πολλαπλών ανεξάρτητων όγκων στο 11,9% των ασθενών. Συνεπώς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια εκτεταμένη περιοχή του βλεννογόνου είχε υποστεί μη αναστρέψιμη έκθεση σε καρκινογόνο παράγοντα, καθιστώντας την ανάπτυξη καρκίνου αναπόφευκτη.

Η ανακάλυψη γενετικών ομοιοτήτων μεταξύ των καρκινωμάτων και των γύρω ιστών οδήγησε στην εικασία ότι η παρουσία αυτών των πεδίων προηγείται της ανάπτυξης διηθητικών καρκινωμάτων (135,136). Υπάρχουν ενδείξεις ότι μια μετάλλαξη στο γονίδιο p53 προηγείται της εμφάνισης αυτών των προκαρκινικών πεδίων (135).

Η θεωρία της καρκινογένεσης πεδίου ερμηνεύει τα υψηλά ποσοστά υποτροπής μετά από επιτυχή αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση (όπως η πλήρης χειρουργική εκτομή), καθώς και την εμφάνιση μεταγενέστερων δεύτερων πρωτοπαθών όγκων σε ασθενείς με HNSCC. Η κλινική σημασία αυτής της διαπίστωσης έγκειται στο ότι γενετικά τροποποιημένο επιθήλιο ανευρίσκεται στα χειρουργικά όρια εκτομής σε ποσοστό 70% των ασθενών με HNSCC. Αυτό υποδηλώνει ότι δυσπλαστικό επιθήλιο παραμένει στον ασθενή, με πιθανότητα να οδηγήσει μελλοντικά σε υποτροπές ή ανάπτυξη μιας δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας (137). Η πολυεστιακή φύση αυτών των καρκίνων οδήγησε στην ανάπτυξη της χημειοπροφύλαξης που περιλαμβάνει τη συστηματική χορήγηση θεραπείας με σκοπό την προστασία του επιθηλίου ολόκληρης της ανώτερης αναπνευστικής και πεπτικής οδού από την εξέλιξη της σταδιακής καρκινογένεσης (136,138).

Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι οι όγκοι που αναπτύσσονται σε ένα τέτοιο περιβάλλον παρουσιάζουν κλωνική συγγένεια μεταξύ τους, προερχόμενοι από κοινό πρόγονο (137). Βάσει της υπόθεσης της κλωνικής επέκτασης, γενετικά τροποποιημένα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας αναπτύσσονται οριζόντια, κατά μήκος της βασικής και παραβασικής στιβάδας. Αρχικά σχηματίζουν μια εστία (patch) και αργότερα επεκτείνονται σε ένα πεδίο (field), το οποίο τελικά θα υποστεί εστιακή κακοήθη εξαλλαγή (137,139). Έχει αποδειχθεί ότι σε ~35% των περιπτώσεων στοματικών και ρινοφαρυγγικών όγκων, η κακοήθεια περιβάλλεται από επιθήλιο που, αν και φαινομενικά φυσιολογικό, είναι ιστολογικά αλλοιωμένο.

Η πρωτεωμική ανάλυση ανίχνευσε πρόσφατα μη φυσιολογικό πρωτεωμικό προφίλ σε δείγματα βλεννογόνου από την περιοχή κεφαλής και τραχήλου, παρακείμενα και απομακρυσμένα από τον όγκο, χωρίς όμως ιστολογικές ανωμαλίες (140). Η αναγνώριση δεικτών καρκινογένεσης πεδίου θα μπορούσε, επομένως, να αποτελέσει πολλά υποσχόμενο εργαλείο για τη βελτίωση της αξιολόγησης κινδύνου και της εξατομικευμένης μετεγχειρητικής παρακολούθησης σε ασθενείς με HNSCC.

2.1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί

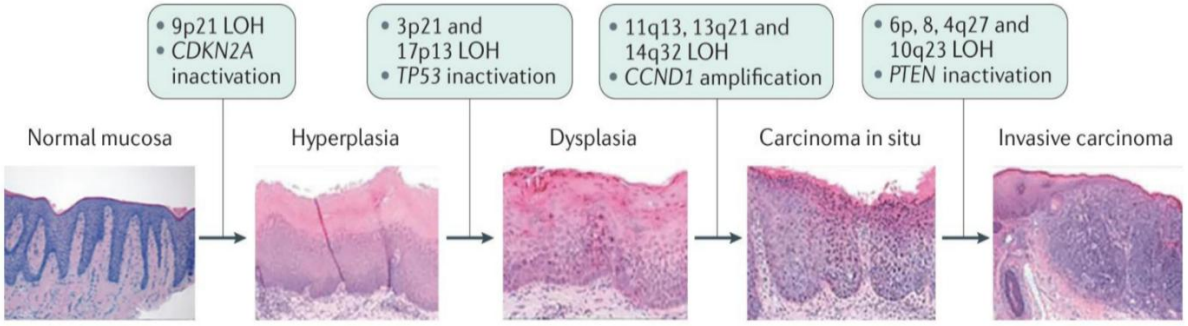
2.1.4.1 Γενετική αστάθεια

Στον HNSCC, γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες συνδυάζονται για να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων, οδηγώντας σε αλλαγές στις κυτταρικές σηματοδοτικές οδούς που ρυθμίζουν την ανάπτυξη του όγκου, την επιδιόρθωση του DNA, την αντι-απόπτωση, την αγγειογένεση, την αντίσταση σε εξωτερικούς παράγοντες και τον επιθηλιακό μεσεγχυματικό μετασχηματισμό (141).

Έρευνες σε μοριακούς βιοδείκτες του HNSCC υποδεικνύουν συχνές χρωμοσωμικές απώλειες και γενετική αστάθεια. Οι απώλειες των 3p21, 9p21, 6p8, 17p13, 4q27, 10q23, 11q13, 13q21 και 14q32 σημειώνονται σε διαφορετικά στάδια εξέλιξης (Εικόνα 12) (60). Η απώλεια της ετεροζυγωτίας (Loss of Heterozygosity-LOH) στην περιοχή 9p21 αποτελεί την κυρίαρχη γενετική μεταβολή στον HNSCC. Ανιχνεύεται στο 70−80% των δυσπλασιών της στοματικής κοιλότητας και εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια της βλάβης. Η εν λόγω περιοχή, γνωστή ως CDKN2A, κωδικοποιεί τα γονίδια p16 και p14ARF, η απενεργοποίηση των οποίων πραγματοποιείται μέσω υπερμεθυλίωσης (136). Το γονίδιο p16 διαδραματίζει ρόλο αναστολέα του κυτταρικού κύκλου.

Πρόσθετες γενετικές μεταβολές, οι οποίες εμφανίζονται σε μεταγενέστερες φάσεις, συγκεκριμένα κατά τη μετάβαση από τη δυσπλασία στο διηθητικό καρκίνωμα, συνίστανται στην απώλεια της ετεροζυγωτίας της περιοχής 17p και την συνεπακόλουθη δυσλειτουργία του γονιδίου p53. Η μετάλλαξη ή η απώλεια του p53 συνδέονται με ενισχυμένη γενομική αστάθεια, καθώς οι βλάβες του DNA δεν επισύρουν πλέον την αναστολή του κυτταρικού κύκλου ή την απόπτωση. Αυτό συμβάλλει στην επιτάχυνση των γενετικών αλλοιώσεων κατά την καρκινογενετική διαδικασία.

Τα γονίδια καταστολής όγκων (Tumor suppressor genes-TSGs) όπως τα CDKN2A και TP53 εμπλέκονται στα πρώιμα στάδια του HNSCC, ενώ το PTEN εμπλέκεται σε μεταγενέστερα στάδια, παρά σε μετάλλαξη ογκογονιδίων (60). Το μόνο ογκογονίδιο που μεταλλάσσεται συχνά στο HNSCC είναι το PIK3CA, με ποσοστό μετάλλαξης 14% (142).

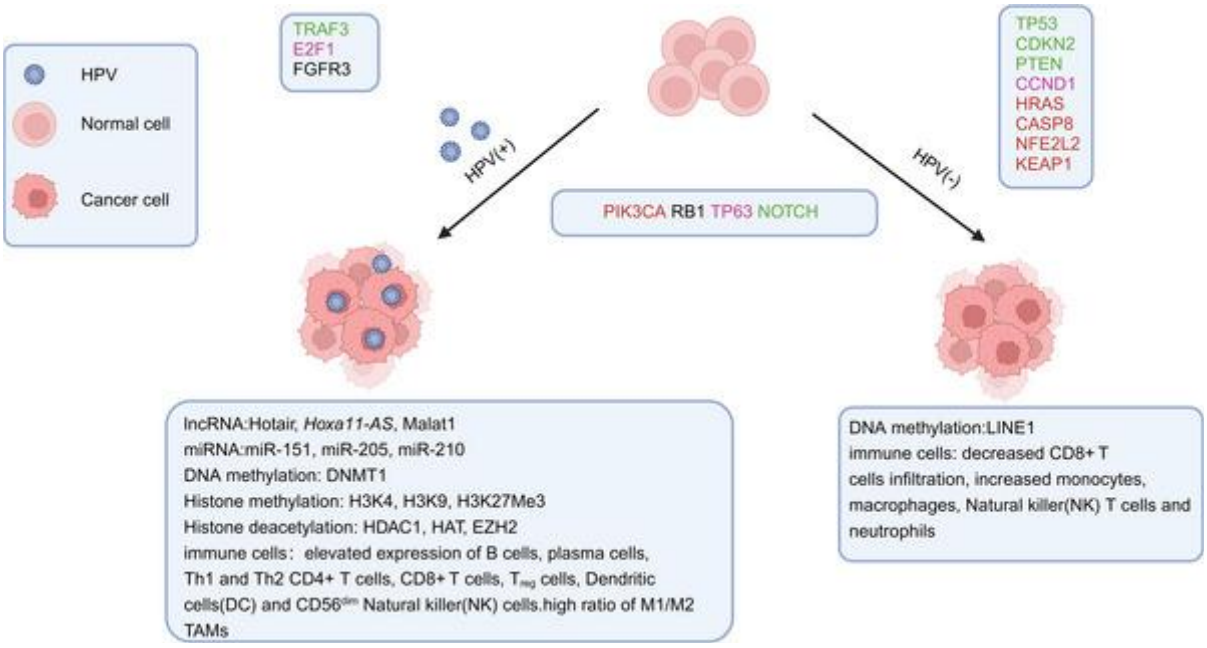


Εικόνα 12: Εξέλιξη του HNSCC και βασικά γενετικά συμβάντα.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243986/#&gid=article-figures&pid=figure-3-uid-2)

Οι μεταλλάξεις στα CDKN2A, TP53, NFE2L2 και KEAP1 περιορίζονται σε HPV(-) όγκους. Αντίθετα, συχνές απώλειες των TRAF3, NSD1, FAT1, NOTCH1 και SMAD4, ενισχύσεις του E2F1 και γονιδίων που κωδικοποιούν EGFR, HER2 και FGFR1, και αλλοιώσεις στα PIK3CA, PTEN, FBXW7 και KRAS εμφανίζονται σε HPV(+) όγκους (Εικόνα 13) (143).

Μια νέα μελέτη το 2023 αναγνώρισε 7 διαφορετικά γονίδια (CCR4, WDFY4, VCAM1, LYZ, VSIG4, XIRP1, CMKLR1) ως κρίσιμα για το μικροπεριβάλλον του όγκου (Tumor Microenvironment-TME) (144). Πρόσφατη έρευνα έδειξε επίσης ότι γονίδια όπως τα ACTN1 και TNFAIP2 παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του όγκου και στην αντοχή στην Χημειοθεραπεία (Chemotherapy-CHT), υποδεικνύοντας το ACTN1 ως έναν νέο στόχο στο HNSCC (145).
Μια άλλη μελέτη αποκάλυψε ότι ο μεταβολικός βιοδείκτης PYGL προάγει την εξέλιξη, τη

μετάσταση και την αντοχή στην CHT του HNSCC (146). Οι μελέτες αυτών των γονιδίων υποδεικνύουν τον κρίσιμο ρόλο τους στην ανάπτυξη και εξέλιξη του HNSCC και ότι μπορεί να απαιτούνται πολλαπλές γενετικές αλλοιώσεις για πλήρη μεταμόρφωση σε διηθητικό HNSCC (147). Παραμένει όμως άγνωστο εάν η εξέλιξη του HNSCC εξαρτάται αυστηρά από τη χρονική ακολουθία αυτών των αλλοιώσεων ή, αντίθετα, από τη συλλογική τους συσσώρευση.



Εικόνα 13: Λοίμωξη από HPV, γενετικές, επιγενετικές και μεταβολές TME σε HNC. (πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11338281/figure/mco2702-fig-0003/)

2.1.4.2 Ανάπτυξη πολλαπλών καρκινικών εστιών

Πολλές τεχνικές, συμπεριλαμβανομένης της απενεργοποίησης του χρωμοσώματος X, της ανάλυσης μικροδορυφόρων και της ανάλυσης μεταλλάξεων p53, έχουν επιβεβαιώσει την παρουσία γενετικών αλλοιώσεων στον βλεννογόνο δίπλα στα πρωτοπαθή HNSCC, παρέχοντας έτσι μια γενετική εξήγηση για την έννοια του Slaughter για την καρκινοποίηση πεδίου (133,147-149). Σε αντίθεση όμως με τον αρχικό ισχυρισμό του Slaughter, αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν έντονα ότι οι περισσότεροι όγκοι που εμφανίζονται σε αυτά τα ανώμαλα πεδία σχετίζονται κλωνικά και προέρχονται από έναν κοινό προνεοπλασματικό πρόγονο. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι αυτοί οι πολλαπλοί όγκοι προκαλούνται από τη μετανάστευση μετασχηματισμένων κυττάρων μέσω του βλεννογόνου της ανώτερης αεροπεπτικής οδού, είτε μέσω ενδοεπιθηλιακής μετανάστευσης είτε μέσω σάλιου (μικρομεταστάσεις). Τα μετασχηματισμένα κύτταρα

έχουν πλεονέκτημα επιβίωσης και τελικά εκτοπίζουν ή αντικαθιστούν τον περιβάλλοντα βλεννογόνο μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως «κλωνική επέκταση» (133,147).

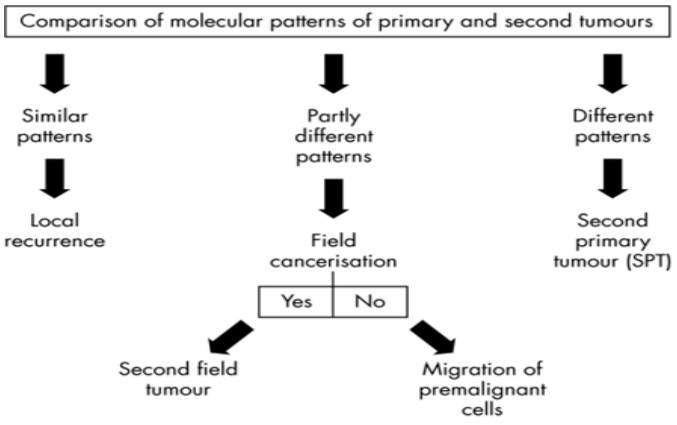
Η συχνότητα των γενετικά ανώμαλων πεδίων στον βλεννογόνο που περιβάλλει το HNSCC είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, καθώς οι περισσότερες μελέτες που ασχολούνται με αυτό το πρόβλημα είναι αναδρομικές, αλλά υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι είναι σημαντικά υψηλή. Οι Tabor et al (149) βρήκαν γενετικά τροποποιημένα πεδία στον μη νεοπλασματικό βλεννογόνο του 36% των ασθενών με HNSCC. Το πιο σημαντικό είναι ότι στο 70% αυτών των ασθενών, το τροποποιημένο πεδίο επεκτάθηκε στα χειρουργικά όρια. Οι Brennan et al (150) ανίχνευσαν επίσης μεταλλάξεις p53 σε 13 από τους 25 ασθενείς (52%) που φαινόταν να έχουν πλήρη εκτομή όγκου με βάση μικροσκοπικά αρνητικά χειρουργικά όρια. Σε μια διαφορετική μελέτη, οι Tabor et al (148) βρήκαν μεταλλάξεις p53 στο 60% των ορίων του δείγματος 10 ασθενών με πολλαπλό HNSCC.

Το μέγεθος του μη φυσιολογικού πεδίου είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, αλλά μπορεί να είναι μεγάλο και σίγουρα ποικίλλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Οι Tabor et al (148) ανέφεραν έξι κλωνικά συσχετιζόμενους όγκους με απόσταση 3-6 cm, οι Worsham et al (151) ανέφεραν δύο κλωνικά συσχετιζόμενα σύγχρονα καρκινώματα από το πρόσθιο έδαφος στόματος και τον απιοειδή κόλπο, και οι Califano et al (152) περιέγραψαν έναν ασθενή με πολλαπλά πλακώδη καρκινώματα από τον υποφάρυγγα και τον οισοφάγο που παρουσίαζαν παρόμοια απώλεια αλληλόμορφων με απόσταση 40 cm.

Παρόλο που υπάρχουν σημαντικά μοριακά και γενετικά στοιχεία που υποστηρίζουν την έννοια της καρκινοποίησης πεδίου, παραμένει η συζήτηση σχετικά με την κλωνική σχέση των προνεοπλασματικών και νεοπλασματικών αλλοιώσεων που αναπτύσσονται σε αυτά τα πεδία και τον τρόπο εξάπλωσής τους (153,154). Η διαπίστωση της κλωνικής σχέσης πολλαπλών όγκων στον ίδιο ασθενή δεν είναι πάντα εύκολη ή απλή. Οι μη συσχετιζόμενοι όγκοι μπορεί να χάσουν το ίδιο αλληλόμορφο τυχαία, και οι συσχετιζόμενοι όγκοι μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικούς αλληλότυπους λόγω της συσσώρευσης νέων αλλοιώσεων κατά την εξέλιξη του όγκου. Οι Tabor et al. (149) κατέδειξαν αυτό το αίνιγμα όταν συνέκριναν τις γενετικές αλλοιώσεις μεταξύ του «πεδίου» και των όγκων σε 28 ασθενείς με HNSCC και διαπίστωσαν ότι μόνο στο 20% των περιπτώσεων ο όγκος και το «πεδίο» εμφάνισαν παρόμοιες αλλοιώσεις. Στην υπόλοιπη ομάδα, το 60% των όγκων εμφάνισαν πρόσθετες απώλειες ενδεικτικές γενετικής εξέλιξης, ενώ στο 40%, το «πεδίο» εμφάνισε αλλοιώσεις που δεν υπήρχαν στον όγκο-δείκτη (149). Σε μια άλλη μελέτη, αυτή η ομάδα ερευνητών έδειξε ασύμφωνες γενετικές αλλοιώσεις μεταξύ του πρωτοπαθούς όγκου και

της αντίστοιχης μετάστασης στους λεμφαδένες σε εννέα από τους 20 ασθενείς (45%). Επομένως, παρόμοια πρότυπα LOH με στατιστική ανάλυση, πανομοιότυπα σημεία θραύσης, κοινές μετατοπίσεις μικροδορυφόρων και παρόμοιες μεταλλάξεις p53 έχουν προταθεί ως ένδειξη κοινής κλωνικής προέλευσης (154,155). Χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό σύγχρονων τεχνικών, φαίνεται ότι ~70% των καρκινωμάτων που εμφανίζονται σε ένα πεδίο προέρχονται από έναν κοινό πρόδρομο κλώνο (133,148), ενώ τα υπόλοιπα φαίνεται να αντιπροσωπεύουν «αληθινούς» πολλαπλούς πρωτοπαθείς όγκους (156,157).

Οι Braakhuis et al. (153,154) έχουν προτείνει μια νέα ταξινόμηση των δευτερογενών HNSCCs που προκύπτουν μετά από θεραπεία ενός στοματικού ή στοματοφαρυγγικού καρκινώματος με βάση τον βαθμό κλωνικής σχέσης (Εικόνα 14). Ορίζουν την καρκινοποίηση πεδίου ως βλεννογόνο με «την παρουσία μίας ή περισσότερων περιοχών που αποτελούνται από επιθηλιακά κύτταρα που έχουν γενετικές αλλοιώσεις. Μια αλλοίωση πεδίου έχει μονοκλωνική προέλευση και δεν παρουσιάζει διηθητική ανάπτυξη ή μεταστατική συμπεριφορά» (153). Αυτοί οι ερευνητές πρότειναν ότι οι όγκοι με παρόμοιο γενετικό προφίλ θα πρέπει να ταξινομούνται ως «υποτροπή» ή μετάσταση ανάλογα με το αν η δεύτερη βλάβη εμφανίζεται στην ίδια ή σε απομακρυσμένη ανατομική θέση.



Εικόνα 14: Ταξινόμηση από τους Braakhuis et al δευτεροπαθών όγκων μετά από πρωτοπαθές HNSCC. (πηγή:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644882/#&gid=article-_figures&pid=captionless figure-uid-1)

Εάν οι μεμονωμένοι όγκοι εμφανίζουν διαφορετικές γενετικές αλλοιώσεις, η δευτερογενής βλάβη θα πρέπει να θεωρείται «αληθινός» δεύτερος πρωτοπαθής όγκος. Η τρίτη ομάδα αποτελείται από βλάβες με κοινή γενετική προέλευση, οι οποίες όμως αποκλίνουν σε μεταγενέστερα στάδια. Συνεπώς, ορισμένες εμφανίζουν παρόμοιες απώλειες αλληλόμορφων και μεταλλάξεις, ενώ άλλες εμφανίζουν διαφορετικούς γονότυπους. Αυτή η τελευταία ομάδα ταξινομείται ως «όγκοι δεύτερου πεδίου» (154).

2.1.4.3 Επιγενετικές διαταραχές

Η επιγενετική αναφέρεται στην τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης, η οποία δεν προκύπτει από μεταβολές στην αλληλουχία του DNA ή τη δομή του, αλλά από άλλες αλλαγές, όπως η μεθυλίωση της ρυθμιστικής περιοχής ενός γονιδίου (υποκινητής) ή η τροποποίηση των ιστονών, των πρωτεϊνών δηλαδή γύρω από τις οποίες οργανώνεται η χρωματίνη (158). Οι μεθυλιώσεις αυτές πραγματοποιούνται κυρίως σε περιοχές πλούσιες σε κυτοσίνη-γουανίνη, γνωστές ως νησίδες CpG. Εντοπίζονται φυσιολογικά στους υποκινητές των γονιδίων, με στόχο τη διατήρηση των συγκεκριμένων γονιδίων σε αδρανή μεταγραφική κατάσταση. Ποσοστό 60-90%, των νησίδων CpG είναι μεθυλιωμένες.

Τα επιγενετικά φαινόμενα διαδραματίζουν στην καρκινογένεση εξίσου σημαντικό ρόλο με τις μεταλλάξεις ή την απώλεια ετεροζυγωτίας, καθώς αποτελούν έναν συχνό τρόπο απώλειας της γονιδιακής έκφρασης (159). Συμβάλλουν ουσιαστικά στην εξέλιξη της ογκογένεσης, ειδικότερα μέσω της απενεργοποίησης γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA (160). Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που προκαλούν αυτές τις επιγενετικές μεταβολές: η μεθυλίωση του DNA και οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών (161). Η διαταραχή της ισορροπίας αυτών των μηχανισμών μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη δομή της χρωματίνης και τη μεταγραφική δραστηριότητα.

Στα καρκινικά κύτταρα παρατηρούνται δύο διαταραχές μεθυλίωσης: η απομεθυλίωση και η υπερμεθυλίωση. Η απομεθυλίωση αφορά μόνο τα CpG δινουκλεοτίδια που είναι διάσπαρτα στο γονιδίωμα και όχι αυτά που βρίσκονται εντός των CpG νησίδων (162). Δύο πιθανές επιπτώσεις της απομεθυλίωσης του γονιδιώματος είναι: α) η απώλεια του μεταγραφικού ελέγχου σε περιοχές που φυσιολογικά δεν εκφράζονται, κάτι που μπορεί να οδηγήσει στην έκφραση ιικών ή άλλων αδρανών γονιδίων, και β) η περικεντρομεριδιακή αστάθεια, καθώς οι περιοχές του κεντρομεριδίου απαιτούν αυξημένα επίπεδα μεθυλίωσης για την εύρυθμη λειτουργία τους (163). Η δεύτερη μεταβολή της μεθυλίωσης του DNA είναι η υπερμεθυλίωση των CpG νησίδων στους προαγωγούς των γονιδίων. Αυτή η υπερμεθυλίωση συνδέεται με την καταστολή της μεταγραφής και, μαζί με τις μεταλλάξεις, αποτελεί έναν μηχανισμό για την αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (164).

Ένας φαινομενικά υγιής βλεννογόνος, που βρίσκεται σε γειτνίαση με μια καρκινική βλάβη, μπορεί να παρουσιάζει υψηλά ποσοστά μεθυλίωσης σε ορισμένα γονίδια. Για αυτόν τον λόγο, έχει προταθεί ότι ο δείκτης μεθυλίωσης είναι πιο ευαίσθητος από τις ιστολογικές μεταβολές για την αξιολόγηση των χειρουργικών ορίων εκτομής της βλάβης

(165). Οι επιγενετικές αλλοιώσεις αποτελούν απόδειξη του τρόπου με τον οποίο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στο γενετικό υλικό και μεταβάλλουν την έκφρασή του κατά την καρκινογένεση (166).

Στο HNSCC, συχνά παρατηρείται μεταγραφική απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων λόγω υπερμεθυλίωσης των προαγωγέων τους. Σ' αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται γονίδια που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο (p15 INK4b, p16 INK4a, Rb, p14ARF) (167), στην απόπτωση (DAPK, TMS1) (168), στην κυτταρική συγκόλληση (CDH1, CDH13) (169), στην επιδιόρθωση του DNA (BRCA1, MGMT, hMLH1) (170) και στο μεταβολισμό των καρκινογόνων ουσιών (GSTP1) (171). Έρευνες των Supić et al. εντόπισαν μεθυλίωση του προαγωγέα του p16 σε ποσοστό 58,4% των καρκίνων του στοματικού επιθηλίου, της E-καντχερίνης σε 42,9%, του DAPK σε 36,8% και του APC σε 18,2% (160). Το γονίδιο MGMT επίσης βρέθηκε μεθυλιωμένο στο 25-52% των πρωτοπαθών καρκίνων στόματος (159). Η υπερμεθυλίωση της E-καντχερίνης έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο βαθμό διαφοροποίησης και χειρότερα ποσοστά επιβίωσης (160, 172). Ορισμένα νεοπλάσματα, όπως του εντέρου, στομάχου και οισοφάγου, εμφανίζουν εντονότερη μεθυλίωση σε σύγκριση με άλλα (π.χ., ωοθηκών), κάτι που πιθανώς συνδέεται με μεγαλύτερη έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες (173). Συνοψίζοντας, το πρότυπο υπερμεθυλίωσης των CpG νησίδων διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του όγκου.

2.1.4.4 Πρωτοογκογονίδια και ογκογονίδια

Τα ογκογονίδια αποτελούν μια παραλλαγή (μετάλλαξη) των φυσιολογικών κυτταρικών γονιδίων που ονομάζονται πρωτοογκογονίδια. Η μετάλλαξη και η ενεργοποίηση των πρωτοογκογονιδίων σε ογκογονίδια, είτε ποιοτικής φύσης (σημειακές μεταλλάξεις) είτε ποσοτικής φύσης (χρωμοσωμικές μεταθέσεις, υπερέκφραση γονιδίων) (174), προάγει την ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση ή/και αναχαιτίζει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) των κυττάρων, συμβάλλοντας έτσι στην έναρξη της ογκογένεσης (175). Μία επιπλέον πηγή δημιουργίας ογκογονιδίων είναι τα γονίδια ογκογόνων ιών με δυνατότητα κακοήθους μετασχηματισμού των κυττάρων του ξενιστή.

Εν γένει, τα ογκογονίδια δύνανται να κατηγοριοποιηθούν ως:
(α) αυξητικοί παράγοντες ή υποδοχείς τους: sis, hst-1, EGFR/erbB, int-2, c-erbB-2/Her-2
(β) ενδοκυττάριοι μεταγωγείς σήματος: raf, ras, stat-3
(γ) μεταγραφικοί παράγοντες: c-myc, fos, jun, myc

(δ) ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου: κυκλίνη D1

(ε) γονίδια που ελέγχουν την αναστολή απόπτωσης: bcl-2, bax (136).

Τα ογκογονίδια που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη του HNSCC (Εικόνα 15) (143) είναι:

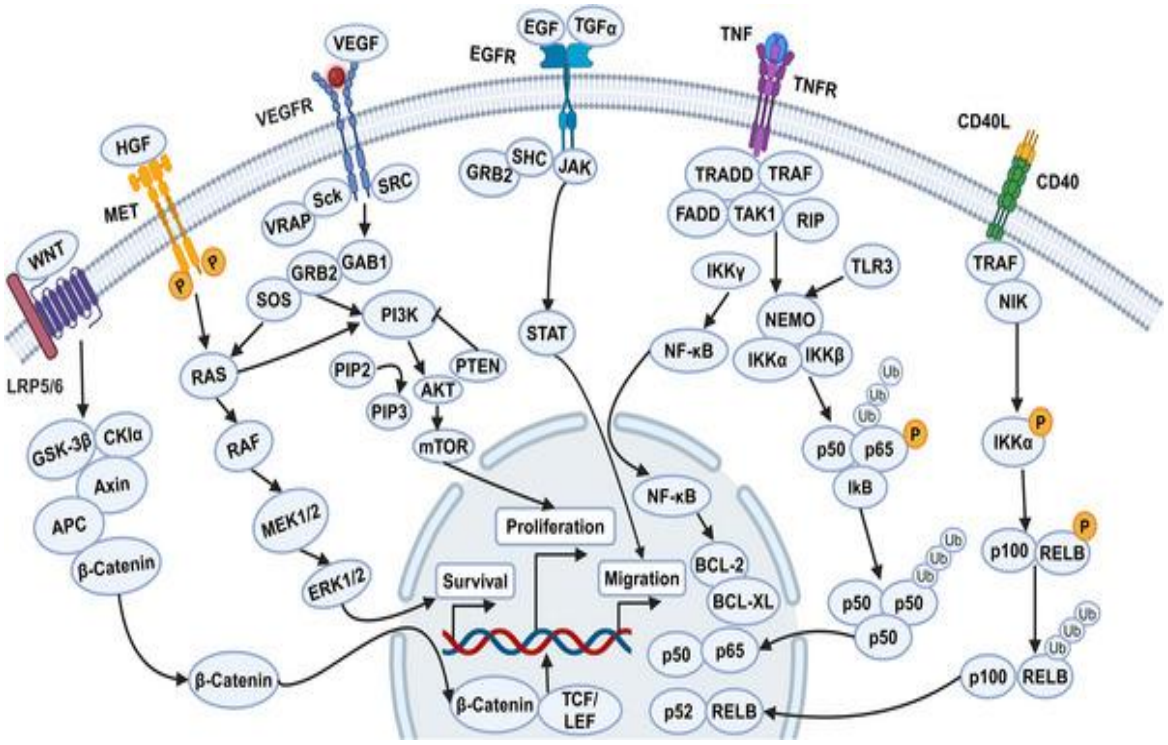
1) Το γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR/c-erb1) με αυξημένη έκφραση σε ποσοστό 80−100% των HNSCCs. Η έκφρασή του εντείνεται αναλόγως με την εξέλιξη του επιθηλίου από προκαρκινική βλάβη σε διηθητικό καρκίνωμα (136). Ο ρόλος του EGFR στην ανάπτυξη του HNSCC διαδραματίζεται σε τέσσερις άξονες: (α) Κυτταρική αύξηση: μέσω των κινασών ERK η διέγερση των EGFR έχει μιτογόνα αποτελέσματα. (β) Κινητικότητα: διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στο φαινόμενο της επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάβασης (Epithelial to Mesenchymal Transition-EMT), κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα υφίστανται αποδιαφοροποίηση προς κύτταρα με μεσεγχυματικά χαρακτηριστικά. (γ) Διήθηση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων μέσω δράσης πρωτεολυτικών ενζύμων, ειδικά των μεταλλοπρωτεϊνασών MMPs 9. (δ) Δημιουργία νέων αγγείων (Νεοαγγειογένεση): Ενεργοποίηση των γονιδίων του VEGF επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσης αγωνιστών στους EGFR και δια των σηματοδοτικών οδών MAPK και PI3K (138).
2) Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (Transforming growth factor beta-TGF-β): Ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη σε διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου και του HNSCC (135). Δραστηριοποιεί ενδοκυττάριες αυξητικές οδούς μέσω των μονοπατιών της κινάσης MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) και της οικογένειας μεταγωγέων Smad (176). Επιπλέον, αυξάνει την επιβίωση των κυττάρων και ενεργοποιεί αντι-αποπτωτικά γονίδια, καθώς και γονίδια που τροποποιούν την ανοσιακή απόκριση (136,176) μέσω αλληλεπίδρασης με τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB (Nuclear Factor κB) (135). Ο TGF-β λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο στα αρχικά στάδια της νόσου και ως ογκογονίδιο στα προχωρημένα στάδια (176).
3) Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF): Εμφανίζει μιτογόνο δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλεί αγγειογένεση. Επιπρόσθετα, διαθέτει και αντι-αποπτωτική λειτουργία, αναστέλλοντας την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή (135). Τα υψηλά επίπεδα του VEGF στο HNSCC συνδέονται με προχωρημένο στάδιο νόσου, σημαντικό βάθος διείσδυσης και απομακρυσμένες μεταστάσεις (177).
4) Το μονοπάτι PI3K-PTEN-AKT: Σωματικές μεταλλαγές του PIK3CA έχουν εντοπιστεί

στο 10−20% των HNSCCs (135). Οι εν λόγω μεταλλάξεις έχουν αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με υπερδραστηριότητα της οδού αυτής, καθώς και με ενισχυμένη διηθητική και μεταστατική ικανότητα των μεταλλαγμένων κυττάρων. Σε HNSCCs, έχουν επίσης καταγραφεί μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης PTEN και την αδιάκοπη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης PI3K. Και οι δύο αυτοί μηχανισμοί καταλήγουν σε ενίσχυση της δράσης της AKT, προκαλώντας μείωση της απόπτωσης και αυξημένο πολλαπλασιασμό.

5) Τα γονίδια της οικογένειας ras: κωδικοποιούν πρωτεΐνες (GTP-binding proteins) που προσδένονται στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και δραστηριοποιούν ενδοκυττάριες οδούς που ευνοούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Κατά την ενεργοποίησή τους, δύνανται να προκαλέσουν άμεση ενεργοποίηση της πρωτεΐνης PI3K (178). Στο πλαίσιο του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, έχει εντοπιστεί μεταλλαγμένο H-ras, κυρίως σε πληθυσμούς που καταναλώνουν betel nut (179,180). Ωστόσο, στον δυτικό κόσμο, οι μεταλλάξεις του γονιδίου ras παρατηρούνται σε ποσοστό <5% των HNSCCs (181).
6) Το γονίδιο C-myc: εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η υπερέκφρασή του καταγράφεται σε 9−48% των HNSCCs (181) και συνδέεται με όγκους πτωχής διαφοροποίησης (180).
7) Το μονοπάτι JAK/STAT: ενεργοποιείται ανώμαλα στο HNC λόγω μεταλλάξεων σε διάφορα ογκογονίδια που επηρεάζουν τους υποδοχείς, τους μεσολαβητές και τους σχετικούς παράγοντες μεταγραφής (182). Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η μη φυσιολογική ενεργοποίηση των πρωτεϊνών STAT3 και STAT5 συνδέεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, την ανοσολογική διαφυγή, τη μετάσταση και την αντίσταση στη θεραπεία (182, 183). Η φωσφορυλιωμένη STAT3 αυξάνει την έκφραση των κυκλινών και των κυτοκινών, προωθώντας έτσι την ανάπτυξη του HNSCC. Μπορεί επίσης να οδηγήσει στην απενεργοποίηση της Κασπάσης-3 και της Κασπάσης-9, αναχαιτίζοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, η ανώμαλη ενεργοποίηση της οδού JAK/STAT μπορεί να προάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th1 και Th2, επηρεάζοντας τον τύπο και την ένταση της ανοσολογικής απόκρισης. Στο HNSCC, η ανώμαλη ενεργοποίηση της οδού JAK/STAT μπορεί επίσης να προάγει την έκφραση του PD-1 και της MMP-9, δημιουργώντας μια ανοσοκατασταλτική κατάσταση και προκαλώντας την αποικοδόμηση του εξωκυτταρικού πλέγματος (Extracellular Matrix-ECM), η οποία προάγει την εξέλιξη και τη μετάσταση του HNSCC. Σήμερα, πληθώρα μελετών έχει

υποδείξει ότι η στοχευμένη παρέμβαση σε αυτή την οδό ενδέχεται να αναστείλει την ανάπτυξη του HNSCC (183).

8) Το μονοπάτι HGF/MET: Ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι οι πρωτεΐνες HGF και MET υπερεκφράζονται στο HNSCC (184). Αυτές οι πρωτεΐνες επηρεάζουν την έναρξη και την εξέλιξη του HNSCC μέσω πολλαπλών οδών. Αξιοσημείωτα, η MET και ο EGFR μοιράζονται μια οδό σηματοδότησης, υποδεικνύοντας ότι αυτοί οι υποδοχείς συνεργάζονται για να ενισχύσουν τον πολλαπλασιασμό, την κίνηση, την εισβολή, την δυσπλασία, την αγγειογένεση, τη μετάσταση και την αντοχή στη CHT των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, η οδός c-Met μπορεί να αυξήσει τις οδούς WNT/β-κατενίνης και ERK/c-Fos, οδηγώντας περαιτέρω στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση του όγκου (185).



Εικόνα 15: Μεταβολές στις οδούς σηματοδότησης στο HNC.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39170944/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0)

2.1.4.5 Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια διαδραματίζουν καίριο ρόλο σε βασικές κυτταρικές διεργασίες, όπως στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, στην επιδιόρθωση του DNA και στην κυτταρική απόπτωση. Κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή προκαλούν την κυτταρική απόπτωση. Αντιθέτως προς τα ογκογονίδια

που επιδεικνύουν επικρατή δράση, η πλήρης αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων απαιτεί μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα (136). Σε φυσιολογικές καταστάσεις, αναστέλλουν την ογκογένεση. Ωστόσο, η διακοπή της φυσιολογικής τους λειτουργίας οδηγεί σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και κακοήθη μετασχηματισμό. Αυτή η αναστολή πραγματοποιείται μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως ατελών αναδιατάξεων, μεθυλίωσης των προαγωγών των γονιδίων με επακόλουθη απώλεια της μεταγραφικής τους δραστηριότητας, καθώς και διαγραφών ή απώλειας ετεροζυγωτίας (172).

α) Το γονίδιο TP53: βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17p13 και είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της πυρηνικής πρωτεΐνης p53 (μεταγραφικός παράγοντας), που έχει καθοριστική σημασία για τη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος. Συμμετέχει ενεργά στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και στις διεργασίες που καταλήγουν σε απόπτωση, στην κυτταρική διαφοροποίηση και στην αποκατάσταση βλαβών του DNA (186). Επιφέρει αναστολή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1, επιτρέποντας την αποκατάσταση του DNA ή, σε περιπτώσεις εκτεταμένης βλάβης, προάγει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Με αυτόν τον τρόπο, εξασφαλίζει το μη διπλασιασμό του μεταλλαγμένου DNA και έτσι χαρακτηρίζεται «φρουρός του γονιδιώματος». Μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης του γονιδίου Bax και της μείωσης της έκφρασης του γονιδίου bcl-2, ενισχύει τη διαδικασία της απόπτωσης. Η μετάλλαξη του p53 μπορεί να είναι είτε πλήρης διαγραφή τμημάτων DNA, είτε σημειακή (187). Έχοντας αλλοιωμένη λειτουργικότητα, οι μεταλλαγμένες μορφές του p53 μπορεί να αδρανοποιούν τη φυσική πρωτεΐνη (188).
Εκτός από τις μεταλλάξεις, το p53 μπορεί να αδρανοποιηθεί και μέσω άλλων μηχανισμών, όπως η δέσμευσή του με την ιική πρωτεΐνη Ε6 των ογκογόνων στελεχών του ιού HPV που καταλήγει σε πρωτεόλυση (180). Ένας άλλος μηχανισμός είναι η υπερέκφραση της πρωτεΐνης MDM2, που συνδέεται με την p53 και συμβάλλει στην αποδόμησή της (136). Το 70% των συμπαγών νεοπλασμάτων των ενηλίκων παρουσιάζει μετάλλαξη αυτού του γονιδίου, η οποία αποδίδεται στην έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες του καπνού (139). Ειδικότερα στο ΑΚΚΤ έχει διαπιστωθεί ο σημαντικός του ρόλος (175,179), καθώς το 60% των καρκινωμάτων της στοματικής κοιλότητας παρουσιάζει υπερέκφραση του p53 (187). Η ανίχνευση υψηλών ποσοστών μεταλλαγμένου p53 σε ασθενείς με HNSCC συνιστά δείκτη αυξημένου κινδύνου υποτροπής της νόσου, χειρότερης πρόγνωσης και μειωμένης ανταπόκρισης στη CHT (189).

β) Το γονίδιο INK4-ARF: το πρωτεϊνικό προϊόν του, η πρωτεΐνη p16, δρα ως αναστολέας των κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών CDK4 και CDK6, αποτρέποντας την είσοδο του κυττάρου στη φάση S του κυτταρικού κύκλου και επομένως ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (136). Όταν το γονίδιο απωλέσει τη λειτουργικότητά του, σε συνδυασμό με την υπερέκφραση της κυκλίνης D1, ενισχύεται η δραστηριότητα των κινασών CDK4 και CDK6, με επακόλουθη αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η αδρανοποίηση του γονιδίου μπορεί να επιτευχθεί μέσω μεταλλάξεων, απωλειών ή μεθυλίωσης του προαγωγέα του γονιδίου (136,160,179). Η απώλεια της πρωτεΐνης p16 έχει παρατηρηθεί στο 63% των OSCCs και στο 59% των προκαρκινικών βλαβών της ίδιας περιοχής, γεγονός που υποδηλώνει την πρώιμη εμπλοκή της στην καρκινογένεση (172). Σε HPV(+) OPSCCs, έχει διαπιστωθεί ότι η λειτουργική αδρανοποίηση του μονοπατιού του Rb μέσω της ιικής πρωτεΐνης E7 προάγει την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η πρωτεΐνη p16 μπορεί να λειτουργήσει ως διαγνωστικός μοριακός δείκτης για τον OPSCC (190). Η απώλεια της πρωτεΐνης p16 συσχετίζεται επίσης με δυσμενέστερη πρόγνωση (136,190).

γ) Το γονίδιο της αδενωματώδους πολυποδίασης του παχέος εντέρου APC: καταστέλλεται λειτουργικά σε καρκίνους του παχέος εντέρου (186). Έχει όμως βρεθεί ότι παρουσιάζει υπερέκφραση σε OSCCs σε ποσοστά 18-25% (191).

Άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια που ενοχοποιούνται στο HNSCC συμπεριλαμβάνουν το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος pRb, τα γονίδια p15, p21, p27 και άλλα (172,179,187).

2.1.4.6 Κυτταρική αθανατοποίηση

Τα φυσιολογικά κύτταρα διαθέτουν πεπερασμένο δυναμικό αναπαραγωγής και παύουν να πολλαπλασιάζονται έπειτα από συγκεκριμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, καταλήγοντας τελικά σε κυτταρική γήρανση (192). Εν αντιθέσει, τα κακοήθη κύτταρα αναπαράγονται αενάως, αποφεύγοντας την απόπτωση (193). Αυτό καθίσταται εφικτό μέσω της διατήρησης του μήκους των τελομερών στα ακραία τμήματα των χρωμοσωμάτων, διαμέσου της έκφρασης της τελομεράσης (193).

Η de novo έκφραση της τελομεράσης που ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στο 90% των διηθητικών HNSCCs (194), παρέχει στις κυτταρικές μονάδες την ικανότητα για διαρκείς μιτωτικές διαιρέσεις, χωρίς να προκαλείται απόπτωση (193). Στην περίπτωση του HNSCC, τα κύτταρα αποκτούν απεριόριστο αναπαραγωγικό δυναμικό εξαιτίας γενετικών

και επιγενετικών τροποποιήσεων της πρωτεΐνης p16 που υπό φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλει τη δράση των CDKs και ρυθμίζει την είσοδο στη φάση S (176).

2.1.4.7 Κακοήθης μετασχηματισμός

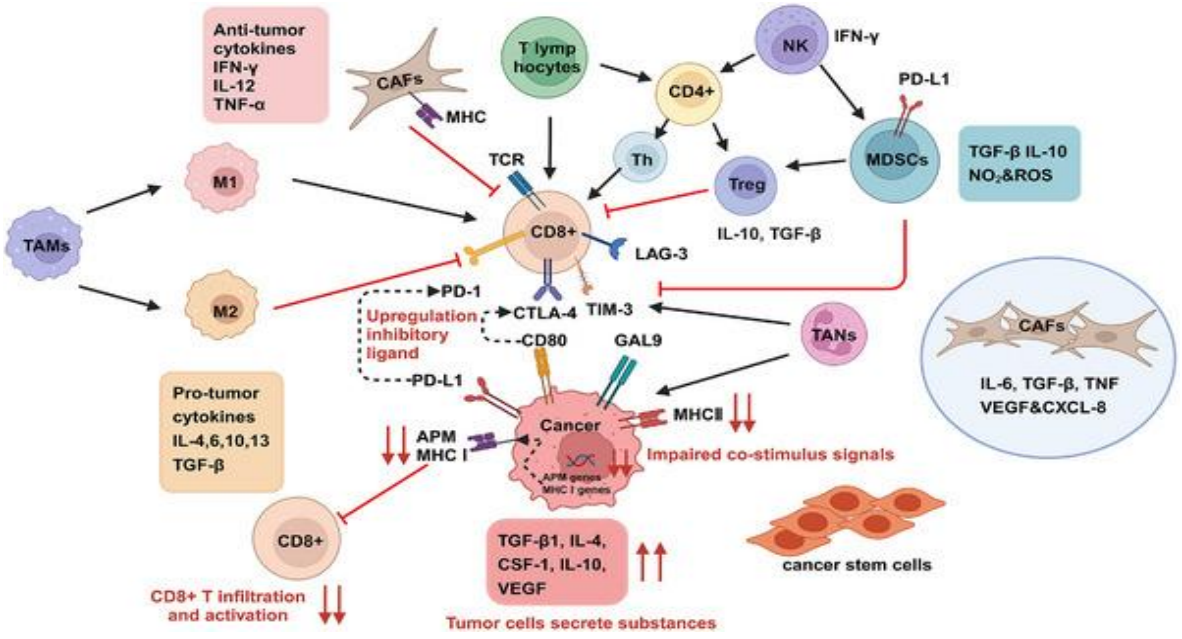
Για τη διαφύλαξη της γονιδιωματικής ακεραιότητας, την ομαλή ρύθμιση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών οδών και τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η έκφραση πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια θεωρείται θεμελιώδους σημασίας. Ωστόσο, όταν αναστέλλεται η λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή, αντιθέτως, ενεργοποιούνται τα πρωτοογκογονίδια που υπό φυσιολογικές συνθήκες παραμένουν ανενεργά, τα κύτταρα με γενετικές ανωμαλίες δύνανται να εκφύγουν των μηχανισμών βιολογικής επιτήρησης που αποτρέπουν την εμφάνιση κακοήθων μετασχηματισμένων κυτταρικών κλώνων. Τα εν λόγω μετασχηματισμένα κύτταρα, των οποίων η αναγνώριση in vivo καθίσταται δυσχερής, χαρακτηρίζονται in vitro από μειωμένες θρεπτικές απαιτήσεις, μορφολογικές μεταβολές, υψηλό και ανεξέλεγκτο ρυθμό πολλαπλασιασμού, ανάπτυξη ανεξάρτητη από την προσκόλληση, καρκινογένεση και ικανότητα μετάστασης.

2.1.4.8 Διαταραχή του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος

Το μικροπεριβάλλον του όγκου (Tumor Microenvironment-TME) στο HNSCC είναι ένα δυναμικό, σύνθετο και πολύπλοκο σύστημα καρκινικών κυττάρων και στρωματικών κυττάρων, τα οποία περιλαμβάνουν ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο (Cancer-Associated Fibroblasts-CAF), ανοσοκύτταρα και σηματοδοτικά μόρια, όλα ενσωματωμένα στον εξωκυττάριο πλέγμα (Εικόνα 16) (143). Τόσο τα καρκινικά κύτταρα όσο και οι CAF παράγουν αυξητικούς παράγοντες, όπως ο VEGF, οι οποίοι στρατολογούν ενδοθηλιακά κύτταρα, διεγείροντας τη νεοαγγείωση και την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στον όγκο. Με τη σειρά τους, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν παράγοντες που ενισχύουν την επιβίωση και την αυτοανανέωση των καρκινικών βλαστοκυττάρων (Cancer Stem Cells-CSC) (195).

Οι CAF έχουν βασικό ρόλο στην εξέλιξη του HNSCC και διακρίνονται από τους φυσιολογικούς ινοβλάστες από μια επίμονη κατάσταση ενεργοποίησης και έκφρασης της α-ακτίνης λείων μυών (α-Smooth Muscle Actin αSMA) (196). Οι CAF εκκρίνουν ένα ευρύ φάσμα αυξητικών παραγόντων (όπως EGF, VEGF και HGF), κυτοκίνες (όπως IL-6) και χημειοκίνες που προάγουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, την αγγειογένεση και

την στρατολόγηση ανοσοκατασταλτικών ανοσοκυττάρων (197,198). Επιπλέον, οι CAF είναι η κύρια πηγή στο TME των MMPs, οι οποίες εμπλέκονται στην αποικοδόμηση και την αναδιαμόρφωση του εξωκυτταρικού πλέγματος (Extracellular Matrix-ECM) και στην απελευθέρωση και ενεργοποίηση παραγόντων ανάπτυξης που είναι ενσωματωμένοι στο πλέγμα (όπως FGFs, VEGF και TGFβ) που περαιτέρω διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την αγγειογένεση και την ανοσοκαταστολή. Τα αυξημένα επίπεδα β-SMA σε όγκους HNSCC συσχετίζονται με κακή πρόγνωση (199).



Εικόνα 16: Ανοσολογικό μικροπεριβάλλον στο HNC.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39170944/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1)

Ο TME των HNSCCs περιλαμβάνει επίσης νευρώνες που προέρχονται από το περιφερικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, οι HNSCCs περιέχουν νεοσχηματισμένους αδρενεργικούς νευρώνες η παρουσία των οποίων δρα για την διέγερση της ανάπτυξης του όγκου (200). Η απώλεια της TP53 φαίνεται να παίζει ρόλο στον επαναπρογραμματισμό των αισθητήριων νευρώνων στο TME του HNSCC σε έναν αδρενεργικό, προαγωγικό καρκινικό φαινότυπο.

2.1.4.9 Διαφυγή ανοσιακής απάντησης

Η ανοσολογική συνιστώσα του TME στο HNSCC απαρτίζεται από λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (Tumour-Infiltrating Lymphocytes-TILs), όπως Τ και Β-λεμφοκύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα (Natural Killer-NK), καθώς και από κύτταρα μυελοειδούς προέλευσης, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα και μυελοειδή κατασταλτικά κύτταρα (Myeloid-Derived Suppressor Cells-MDSC). Γενικά, οι όγκοι

HNSCC διηθούνται σε μεγάλο βαθμό από ανοσοκύτταρα, αν και η έκταση και η σύνθεση του ανοσοποιητικού κυτταρικού διηθήματος ποικίλλει ανάλογα με την ανατομική υποεντόπιση και τον αιτιολογικό παράγοντα (κάπνισμα έναντι HPV) (201,202). Τα υψηλά επίπεδα των TILs αντιστοιχούν γενικά σε καλύτερα αποτελέσματα στο HNSCC, αλλά αυτό εξαρτάται από την ισορροπία των κυττάρων με αντικαρκινική δράση: τελεστικών Τ κυττάρων (effector T-Teff) έναντι εκείνων με ανοσοκατασταλτική δράση: ρυθμιστικών Τ κυττάρων (regulatory T-Treg) στον πληθυσμό TIL (203,204). Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο TME των περισσότερων HNSCCs είναι εξαιρετικά ανοσοκατασταλτικό (202,205). Η αντικαρκινική ανοσία στο TME προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από τα κύτταρα Teff και τα κύτταρα NK, ενώ η ανοσοκαταστολή και η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων προκαλείται από τα κύτταρα Treg, τα MDSC και τα μακροφάγα M2. Τα αυξημένα επίπεδα CD8+ κυττάρων Teff και των κυττάρων NK στο TME σχετίζονται με βελτιωμένη επιβίωση. Αντίθετα, τα αυξημένα επίπεδα Treg κυττάρων, MDSC, ουδετερόφιλων ή μακροφάγων M2 σχετίζονται με HNSCC προχωρημένου σταδίου ή κακή πρόγνωση (198).

Η ανοσοκατασταλτική φύση του TME, η οποία επηρεάζει αρνητικά την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, και η ανοσολογική ανοχή, σε συνδυασμό με την ικανότητα του όγκου να εκμεταλλεύεται στρωματικά στοιχεία για μεταβολική και δομική υποστήριξη, περιπλέκει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις και διευκολύνει την επιμονή του καρκίνου (206).

2.1.4.10 Υποξία

Τα HNSCCs χαρακτηρίζονται επίσης από υποξία, με περίπου παρόμοια επίπεδα υποξίας σε HPV(+) και HPV(-) όγκους του ίδιου σταδίου (207). Τα υψηλά επίπεδα υποξίας στους όγκους προμηνύουν κακή πρόγνωση και αντίσταση στην RT (208). Η υποξία προκαλεί την έκφραση του HIF1α, μιας υπομονάδας του μεταγραφικού παράγοντα HIF1 (Hypoxia-Inducible Factor), ο οποίος οδηγεί στην έκφραση μιας σειράς γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που προάγουν την αγγειογένεση (VEGF) και την αποικοδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs). Το HIF1 επίσης αυξάνει την έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης (για παράδειγμα, GLUT1) και των ενζύμων που συμβάλλουν στον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό του όγκου από την οξειδωτική φωσφορυλίωση στη γλυκόλυση (γνωστή ως φαινόμενο Warburg). Στα ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο, η υποξία και το HIF1 προκαλούν έκφραση προφλεγμονωδών και ανοσοτροποποιητικών κυτοκινών και χημειοκινών (όπως η IL-1β και ο NF) (129).

2.1.4.11 Διήθηση και Μετάσταση

Ποικίλοι μηχανισμοί και διαδικασίες συντελούν στην εισβολή και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του HNSCC. Οι MMPs, οι οποίες παράγονται τόσο από τα καρκινικά όσο και από τα στρωματικά κύτταρα στο TME, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην αποδόμηση και αναδιάρθρωση του ECM, ενισχύοντας έτσι την εισβολή των καρκινικών κυττάρων. Τα υψηλά επίπεδα MMP2, MMP9 και MMP13 σε HNSCCs σχετίζονται με διήθηση, μετάσταση και κακή πρόγνωση (209). Είναι ενδιαφέρον ότι ο δείκτης CD44 των CSCs του HNSCC χρησιμεύει ως υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας που συνδέεται με και προάγει τη δράση της MMP9 (210). Τα CD44 και MMP9 συνεντοπίζονται στο διηθητικό μέτωπο των HNSCCs και τα επίπεδα έκφρασής τους συσχετίζονται με τη μετάσταση (211).

Η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMT), η μετατροπή δηλαδή των καρκινικών κυττάρων από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό φαινότυπο, διαδραματίζει βασικό ρόλο στη μετάσταση του HNSCC. Τα κύτταρα που υποβάλλονται σε EMT εμφανίζουν καταστολή της E-καντχερίνης, ανοδική ρύθμιση της βιμεντίνης, μείωση της κυτταρικής προσκόλλησης και αυξημένη μετανάστευση και διεισδυτικότητα. Οι αλλαγές στα επίπεδα E-καντχερίνης και βιμεντίνης που σχετίζονται με την EMT σχετίζονται με αυξημένη μετάσταση των HNSCCs (198,212). Οι παράγοντες μεταγραφής TWIST, SNAIL και SLUG μεσολαβούν στην καταστολή της E-καντχερίνης κατά τη διάρκεια της EMT, με την ταυτόχρονη έκφραση των TWIST, SNAIL και HIF1α να συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά μετάστασης του HNSCC (213,214). Οι υποξικές συνθήκες στην TME μπορούν να οδηγήσουν την EMT σε καρκινικά κύτταρα, καθώς η HIF1α επάγει την έκφραση βιμεντίνης, TWIST και SNAIL (198). Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση αυξημένων επιπέδων υποξίας με τη μετάσταση του HNSCC (213,215).

Η διαδικασία της EMT συνδέεται επίσης στενά με την απόκτηση ιδιοτήτων των βλαστοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης δεικτών CSC του HNSCC (214). Η έκφραση των CD44, CD133 ή ALDH1 στα καρκινικά κύτταρα σχετίζεται στενά με τη μετάσταση στο HNSCC (216). Ομοίως, τα OCT3, OCT4 και NANOG προάγουν την διεισδυτικότητα των κυττάρων HNSCC και μπορούν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός παράγοντας μετάστασης (216). Αξίζει να σημειωθεί ότι η EMT δεν είναι μια σταθερή και μη αναστρέψιμη διαδικασία (217), αλλά μπορεί να εξαρτάται από το περιβάλλον, λαμβάνοντας χώρα σε διακριτούς κυτταρικούς πληθυσμούς σε συγκεκριμένες θέσεις εντός του όγκου (217,218). Η αντιστροφή της EMT μπορεί να είναι απαραίτητη για την

εγκατάσταση μακρομεταστατικών θέσεων όγκου, υπογραμμίζοντας την πλαστικότητα της διαδικασίας (217). Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εμφανίζουν μόνο μερική EMT (p-EMT), μια μερική απόκτηση δεικτών ή ιδιοτήτων EMT. Οι μεταγραφικές αναλύσεις των πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων HNSCC αποκάλυψαν ότι τα κύτταρα με p-EMT εντοπίζονται στην πρόσθια άκρη των όγκων και ότι το p-EMT μπορεί να χρησιμεύσει ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μετάστασης, βαθμού όγκου και επιβλαβών παθολογικών χαρακτηριστικών (218).

Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων του HNSCC να κάνουν μετάσταση απαιτεί επίσης την ικανότητα αποκόλλησης από τη βασική μεμβράνη και τα σχετικά συστατικά της εξωκυττάριας μεμβράνης. Συνήθως, όταν τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα αποκολλώνται, χάνουν την πρόσβαση σε βασικούς παράγοντες επιβίωσης και υφίστανται μια μορφή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται «anoikis» (219). Η μετάσταση εξαρτάται από την καταστολή ή την επίκτητη αντίσταση στην anoikis. Οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες στο TME, ιδιαίτερα η IL-6, η EGF και η HGF, ενεργοποιούν τα μονοπάτια σηματοδότησης των καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των οδών PI3K-AKT-mTOR, RAS-MAPK και STAT3 που καταστέλλουν την anoikis (198, 220). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παράγοντες καταστολής της anoikis στο TME προέρχονται από CAF, ενδοθηλιακά κύτταρα, διεισδυτικά ανοσοκύτταρα και τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα (198), υπογραμμίζοντας την πολύπλοκη διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ των κυτταρικών τύπων που συμβάλλει στη μετάσταση στο HNSCC.

2.1.4.12 Ιική καρκινογένεση

Μεταξύ των παραγόντων που δύνανται να επιφέρουν αλλοιώσεις στο γενετικό υλικό, να διαταράξουν τον κυτταρικό μεταβολισμό και να συντελέσουν στην ογκογένεση, συγκαταλέγονται και οι ιοί. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 25-30 ετών, τα ογκογονίδια έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη μελέτη του καρκίνου, τόσο ως πιθανά ανθρώπινα καρκινογόνα όσο και ως εργαλεία για την αναγνώριση και διερεύνηση της κυτταρικής σηματοδότησης και του ελέγχου της κυτταρικής ανάπτυξης. Οι RNA ιοί φαίνεται να κατέχουν εξέχουσα θέση στο πρώτο σκέλος αυτής της μελέτης, ενώ οι DNA ιοί εμπλέκονται και στα δύο (100,221).

2.1.4.12.1 Ογκογόνοι ιοί και Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου

Οι καρκινογόνοι ιοί έχουν αναγνωριστεί ως ένας βασικός παράγοντας που επιδρά ουσιαστικά στην εμφάνιση και την πορεία των HNCs (222). Καλύπτουν όλο το φάσμα της ιολογίας και περιλαμβάνουν μεγάλους ιούς διπλής έλικας DNA και μικρούς ιούς διπλής έλικας DNA, καθώς και σύνθετους εξωγενείς ρετροϊούς, ιούς θετικής έλικας RNA και ιούς DNA με ρετροϊικά χαρακτηριστικά. Δεν υπάρχει σαφής μοριακός κανόνας που να αναγνωρίζει ή να αποκλείει οριστικά έναν παράγοντα ως πιθανό ανθρώπινο καρκινικό ιό εκ των προτέρων. Επιπλέον, σχεδόν κάθε καρκινικός ιός έχει στενής συγγένειας ιούς που δεν προκαλούν καρκίνο στους ανθρώπους. Αυτό υποδηλώνει ότι ενώ σχεδόν όλοι έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν καρκίνο, μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό από αυτούς το κάνουν (223).

Επτά ανθρώπινοι καρκινογόνοι ιοί είναι σήμερα γνωστοί ως ιοί με πιθανή ογκογενετική δυναμική στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου (Πίνακας 1) (224), συμπεριλαμβανομένων πέντε ιών DNA: ο ιός ηπατίτιδας B (HBV), Ιός έρπητα σαρκώματος Kaposi ή ιός ανθρώπινου έρπητα 8 (KSHV ή HHV-8), πολυοϊός κυττάρων Merkel (MCPV), ιός Epstein-Barr (EBV) και ιός ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Υπάρχουν επίσης δύο RNA ιοί, ο ιός ηπατίτιδας C (HCV) και ο ανθρώπινος T λεμφοτρόπος ιός τύπου 1 (HTLV-1).

Virus	Genome type	Associated cancers in head and neck region
Human papillomavirus (HPV)	DNA	Oropharyngeal, laryngeal, oral cavity
Epstein-Barr virus (EBV)	DNA	Nasopharyngeal, Burkitt & Hodgkin lymphomas
Human herpesvirus 8 (HHV-8)	DNA	Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, multicentric Castleman disease, laryngeal
Merkel cell polyomavirus (MCPV)	DNA	Merkel cell carcinoma, head and neck squamous cell, oral squamous cell carcinomas
Hepatitis B virus (HBV)	DMA	Head and neck squamous cell carcinoma
Hepatitis C virus (HCV)	RNA	Head and neck squamous cell carcinoma, oral cavity
Human herpesvirus 1 (HHV-1)	DNA	Correlation with lip, oral cavity and pharynx
Cytomegalovirus (CMV)	DNA	Pro-oncogenic link with nasopharyngeal, protective effect with tumors of the lip/oral region and salivary glands
Human herpesviruses 2, 3, 6, 7 (HHV-2, HHV-3, HHV-6 and HHV-7)	DNA	Potential tumorigenic properties—not fully elucidated

Πίνακας 1. Ογκογόνοι ιοί που συνδέονται με τον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου.
(πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11279059/table/microorganisms-12-01482-t001/)

2.1.4.12.2 Μηχανισμοί δράσης των ογκογόνων ιών

Οι ιοί αποτελούν λοιμογόνους παράγοντες που για την αναπαραγωγή τους, εξαρτώνται από τις μεταβολικές λειτουργίες του κυττάρου ξενιστή, δηλαδή χαρακτηρίζονται ως αναγκαστικά ενδοκυτταρικά παράσιτα.

Ο τρόπος μέσω του οποίου οι ιοί προκαλούν βλάβη στο κύτταρο ξενιστή παρουσιάζει ποικιλία. Κάποιοι ιοί αναστέλλουν την παραγωγή DNA, RNA ή πρωτεϊνών του κυττάρου ξενιστή, ενώ συγχρόνως διατηρούν αυτή την ικανότητα για τον δικό τους μεταβολισμό. Άλλοι ιοί ενσωματώνουν τις δικές τους πρωτεΐνες στην κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή, επηρεάζοντας έτσι την ακεραιότητά της. Πολλοί ιοί πολλαπλασιάζονται σε μεγάλο αριθμό εντός του κυττάρου ξενιστή, οδηγώντας τελικά σε κυτταρόλυση. Τέλος, ορισμένοι ιοί, παρεμβαίνοντας στον μεταβολισμό του κυττάρου ξενιστή, μπορούν να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό του με συνοδευτική συσσώρευση γενετικών μεταβολών, να τροποποιήσουν τη δραστηριότητα πρωτεϊνών που ασκούν κατασταλτική επίδραση στα ογκογονίδια ή να ενσωματώσουν το γενετικό τους υλικό στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή και, μέσω διάφορων μηχανισμών, να επιφέρουν αλόγιστο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εμφάνιση νεοπλασμάτων (225).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ογκογόνοι ιοί προκαλούν ογκογενή μετασχηματισμό διαφέρουν, αλλά όλοι διαθέτουν κοινά χαρακτηριστικά: προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της αποφυγής της απόπτωσης, της απορρύθμισης του κυτταρικού κύκλου και της αναστολής των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και των οδών επιδιόρθωσης του DNA. Ολόκληρο ή μέρος του ιικού γονιδιώματος παραμένει στα μετασχηματισμένα κύτταρα, και αυτό το γονιδίωμα εκφράζεται εντός τους. Ο μετασχηματισμός είναι αποτέλεσμα της αλλοίωσης των φυσιολογικών σημάτων της κυτταρικής ανάπτυξης.

Μελέτες της ογκογενετικής δράσης πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από ογκογόνους ιούς, ειδικά από ιούς DNA, έχουν συνεισφέρει ουσιαστικά στην αποσαφήνιση του ρόλου των πρωτεϊνών του ρετινοβλαστώματος (Rb) και του κατασταλτικού γονιδίου p53 ως ρυθμιστικών παραγόντων της κυτταρικής ανάπτυξης. Οι DNA ογκοπρωτεΐνες των ογκογόνων ιών δρουν αναστέλλοντας τη λειτουργία αυτών των δύο θεμελιωδών πρωτεϊνών, προωθώντας έτσι ένα αδρανές κύτταρο στη φάση S (226).

Η αντίστροφη μεταγραφάση της τελομεράσης (Telomerase Reverse Transcriptase - TERT)

(227), η κυτταροπλασματική οδός σηματοδότησης PI3K–AKT–Mtor (228), ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κΒ) (229), η β-κατενίνη (που ονομάζεται επίσης CTNNB1) (230) και οι οδοί σηματοδότησης ιντερφερόνης (231) είναι άλλοι συνηθισμένοι στόχοι που παίζουν ρόλο στην καρκινογένεση που προκαλείται από ογκογόνους ιούς.

Η ικανότητα κατανόησης της μετάλλαξης σε σχέση με την ιογενή λοίμωξη παρέχει μια πρόσθετη φυσιολογική διάσταση στην εξέλιξη της ιικής αντιγραφής και στη στρατηγική με την οποία μπορεί κανείς να μελετήσει τη μετάλλαξη. Η αναπαραγωγή και η ανάλυση των ογκογονιδίων σε RNA ογκογόνους ιούς υπήρξαν καίριας σημασίας για την αποσαφήνιση των μονοπατιών σηματοδότησης που γεφυρώνουν την κυτταρική μεμβράνη με τον έλεγχο του γενετικού υλικού στον πυρήνα του κυττάρου. Πρωταρχικής βαρύτητας είναι το γεγονός ότι τα ογκογονίδια που προήλθαν από RNA ογκογόνους ιούς κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν πρακτικά σε όλα τα στάδια της διαδικασίας σηματοδότησης.

Εν αντιθέσει προς τα ογκογονίδια των DNA ογκογόνων ιών, αυτά των RNA ογκογόνων ιών δεν είναι κατ' ανάγκην ιικής προέλευσης, αλλά αντιθέτως, αποτελούν κυτταρικά γονίδια που οι ιοί ενσωμάτωσαν κατά τον πολλαπλασιασμό τους εντός των κυττάρων, συχνά με συνέπεια την αδυναμία τους για αντιγραφή. Η ιδιότητα των κυτταρικών πρωτεϊνών να ενσωματώνονται στο ιικό γονιδίωμα, να υφίστανται μεταλλαγές και να μετατρέπονται σε μορφές που δύνανται να τροποποιήσουν τα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά του κυττάρου, συνιστά ένα από τα πλέον κομβικά φαινόμενα στη διαδικασία του κυτταρικού μετασχηματισμού. Η ισχύς της εν λόγω προσέγγισης είναι αξιοσημείωτη, κρίνοντας από τον αριθμό γονιδίων που έχουν ταυτοποιηθεί έως σήμερα.

Ένα εξωτερικό στοιχείο που είναι πολύ σημαντικό στην πρόβλεψη του εάν ένας καρκίνος αναπτύσσεται μετά από έκθεση σε έναν πιθανό ογκογόνο ιό είναι η ανοσία (223). Αυτό παρατηρείται σε άνδρες με μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη σηματοδότησης λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης (Signaling lymphocytic Activation molecule-associated Protein-SAP), η οποία ακολουθεί μια λοίμωξη από EBV και οδηγεί σε ανοσοανεπάρκεια και X-συνδεδεμένη λεμφοϋπερπλαστική νόσο.

Η σημασία της ανοσολογίας στη ρύθμιση της εκδήλωσης μιας ιογενούς κακοήθειας αποδεικνύεται περαιτέρω από το σάρκωμα Kaposi, το οποίο αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1872. Παρόλο που ο ιός KSHV και οι άνθρωποι εμφανίστηκαν από κοινού πριν από 80 εκατομμύρια χρόνια, μόνο περίπου το 3% των υγιών Βορειοαμερικανών έχουν μολυνθεί.

Πριν από την πανδημία του AIDS, ο ιός KSHV προκαλούσε λιγότερες από τρεις περιπτώσεις σαρκώματος Kaposi ετησίως ανά εκατομμύριο άτομα στις ΗΠΑ. Ωστόσο, καθώς εμφανίστηκε η ανοσοκαταστολή από την πανδημία HIV, η συχνότητα εμφάνισης του σαρκώματος Kaposi μεταξύ των ασθενών με AIDS αυξήθηκε δεκάδες χιλιάδες φορές.

Οι ογκογόνοι ιοί συμβάλλουν στην καρκινογένεση αλλοιώνοντας τα επιγονιδιώματα του ξενιστή και χρησιμοποιώντας επιγενετικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Ο τομέας της Επιγενετικής συμπεριλαμβάνει και τις μεταβολές και τους μηχανισμούς της χρωματίνης που επηρεάζουν τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, χωρίς να μεταβάλλουν την ακολουθία του ίδιου του DNA.

Προκειμένου να ελέγξουν την έκφραση γονιδίων του ιού, να διαιρέσουν τα γονιδιώματά τους σε θυγατρικά κύτταρα και να διατηρήσουν την ιική λανθάνουσα κατάσταση προκειμένου να ξεφύγουν από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, οι ιοί χρησιμοποιούν επιγενετικούς τροποποιητές του ξενιστή. Η αυξανόμενη λίστα τέτοιων μηχανισμών περιλαμβάνει μη κωδικοποιητικά RNA (ncRNAs), μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστονών (Post-Translational Modifications-PTMs) και μεθυλίωση του DNA.

Οι επιπτώσεις των επιγενετικών αλλαγών που προκαλούνται από ιούς στην παθολογία του καρκίνου είναι:

(1) επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση,

(2) διαφυγή από την απόπτωση,

(3) αλλοιωμένος κυτταρικός μεταβολισμός,

(4) αγγειογένεση,

(5) φλεγμονή και

(6) δημιουργία γονιδιωματικής αστάθειας.

Ο Πίνακας 2 (232) επισημαίνει τις επιγενετικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από ιούς και οι οποίες σχετίζονται σαφώς με την παθογένεση του HNC.

Oncogenic virus	Oncoprotein	Mechanism	Impact on Host Epigenome	Impact on Cancer Pathology
EBV	• LMP1	• Direct interaction with *DNMT1* promoter, driving its overexpression	• Hypermethylation of numerous promoters, including *CDH1*	• Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT), metabolic reprogramming
	• EBNA3A and EBNA3C	• Recruit PRC2 to *BIM* promoter	• Repression of *BIM* transcription *via* H3K27me3 and DNA methylation	• Escape from apoptosis
HPVs (high-risk)	• E6	• Downregulation of miR-34a	• Upregulation of LDHA	• Metabolic reprogramming
	• E7	• Neomorphic LDHA generation *via* Reactive Oxygen Species (ROS) production	• Production of α-HB increasing H3K79me3 and activating Wnt signaling	• Metabolic reprogramming, increased cell proliferation
		• Promotes *EZH2* expression in cervical cancer	• Increased deposition of repressive H3K27me3 mark	• Escape from apoptosis and increased cell proliferation
	• E6 and E7	Upregulation of *DNMT1* expression	• Hypermethylation of numerous promoters, including *CDH1*	• EMT
HBV	• HBx	• Upregulation of DNMT1 *via* p16 promoter hypermethylation	• Hypermethylation of numerous promoters, including *CDH1*	• EMT
		• HBx-LINE1 acts as sponge for miR-122	• Lack of miR-122 expression	• Inflammation
HCV	• HCV core protein	• Activates transcription of *DNMT1* and *DNMT3B*	• Hypermethylation of numerous promoters, including *CDH1*	• EMT
HTLV-1	• HBZ	• Sequesters FOX03a and binds to p300/CBP to promote their dissociation from the *BIM* promoter in ATL	• Repression of BIM *via* deposition of H3K27me3 by PRC2 (EZH2 is upregulated in ATL)	• Escape from apoptosis
		• Increases miR17 and miR21 expression, resulting in downregulation of OBFC2A	• Increased expression of oncogenic miRNAs	• Genomic instability
	• Tax	• Promotes EZH2 activity in ATL	• Increased deposition of repressive H3K27me3 mark	• Escape from apoptosis
KSHV	• LANA	• Binds to TβRII promoter, resulting in DNA methylation and H4 deacetylation	• Inhibition of TGF-β signaling	• Angiogenesis
	• vFLIP and vCyclin	• Upregulates miR-17-92, which targets *SMAD2*	• Inhibition of TGF-β signaling	• Angiogenesis
	• VIRF1	• Upregulates circARFGEF, which acts as a sponge for miR-125a-3p	• Increases expression of *GLRX3*	• Angiogenesis
MCPyV	Small T-antigen	• Binds to L-MYC to recruit EP400 chromatin remodeling complex	• Transcriptional regulation of multiple genes	• Cell viability and stemness

Πίνακας 2. Επιγενετικές διεργασίες που προκαλούνται από ογκογόνους ιούς και επιπτώσεις στο επιγονιδίωμα του ξενιστή και στην παθογένεια του Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου. (πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10253656/table/ijms-24-09543-t002/)

2.1.4.12.3 Ιική συνέργεια

Τα τελευταία 30 χρόνια έχει παρατηρηθεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ανάπτυξης διαφόρων μορφών καρκίνου, όπως non-Hodgkin λεμφώματα, σάρκωμα Kaposi και καρκίνο τραχήλου της μήτρας (233). Έχει αναγνωριστεί ευρέως ότι οι εν λόγω καρκίνοι συνδέονται με λοιμώξεις από ογκογόνους ιούς, όπως EBV, KSHV και HPV.

Όσον αφορά τη συνέργεια μεταξύ του ιού HIV και αυτών των ιών στην πρόκληση της καρκινογένεσης, έχουν διατυπωθεί δύο κύριες υποθέσεις. Αφενός, η ανοσοκαταστολή που προκαλείται από τον ιό HIV θεωρείται ότι διευκολύνει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, λόγω ανεπαρκούς ανοσολογικής επιτήρησης. Αφετέρου, εντός του πλαισίου της αυξημένης ευπάθειας σε πολλαπλές λοιμώξεις των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, υποστηρίζεται ότι πρωτεΐνες από διαφορετικούς ιούς ενδέχεται να συνεργούν ταυτόχρονα στα μολυσμένα κύτταρα ή να εμπλέκονται σε ένα σύνθετο δίκτυο μεταγωγής σήματος, επηρεάζοντας τόσο τα υγιή όσο και τα προσβεβλημένα κύτταρα.

2.1.4.12.4 "Hit and Run" υπόθεση

Η παρατήρηση ότι ένας αριθμός ιικών ογκογονιδίων εκφράζεται επανειλημμένα στα κύτταρα που έχουν μετασχηματιστεί από ένα ογκογόνο ιό και στους αντίστοιχους όγκους, οδήγησε στη γενική άποψη ότι η επιμονή γονιδίων ειδικών για τον ιό είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του μετασχηματισμένου κυτταρικού φαινοτύπου (234).

Σε αντίθεση με αυτή τη συμβατική έννοια της ιικής ογκογένεσης, η υπόθεση “Hit and Run”, που προτάθηκε αρχικά από τον Skinner (235), υποστηρίζει ότι οι ιοί είναι δυνατόν να εκκινήσουν τον κυτταρικό μετασχηματισμό μέσω ενός αρχικού “Hit”, ενώ η διατήρηση της μεταλλαγμένης κατάστασης είναι συμβατή με την απώλεια (“Run”) ιικών μορίων. Η έννοια του “Hit and Run” εγείρει την ενδιαφέρουσα πιθανότητα ενός αιτιολογικού ρόλου ιικών παραγόντων σε όγκους που δεν έχουν ιϊκά γονίδια και πρωτεΐνες.

Στις πρώιμες φάσεις τόσο της ιογενούς μόλυνσης όσο και της νεοπλασματικής ανάπτυξης, η διαφυγή από την έμφυτη ανοσολογική απόκριση του οργανισμού είναι πιο αποτελεσματική, δεδομένου ότι οι εξειδικευμένες αντιδράσεις έναντι των ιογενών και καρκινικών αντιγόνων εκδηλώνονται αργότερα. Μετά την αρχική ιογενή προσβολή και την εδραίωση των πρώτων κακοήθων κυττάρων, υποστηρίζεται πως επιλέγονται για

περαιτέρω εξέλιξη εκείνα τα νεοπλασματικά κύτταρα που έχουν αποκτήσει την ιδιότητα να μην εκφράζουν τα ιϊκά αντιγόνα. Αυτό θεωρείται εφικτό, πιθανότατα, μέσω της πλήρους ή μερικής απώλειας του ιικού γονιδιώματος. Καθώς παρουσιάζουν μειωμένη αντιγονικότητα, τα συγκεκριμένα κύτταρα εξασφαλίζουν ένα προβάδισμα επιβίωσης και ανάπτυξης. Βασιζόμενη σε αυτόν τον συλλογισμό, διατυπώθηκε η θεωρία της ιικής καρκινογένεσης "Hit and Run" που αιτιολογεί την απουσία ιογενών ιχνών σε κύτταρα κακοηθειών που σχετίζονται με ιούς (236).

Υπάρχουν πειραματικά πρότυπα για την "Hit and Run" ιική καρκινογένεση (237), των οποίων η αξία είναι ωστόσο περιορισμένη, καθώς δεν δύνανται να αναπαραστήσουν επαρκώς την πολυπλοκότητα αυτής της διαδικασίας in vivo. Ως εκ τούτου, η υπόθεση "Hit and Run" της ιικής καρκινογένεσης, αποτελεί διαρκές αντικείμενο επιστημονικής έρευνας σχετικά με τη συμβολή των ιών στην ογκογένεση μέσω αυτού του μηχανισμού.

2.2 HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ

2.2.1 Επιπολασμός της HPV λοίμωξης στον καρκίνο

Ο ρόλος της λοίμωξης από τον ιό HPV στην ανάπτυξη καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, του λάρυγγα και του στόματος έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, με τα ποσοστά θετικότητας για HPV για αυτούς τους καρκίνους να αναφέρονται ως περίπου 99%, 10-30% και 20-40% αντίστοιχα, και να συνδέονται κυρίως με τους υψηλού κινδύνου υπότυπους 16 και 18 (67). Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στοματοφάρυγγα σε άτομα θετικά για HPV έχει αυξηθεί κατά περίπου 225% (113), ενώ ο κίνδυνος καρκίνου του λάρυγγα έχει αυξηθεί κατά περίπου 28%. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με καρκίνο του στόματος θετικοί για HPV παρουσιάζουν βελτιωμένες προγνώσεις και μεγαλύτερη ευαισθησία στην RT και τη CHT. Σύμφωνα με τους Anil et al., η διάμεση επιβίωσή τους είναι περίπου 9,25 χρόνια μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών αρνητικών για HPV (113). Αυτό το ευνοϊκό αποτέλεσμα μπορεί να συνδέεται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή από τα αντιγόνα HPV, ενισχύοντας την αναγνώριση και την κάθαρση του όγκου (238).

Το 2022, 831.204 κρούσματα σε οκτώ καρκίνους (τραχήλου της μήτρας, πέους, αιδοίου, κόλπου, λάρυγγα, στοματοφάρυγγα, στόματος, πρωκτού) οφείλονταν στον ιό HPV,

συμπεριλαμβανομένων 95.407 κρουσμάτων σε άνδρες και 735.796 κρουσμάτων σε γυναίκες. Επιπλέον, 422.935 θάνατοι οφείλονταν σε λοίμωξη από HPV, εκ των οποίων 44.038 σε άνδρες και 378.897 σε γυναίκες, Πίνακας 3 (239).

Οι χώρες με τον υψηλότερο αριθμό κρουσμάτων είναι η Ινδία (23,5%), η Κίνα (16,2%), οι Ηνωμένες Πολιτείες (5,7%), οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 45,7% του συνολικού αριθμού θανάτων παγκοσμίως που προκαλούνται από αυτούς τους οκτώ καρκίνους. Μεταξύ των πέντε ηπείρων, η Ασία έχει τον υψηλότερο αριθμό κρουσμάτων των οκτώ καρκίνων, αντιπροσωπεύοντας το 57,8% του παγκόσμιου συνόλου. Η Ευρώπη και η Αφρική κατατάσσονται δεύτερη και τρίτη, με 15,4% και 11,3% αντίστοιχα. Μέχρι το 2045, ο αριθμός των περιπτώσεων για τους οκτώ καρκίνους αναμένεται να δείξει ανοδική τάση και στις πέντε ηπείρους, με ποσοστά διακύμανσης που κυμαίνονται από 3,9 έως 62,3%. Παρόλο που οι οκτώ καρκίνοι σχετίζονται με τον ιό HPV σε ποικίλους βαθμούς, έχουν πολύ διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά όσον αφορά τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (Human Development Index-HDI), το φύλο, τη γεωγραφική θέση κ.λπ. Μετά την ηλικία των 65 ετών, το ποσοστό επίπτωσης στους άνδρες είναι περίπου 1,2 φορές υψηλότερο από αυτό των γυναικών (239).

		Total	Men		Women		
Incidence	New cases	New cases attributed to HPV infection	New cases	New cases attributed to HPV infection	New cases	New cases attributed to HPV infection	ASR (World)
Lip, oral cavity	389,846	16,763	268,999	11,567	120,847	5196	4.00
Oropharynx	106,400	39,794	86,339	32,291	20,061	7503	1.10
Anus	54,306	54,306	24,033	24,033	30,273	30,273	0.54
Larynx	189,191	9460	165,794	8290	23,397	1170	1.90
Vulva	47,336	14,674	0	0	47,336	14,674	0.83
Vagina	18,819	14,679	0	0	18,819	14,679	0.36
Cervix uteri	662,301	662,301	0	0	662,301	662,301	14.10
Penis	37,700	19,227	37,700	19,227	0	0	0.79
All cancer types related to HPV infection	1,505,899	831,204	582,865	95,407	923,034	735,796	
Mortality rate				0		0	
Lip, oral cavity	188,438	8103	130,808	5625	57,630	2478	1.90
Oropharynx	52,305	19,562	42,818	16,014	9487	3548	0.53
Anus	22,035	22,035	10,874	10,874	11,161	11,161	0.21
Larynx	103,359	5168	90,384	4519	12,975	649	1.00
Vulva	18,579	5759	0	0	18,579	5759	0.30
Vagina	8240	6427	0	0	8240	6427	0.15
Cervix uteri	348,874	348,874	0	0	348,874	348,874	7.10
Penis	13,738	7006	13,738	7006	0	0	0.28
All cancer types related to HPV infection	755,568	422,935	288,622	44,038	466,946	378,897	

Πίνακας 3. Επίπτωση του σχετιζόμενου με HPV καρκίνου ανά ανατομική εντόπιση, χώρα και περιοχή το 2022. (πηγή: https://www.nature.com/articles/s41598-025-06700-8/tables/1)

Από το 1990 έως το 2021, το παγκόσμιο νοσολογικό φορτίο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του λάρυγγα και του στόματος μειώνεται. Ο αριθμός των θανάτων προβλέπεται να φτάσει τους 375.869 για τους άνδρες και τους 517.167 για τις γυναίκες. Συγκεκριμένα, το 2022, συνολικά 688.524 κρούσματα των τριών καρκίνων αποδόθηκαν σε λοίμωξη από HPV, και 362.145 ασθενείς πέθαναν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, καρκίνο του λάρυγγα και καρκίνο του στόματος που σχετίζεται με τον HPV. Η συχνότητα εμφάνισης, ο επιπολασμός και η θνησιμότητα για τους τρεις καρκίνους κορυφώνονται στις ηλικίες 55-59 ετών και σταδιακά μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Κατά τις περιόδους 2013-2017 και 2014-2017, η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός των τριών καρκίνων παρουσίασαν τις πιο σημαντικές αυξήσεις. Το ποσοστό θνησιμότητας με βάση την ηλικία μειώθηκε ταχύτερα κατά την περίοδο 1994-2009 (239).

Παρατηρούνται εμφανείς διαφορές στην επιδημιολογική διάσταση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα και της κακοήθειας του στόματος που συνδέονται στενά με λοίμωξη από τον ιό HPV16. Κατά το έτος 2022, υπολογίζεται ότι περίπου 39.794 διαγνώσεις καρκίνου του στοματοφάρυγγα συσχετίστηκαν με τη μόλυνση από HPV. Η συσχέτιση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα με τον HDI παρουσιάζει αντίθετη τάση σε σύγκριση με αυτή του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Συγκεκριμένα, ο καρκίνος του στοματοφάρυγγα εντοπίζεται κατά κύριο λόγο σε γεωγραφικές περιοχές με εξαιρετικά υψηλό HDI (ποσοστό 48,2%), ενώ αντιθέτως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εμφανίζει μεγαλύτερη επικράτηση σε χώρες με χαμηλό ή μεσαίο HDI. Η Ινδία, ως πυκνοκατοικημένη χώρα, έχει επίσης την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος στον κόσμο (21,8%), αλλά οι Ηνωμένες Πολιτείες κατατάσσονται δεύτερες (13,4%). Αν και η Ασία αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών κρουσμάτων (44,2%) σε σύγκριση με άλλες ηπείρους, οι χώρες με υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης και θνησιμότητας με βάση την ηλικία βρίσκονται στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης της Σλοβακίας, της Ρουμανίας και της Μολδαβίας (239).

Κατά τα τελευταία έτη, πληθώρα ερευνών έχει καταδείξει ότι οι μη ασφαλείς σεξουαλικές συμπεριφορές, όπως το στοματικό σεξ σε χώρες υψηλού εισοδήματος, μπορούν να επιταχύνουν την εξάπλωση του HPV στο στόμα και τον λάρυγγα (240). Μια συστηματική ανασκόπηση επιβεβαίωσε επίσης ότι τα άτομα με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους και όσοι επιδίδονται σε στοματικό σεξ έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στόματος και του στοματοφάρυγγα (241). Αυτές οι μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ο βασικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα αλλάζει

σταδιακά από το κάπνισμα και το ποτό σε λοίμωξη από HPV. Επομένως, οι κλινικές στρατηγικές ελέγχου για τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα θα πρέπει να επεκταθούν πέρα από τις παραδοσιακές αξιολογήσεις κινδύνου καπνού και αλκοόλ, ώστε να συμπεριλάβουν παράγοντες που σχετίζονται με τον HPV, όπως το ιστορικό σεξουαλικής συμπεριφοράς και την έγκαιρη ανίχνευση της λοίμωξης από HPV.

Korde et al. ανέφεραν ότι οι λοιμώξεις από HPV και από HIV έχουν αθροιστική επίδραση και ο HIV μπορεί να προκαλέσει ταχύτερη εξέλιξη των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV μετά την αποδυνάμωση της ανοσολογικής λειτουργίας του σώματος (242).

Το 2022, περίπου 54.306 κρούσματα καρκίνου του πρωκτού, 14.674 καρκίνου αιδοίου, 14.679 κρούσματα καρκίνου κόλπου και 19.227 κρούσματα καρκίνου πέους οφείλονταν σε λοίμωξη από HPV παγκοσμίως. Η εκτίμηση του φορτίου αυτών των καρκίνων με βάση τον HDI αποκάλυψε ότι οι περιοχές με πολύ υψηλό HDI συνέβαλαν στο 45,3% των περιστατικών και στο 35,4% των θανάτων. Αντίθετα, οι περιοχές με χαμηλό HDI αντιπροσώπευαν μόνο το 7,5% των περιστατικών, αλλά το 11,4% των θανάτων (239).

Παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης οκτώ τύπων καρκίνου έχει δείξει συνολικά ανοδική τάση, το γεγονός ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού HPV έχει συντελέσει στην ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, χρήζει επαλήθευσης. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της πρόβλεψης δείχνουν ότι έως το 2045, ο αριθμός των νέων κρουσμάτων και των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν άλλων καρκίνων, υποστηρίζοντας περαιτέρω αυτή την προοπτική. Μελέτες δείχνουν ότι σε περιοχές που προωθούν τον εμβολιασμό κατά του HPV, όπως η Αυστραλία και οι σκανδιναβικές χώρες, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στοματοφάρυγγα έχει δείξει φθίνουσα τάση (243). Επιπλέον, οι Villalona et al. ανέφεραν ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV μπορεί όχι μόνο να αποτρέψει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά και να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα που προκαλούνται από τον HPV (244). Αυτές οι μελέτες και οι τάσεις υπογραμμίζουν σημαντική παγκόσμια πρόοδο στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ωστόσο, υπογραμμίζουν επίσης έναν αξιοσημείωτο περιορισμό του εμβολίου: ενώ μπορεί να αποτρέψει ασθένειες, δεν μπορεί να παρέχει θεραπεία. Με άλλα λόγια, δεν είναι αποτελεσματικό έναντι της εγκατεστημένης λοίμωξης από HPV ή έναντι κυττάρων που έχουν τροποποιηθεί από τον HPV και σχηματίζουν όγκους.

2.2.2 Ανοσοδιαφυγή και HPV λοίμωξη

Η εδραίωση μιας επίμονης λοίμωξης από τον ιό HPV αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την πρόκληση κακοήθους εξαλλαγής στα προσβεβλημένα κύτταρα. Αυτή η επιμονή επιτυγχάνεται μέσω της διαφυγής του ιού από την ανοσολογική επιτήρηση του ξενιστή, χάρη στη δράση των ογκοπρωτεϊνών E5, E6 και E7. Η αυξημένη παρουσία των πρωτεϊνών E6 και E7 οδηγεί στην απενεργοποίηση δύο κρίσιμων πρωτεϊνών καταστολής όγκων, της p53 και της pRb. Συνέπεια αυτού είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων που φέρουν τον ιό HPV, αντί της καταστροφής τους. Επιπροσθέτως, η απενεργοποίηση της pRb απελευθερώνει την E2F, έναν μεταγραφικό παράγοντα που επίσης συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (245). Επίσης, με την αδρανοποίηση της pRB ελευθερώνεται η E2F που λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας ευνοώντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (245).

Η εξειδικευμένη προσβολή των επιθηλιακών κυττάρων από τον ιό HPV διευκολύνει τη διαφυγή του από την άμεση αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς η εν λόγω αντίδραση εκδηλώνεται στον υποβλεννογόνο, μια περιοχή που βρίσκεται κάτω από τα επιφανειακά επιθήλια του δέρματος και των βλεννογόνων. Επιπλέον, ο ιός HPV δύναται να μειώσει την έκφραση των πρωτεϊνών του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας τάξης I (Major Histocompatibility Complex-MHC-MHC), αποτρέποντας έτσι την αναγνώρισή του από τα Τ-βοηθητικά (Helper Lymphocytes-Th) και τα Τ-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (Cytotoxic T Lymphocytes-CTLs) (246). Οι νεοπλασίες που συνδέονται με λοίμωξη από HPV χαρακτηρίζονται από απώλεια μορίων MHC τάξης I, με αποτέλεσμα αυτή η ανεπαρκής παρουσίαση αντιγόνων να προκαλεί αδράνεια των Τ-κυττάρων (247).

Για να γίνει μη ανιχνεύσιμος από το ανοσοποιητικό σύστημα και να διασφαλίσει την αναπαραγωγή του, ο ιός HPV διαθέτει μηχανισμούς για την παρεμπόδιση των δράσεων των ιντερφερονών τύπου I, IFN-α και IFN-β που εκκρίνονται από τα μολυσμένα κύτταρα. Πρόκειται για κυτταροκίνες οι οποίες προσδένονται σε επιφανειακούς υποδοχείς, επάγοντας τη σηματοδοτική οδό Jak-Stat που μεσολαβεί στη μεταγραφή πολυάριθμων γονιδίων που σχετίζονται με την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης, καθώς και με αντιϊκές και ανοσοδιεγερτικές ικανότητες (248). Τα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων MxA, OAS2 και Stat-1 των οποίων η μεταγραφή επάγεται από τις IFNs, εμφανίζονται ελαττωμένα σε κύτταρα μολυσμένα από τον ιό HPV (249).

Η ογκοπρωτεΐνη E7 αναστέλλει τη σηματοδοτική οδό της IFN-α/β, και κατ' επέκταση την

έκφραση των γονιδίων που ενεργοποιούνται από αυτή, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό του μεταγραφικού συμπλέγματος ISGF-3 (1). Πιο συγκεκριμένα, η Ε7 δεσμεύεται στην υπομονάδα p48 του συμπλέγματος ISGF-3, εμποδίζοντας τη μεταφορά της στον πυρήνα και οδηγώντας σε αδυναμία μεταγωγής σήματος από τις ιντερφερόνες (250). Η ογκοπρωτεΐνη Ε6 μπορεί επίσης να διαταράξει τη σηματοδοτική οδό της IFN-α/β, συνδεόμενη με τον ρυθμιστικό παράγοντα 3 της ιντερφερόνης (IRF3) (248). Κατ' αυτόν τον τρόπο, η Ε6 αναστέλλει τη μεταγραφική λειτουργία του IRF3. Παρόμοια δράση επιδεικνύει και η Ε7, αλληλεπιδρώντας με τον IRF1, έναν κρίσιμο παράγοντα στη μεταγωγή σήματος που μεσολαβείται από τις ιντερφερόνες (251).

2.2.3 Μηχανισμοί καρκινογένεσης από τον ιό HPV

Οι πρωτεΐνες Ε6 και Ε7 των στελεχών υψηλού κινδύνου του ιού HPV διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόκληση αθανατοποίησης και κακοήθους μετασχηματισμού των επιθηλιακών κυττάρων (1,3). Αν και άλλοι παράγοντες, όπως το ιικό φορτίο, έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση δυσπλασίας στα προσβεβλημένα κερατινοκύτταρα, η επίδραση των ογκοπρωτεϊνών Ε6 και Ε7 στον κυτταρικό κύκλο αναδεικνύεται ως ο βασικός παράγοντας που οδηγεί στον καρκινικό μετασχηματισμό (252).

Το γονιδίωμα του HPV υφίσταται σε επισωματική μορφή μετά την αρχική μόλυνση (1). Η ενσωμάτωση του ιικού DNA στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή συνιστά το αρχικό στάδιο του κυτταρικού μετασχηματισμού. Ενώ για το κύτταρο ξενιστή η ενσωμάτωση αυτή διαπιστώνεται ότι είναι μη ειδική, για το ιικό DNA η ενσωμάτωση είναι ιδιαίτερα εξειδικευμένη και πραγματοποιείται εντός της περιοχής Ε1/2 του ιικού γονιδιώματος, με συνέπεια τον περιορισμό της έκφρασης της πρωτεΐνης Ε2 και την αναδιάταξη του υποκινητή των Ε6 και Ε7 (1,253,254). Αυτή η αναδιάταξη προκαλεί τη διαρκή έκφραση των ογκοπρωτεϊνών Ε6 και Ε7. Οι θέσεις ενσωμάτωσης του ιικού DNA φαίνεται να είναι κατανεμημένες σε όλο το γονιδίωμα του κυττάρου, ωστόσο οι κοινές εύθραυστες θέσεις (Common Fragile Sites-CFS) αναδεικνύονται ως προνομιακές περιοχές για την ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος (255).

Η ενσωμάτωση του ιικού DNA εντός της περιοχής Ε1/2 του ιικού γονιδιώματος επιφέρει επίσης την αναστολή της έκφρασης της ιικής πρωτεΐνης Ε2. Η Ε2, σε συνεργασία με την Ε1, εκκινεί την αντιγραφή του HPV DNA (1,253,254). Έχει τεκμηριωθεί ότι η Ε2 προκαλεί κυτταρική απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης της p53 του κυττάρου και της

καταστολής της έκφρασης των ογκοπρωτεϊνών Ε6 και Ε7. Αυτό έχει ως συνέπεια την απώλεια του μεταγραφικού ελέγχου των Ε6 και Ε7, τη συνακόλουθη υπερπαραγωγή τους και την ενίσχυση του ογκογόνου δυναμικού τους (256). Συνεπώς, η απώλεια της πρωτεΐνης Ε2, λόγω της ενσωμάτωσης του ιικού γονιδιώματος στο κυτταρικό, προάγει τον κυτταρικό μετασχηματισμό, οδηγώντας στην αθανατοποίηση του κυττάρου (253,254,257).

Η ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος στο ανθρώπινο γονιδίωμα πραγματοποιείται τυχαία και έχει ως συνέπεια την ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή την απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, επιδρώντας στην εμφάνιση νεοπλασίας (254). Μελέτες έχουν καταδείξει την υπερέκφραση αρκετών συγκεκριμένων ογκογονιδίων, όπως τα STAG3, SCYP2, SYNGR3, TCAM1, TAF7L, σε περιπτώσεις καρκίνου του ρινοφάρυγγα, όπου εντοπίζεται ενσωμάτωση του HPV16 στο ανθρώπινο γονιδίωμα (257).

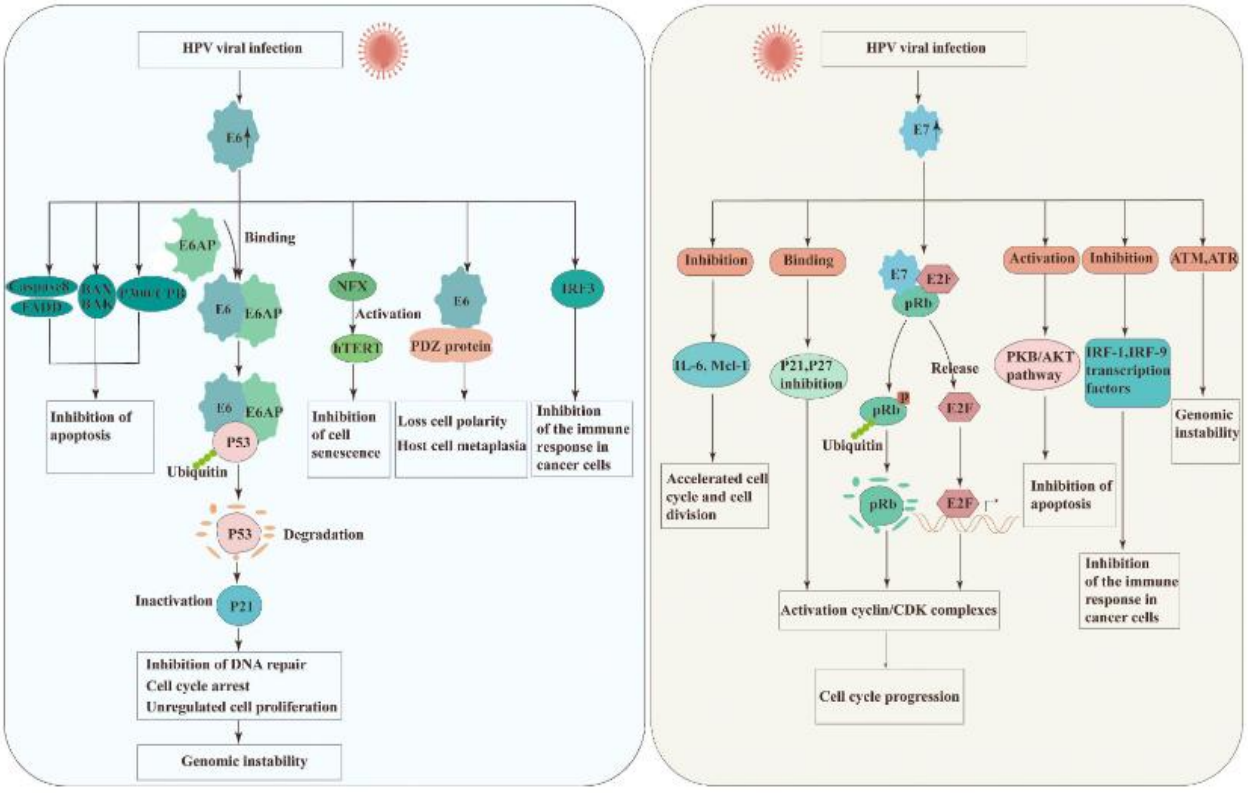
Η πρωτεΐνη Ε6 συνδέεται με πολυάριθμες κυτταρικές πρωτεΐνες, σχηματίζοντας κρίσιμες αλληλεπιδράσεις. Η πρωτεΐνη η οποία συνδέεται με την Ε6 (Ε6AP) και δρα ως λιγάση πρωτεΐνης ουβικουϊτίνης Ε3, είναι απαραίτητη για την αποικοδόμηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών-στόχων και βοηθά στα καρκινογόνα χαρακτηριστικά του HPV. Η Ε6 συνδέεται με την πρωτεΐνη p53 που καταπολεμά τον όγκο, οδηγώντας στην αποδόμησή της μέσω ουβικουϊτίνης που προκαλείται από την Ε6AP (258), η οποία αποτελεί το κυριότερο σύστημα αποικοδόμησης των πρωτεϊνών του κυττάρου (259). Η αποικοδόμηση της p53 έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της p21, η οποία είναι γνωστή ως αναστολέας κινάσης που εξαρτάται από την κυκλίνη, εμποδίζοντας περαιτέρω την είσοδο στη φάση G1-S του κυτταρικού κύκλου (260). Αυτό επιτρέπει στα κύτταρα με βλάβη στο DNA ή μεταλλάξεις να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Είναι επίσης γνωστό ότι η Ε6 επηρεάζει διάφορους κυτταρικούς παράγοντες εντός του ξενιστή και παρεμβαίνει στις οδούς σηματοδότησης του ξενιστή. Η πρωτεΐνη HPV Ε6 αλληλεπιδρά με την FADD και την κασπάση-8 για να απορρυθμίσει την εξωγενή οδό απόπτωσης, η οποία μεταδίδει εξωκυτταρικά αποπτωτικά σήματα από την κυτταρική επιφάνεια (261). Ένας μηχανισμός με τον οποίο η Ε6 αναστέλλει την BAX και την BAK είναι μέσω της προώθησης της αποδόμησής τους, παρόμοια με την p53 (262). Η αποικοδόμηση της BAX και της BAK εμποδίζει την ενεργοποίησή τους και μειώνει την ικανότητά τους να προκαλούν απόπτωση. Επιπλέον, η Ε6 ρυθμίζει άμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα μειώνοντας τον παράγοντα ρύθμισης της ιντερφερόνης 3 (IRF-3), μειώνοντας την ανοσολογική αντίδραση στα αντιγόνα HPV (263). Η Ε6 μπορεί επίσης να απενεργοποιήσει το σύμπλεγμα συνενεργοποιητή μεταγραφής p300/CBP, ρυθμίζοντας έτσι την εξέλιξη και τη διαφοροποίηση του κυτταρικού κύκλου, και τις πρωτεΐνες που

εμπλέκονται στην απόπτωση (264). Η μη ισορροπημένη έκφραση της Ε6 μπορεί επίσης να προκληθεί από την έκφραση της ανθρώπινης αντίστροφης μεταγραφάσης τελομεράσης (hTERT), επιτυγχάνοντας έτσι την αθανατοποίηση των κυττάρων (265).

Η πλέον διεξοδικά μελετημένη σύζευξη αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ της πρωτεΐνης Ε7 και της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb). Η Rb ελέγχει την πρόοδο του κυττάρου από τη φάση G στον κυτταρικό κύκλο προς τη φάση S, ένας μηχανισμός που επιτυγχάνεται μέσω της φωσφορυλίωσής της. Η Rb υπερφωσφορυλιώνεται, καθίσταται ανενεργή και εκλύει ρυθμιστικούς παράγοντες, όπως τον E2F που ενεργοποιούν και επιταχύνουν τον αναδιπλασιασμό του DNA, επιτρέποντας έτσι την είσοδο του κυττάρου στην S φάση (259).

Η πρωτεΐνη Ε7, που απαντάται στα στελέχη HPV υψηλού κινδύνου, συνδέεται με την πρωτεΐνη Rb, μεταβάλλοντας τη διαμόρφωσή της σε υπερφωσφορυλιωμένη Rb. Αυτή η διαμορφωτική μεταβολή της Rb οδηγεί στην απελευθέρωση τόσο του E2F όσο και μιας άλλης πρωτεΐνης, της 1-Δεακετυλάσης της Ιστόνης (Histone Deacetylase-1, HDAC-1). Η τελευταία, όταν βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή, πυροδοτεί την έναρξη της γονιδιακής μεταγραφής, τροποποιώντας τη δομή της χρωματίνης και καθιστώντας προσβάσιμους τους γονιδιακούς υποκινητές. Επομένως, η σύνδεση της Ε7 με την Rb πραγματοποιείται ταυτόχρονα σε δύο περιοχές, προκαλώντας την παράλληλη αποδέσμευση τόσο του E2F όσο και της HDAC-1 (259). Εκτός από την αλληλεπίδρασή της με την pRb, η πρωτεΐνη Ε7 συνδέεται επίσης άμεσα με και αναστέλλει τη δράση των αναστολέων CDK όπως η p21 και η p27, οι οποίοι κανονικά λειτουργούν για να αναστέλλουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου (266). Αναστέλλοντας τις CDKs, η Ε7 προάγει περαιτέρω την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς με τους οποίους η πρωτεΐνη HPV Ε7 προάγει την καρκινογένεση είναι μέσω της αλληλεπίδρασής της με την οδό PKB/AKT. Η πρωτεΐνη HPV Ε7 ενισχύει την ενεργοποίηση της PKB/AKT αναστέλλοντας την PTEN, έναν γνωστό αναστολέα της οδού PI3K (κινάση PI3). Η ενεργοποίηση μονοπατιού PKB/AKT ενισχύει την κυτταρική επιβίωση και πολλαπλασιασμό, καταστέλλει την απόπτωση και συντελεί στην ανάπτυξη και εξέλιξη κακοηθειών που σχετίζονται με τον ιό HPV (267). Επιπλέον, η Ε7 σχετίζεται επίσης με μια ποικιλία άλλων παραγόντων, όπως η Mcl-1 και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), και προκαλεί την επιτάχυνση του κυτταρικού κύκλου και της κυτταρικής διαίρεσης (267). Η Ε7 διαμεσολαβεί και σε μηχανισμό ανοσοδιαφυγής από την IFN μέσω σύνδεσης με την IRF-9 (268).

Η γενομική αστάθεια που προκύπτει από τη δράση των πρωτεϊνών Ε6 και Ε7, παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία του κυτταρικού μετασχηματισμού. Αυτό διευκολύνει τη συσσώρευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα προσβεβλημένα κύτταρα (269). Η συνεργική ενέργεια των Ε6 και Ε7 είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πολυπλοειδία και σε επακόλουθη συγκέντρωση πολυπλοειδικών κυττάρων, μέσω της αποδόμησης πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη μετάβαση από τη φάση G2 στη μιτωτική φάση (270). Οι εν λόγω ογκοπρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν τους μηχανισμούς ελέγχου του κυτταρικού κύκλου που προστατεύουν το κύτταρο από κακοήθη μετατροπή. Αυτό καταλήγει σε γενομική αστάθεια που συνιστά τον θεμελιώδη παράγοντα για την ανάπτυξη της νεοπλασίας (Εικόνα 17) (271).

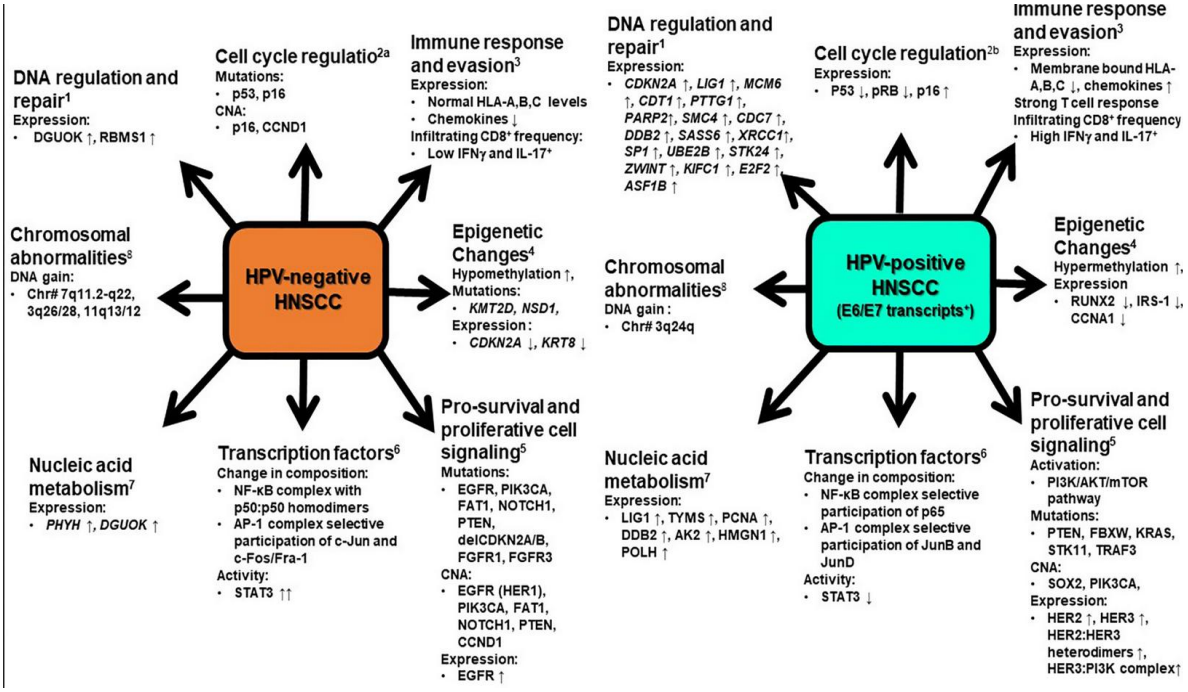


Εικόνα 17: Μοριακοί μηχανισμοί καρκινογένεσης από τις ιϊκές ογκοπρωτεΐνες Ε6 και Ε7 του HPV και η αλληλεπίδρασή τους με κυτταρικές πρωτεΐνες.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39176086/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1)

Στη διαδικασία ογκογένεσης από τον ιό HPV συνεισφέρει και η πρωτεΐνη Ε5. Μία από τις πρωταρχικές λειτουργίες της είναι η ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων, π.χ., του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Η Ε5 συνδέεται με τον EGFR και ενισχύει την ενεργοποίησή του, με αποτέλεσμα τη συνεχή ενεργοποίηση των σηματοδοτικών οδών, όπως MAPK και PI3K/AKT. Αυτή η ενεργοποίηση προάγει τον

πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τον μετασχηματισμό των κυττάρων, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη όγκου (272). Η E5 διαταράσσει επίσης τη σηματοδότηση του υποδοχέα αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων για να αναστέλλει την αυτοφαγία και να μειώνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των υπερβασικών κερατινοκυττάρων (273). Όλα αυτά τα συμβάντα μετασχηματισμού έχουν ως αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Ολοκληρωμένες μοριακές-γενετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πρωτοπαθείς και μεταστατικούς όγκους και κυτταρικές σειρές από HNSCC αποκάλυψαν μια σειρά μοριακών διαφορών μεταξύ HPV-θετικών και HPV-αρνητικών καρκινωμάτων και ο όγκος των μοριακών δεδομένων είναι σήμερα συντριπτικός (135). Όπως απεικονίζεται και στην Εικόνα 18, οι διαφορές εκδηλώνονται μέσω αλλαγής στο προφίλ έκφρασης γονιδίων ή εμφάνισης σωματικών μεταλλάξεων σε γονίδια που εμπλέκονται στην κυτταρική επιβίωση και απόπτωση, τον κυτταρικό κύκλο, την αντιγραφή, τον ανασυνδυασμό και την επιδιόρθωση του DNA, την κυτταρική συναρμολόγηση και τον εντοπισμό, τον μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων, την ανοσολογική απόκριση, τη μεταγωγή σήματος και τη μεταγραφική και μετα-μεταγραφική ρύθμιση μέσω της δράσης των ιικών ογκογονιδίων ή της επιγενετικής σίγησης, η οποία κυριαρχεί σε HPV-θετικούς όγκους. Από την άλλη πλευρά, μεταλλάξεις που είτε απενεργοποιούν τα γονίδια καταστολής όγκων είτε αποκτούν λειτουργία σε ογκογονίδια κυριάρχησαν στο HPV-αρνητικό HNSCC (214,327).



Εικόνα 18: Διαφορές μεταξύ HPV-θετικών και HPV-αρνητικών HNSCCs σε μοριακό επίπεδο. (πηγή: https://www.frontiersin.org/files/Articles/537650/fcimb-10-537650-HTML/image_m/fcimb-10-537650-g002.jpg)

2.3 HPV & ΕΚ ΠΛΑΚΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

2.3.1 Στοιχεία επιδημιολογίας

Ο HNC είναι μια συχνά διαγνωσμένη κακοήθεια με 946.456 νέα κρούσματα και 482.001 θανάτους που αναφέρθηκαν το 2022 σύμφωνα με το GLOBOCAN (59). Περίπου το 90% αυτών των περιπτώσεων αφορά πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (HNSCC) (274,275). Μεταξύ όλων των καρκίνων, τα HNSCCs έχουν το έβδομο υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 7% των καρκίνων παγκοσμίως, με το 75% να είναι HPV-αρνητικά (59,276,277). Η συχνότητα εμφάνισης του HNSCC προβλέπεται να αυξηθεί κατά 40% έως το 2040, φτάνοντας σχεδόν τις 600.000 νέες περιπτώσεις ετησίως (278). Οι διαγνώσεις γίνονται σε νεότερες ηλικίες, κυρίως λόγω των αυξανόμενων ποσοστών μόλυνσης από τον ιό HPV, ιδίως από τους υπότυπους 16 και 18. Ωστόσο, με την εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του HPV, τη μείωση των ποσοστών καπνίσματος, την ενισχυμένη προώθηση πρακτικών ασφαλούς σεξ και την έγκαιρη διάγνωση, αναμένεται ότι η συχνότητα εμφάνισης του HNC θα μειωθεί έως το 2060 (275,279,280).

Η λοίμωξη από τον HPV είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ασθενών με HNC (281). Μεταξύ όλων των χρόνιων λοιμώξεων από HPV σε ασθενείς με HNC, σχεδόν το 85% προκαλείται από τον HPV-16 ή τον HPV-18. Παρόλο που ο HNSCC δεν κατατάσσεται στους πλέον θανατηφόρους τύπους νεοπλασιών, εντούτοις χαρακτηρίζεται από σημαντικά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας (282). Η κύρια αιτία αυτής της δυσμενούς κατάστασης έγκειται στο γεγονός ότι σε ποσοστό >50% των ασθενών, η διάγνωση τίθεται όταν η νόσος ήδη θεωρείται τοπικά προχωρημένη ή έχει αναπτύξει απομακρυσμένες μεταστάσεις στο ~10% των ασθενών (283). Επιπλέον, παρατηρείται συχνά το φαινόμενο της εμφάνισης ενός ή και πολλαπλών δεύτερων πρωτοπαθών όγκων σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις, όπως στη περιοχή κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και ο οισοφάγο (284). Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας υφίσταται ακόμη και σε καρκίνους σε πρώιμα στάδια I και II (285). Συνεπώς, παρά τις προόδους στις θεραπευτικές προσεγγίσεις, η πρόγνωση για τον HNSCC παραμένει δυσμενής, καθώς μόνο το 45% των ασθενών επιτυγχάνει πενταετή επιβίωση (286).

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων GLOBOCAN, οι καρκίνοι του χείλους και της

στοματικής κοιλότητας αποτελούν για τους άνδρες στην Ινδία την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο (277). Οι HPV(-) καρκίνοι τείνουν να έχουν υψηλότερο μεταλλακτικό φορτίο από τους HPV(+) καρκίνους και χαμηλότερα επίπεδα ανοσολογικής διείσδυσης στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Μαζί, αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε κλινικοπαθολογικές διαφορές και μια σημαντική διαφορά στα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών, με ποσοστό 75-80% για HPV(+) και ~55% για HPV(-) HNSCC (60,281,287). Κατά συνέπεια, οι δύο κατηγορίες έχουν πλέον διαχωριστεί στο σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής Καρκίνου (AJCC) και θεωρούνται συνήθως ξεχωριστές παθήσεις (281).

Οι βασικές ανατομικές περιοχές εμφάνισης του HNSCC περιλαμβάνουν τη στοματική κοιλότητα, τον στοματοφάρυγγα, το ρινοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα και το λάρυγγα. Περίπου το ήμισυ των περιστατικών HNSCC εντοπίζονται στη στοματική κοιλότητα (288) και συχνά συνδέονται με χαρακτηριστικές προκαρκινικές αλλοιώσεις του στοματικού βλεννογόνου, όπως λευκοπλακία και ερυθροπλακία (289).

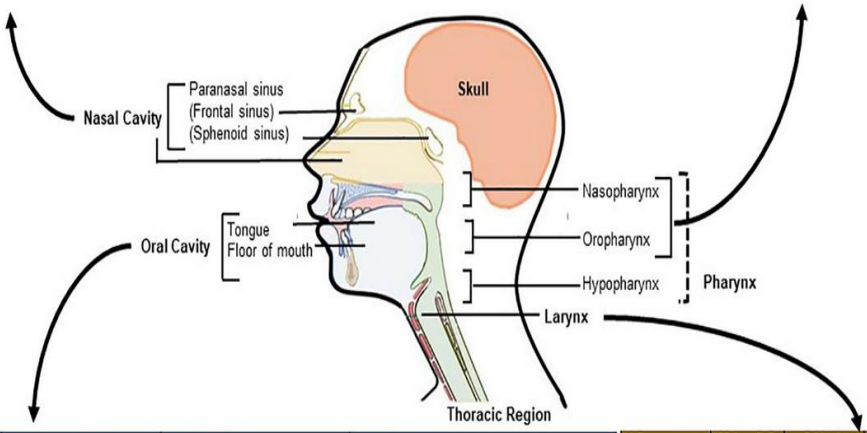
Υπάρχει ένα σημαντικό εύρος στην επικράτηση του HNSCC που σχετίζεται με τον HPV, από 20 έως 80%. Οι γεωγραφικές ανισότητες, μια σειρά δημογραφικών χαρακτηριστικών και οι διακυμάνσεις στην ευαισθησία και την ειδικότητα των τεχνικών ανίχνευσης HPV είναι μερικές από τις αιτίες αυτής της μεγάλης διακύμανσης (290). Αυτές οι διακυμάνσεις δείχνουν πόσο δύσκολο είναι να κατανοηθεί πώς ο HPV επηρεάζει τον HNC σε διάφορες ομάδες και πόσο συνεπή διαγνωστικά πρότυπα απαιτούνται για την ορθή αξιολόγηση και αντιμετώπιση αυτού του παγκόσμιου προβλήματος υγείας.

2.3.2 Συσχέτιση του HPV με διάφορους καρκίνους Κεφαλής και Τραχήλου

Περίπου το 90% των HNCs είναι πλακώδες κυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο προκύπτει από το επιθήλιο του βλεννογόνου του στοματοφάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του λάρυγγα (277). Υπάρχουν πολλοί τύποι καρκίνου που προσβάλλουν την περιοχή Κεφαλής και Τραχήλου, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την ανατομική τους δομή (Εικόνα 19), με βάση τη διεθνή ταξινόμηση των ασθενειών (ICD-10) του WHO (60,61). Λόγω των διαφορών στην παρουσίαση των συμπτωμάτων, των θεραπευτικών σχημάτων και της πρόγνωσης σε κάθε ανατομική περιοχή, αυτές θεωρούνται ως ξεχωριστές οντότητες (64). Ο ιός HPV θεωρείται πλέον ως η γενεσιουργός αιτία συγκεκριμένων μορφών HNSCCs.

Nasal Cavity	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	Normal nasal mucosa	Exophytic (everted) papilloma, Inverted cell papilloma	squamous cell papilloma, Cylindric	Sinonasal carcinoma, Inverted papillomas
HPV	Rare	36.4%		20-30%
Types	NA	HPV6, 11, 16, 18		HPV16, 18, 6, 11

Pharynx	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	NA			Nasopharyngeal cancer, Oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)
HPV	NA			35.6%
Types	NA			HPV16 (86.7%), 18 (1%), 33 (1.1%), 35, 45, 59 (0.2-0.4%) HPV6 (5.1%), 11 (0.7%)



Oral Cavity	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	Normal oral mucosa	Verrucae, Condylomas, Focal epithelial hyperplasia and Oral papillomas, Benign leukoplakia	Leukoplakia, Erythroplakia, Oral proliferative verrucous leukoplakia, Intraepithelial neoplasia, Oral lichen planus	Oral squamous cell carcinoma(OSCC), Tongue carcinoma, Tonsillar carcinoma
HPV	10%	22.5%	28.5%	23.5%
Types	HPV16, 18, 31, 33, 35, HPV2, 6, 7, 11, 13	HPV6, 11, 2, 4, 57, 13, 32	HPV16, 18, HPV6, 11	HPV16 (68.2%), 18 (8%), 31 (0.2%), 33 (0.8%), HPV6 (3.1%), 11 (1.6%), 32 (0.2%), 35, 44, 53, 56, 58, 68, 81 (0.1-0.2%)

Larynx	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	Normal laryngeal mucosa	Benign laryngeal lesion	Laryngeal dysplasia	Laryngeal carcinoma
HPV	NA	NA	3.33%	24%
Types	NA	NA	HPV6, 16	HPV16 (69.2%), 18 (3.9%), 31, 42, 51, 52 (0.2%-0.3%), HPV6 (2.5%), 11 (0.5%)

Εικόνα 19: Κατανομή του επιπολασμού του HPV ανά θέση και τύπο σε διαφορετικές περιοχές Κεφαλής και Τραχήλου. (πηγή: https://www.frontiersin.org/files/Articles/537650/fcimb-10-537650-HTML/image_m/fcimb-10-537650-g001.jpg)

Το 1983 παρατηρήθηκε για πρώτη φορά η ομοιότητα μεταξύ των κυτταροπαθολογικών αλλοιώσεων του στοματικού βλεννογόνου και αυτών της γεννητικής χώρας (291). Εν συνεχεία, κατέστη εφικτός ο μοριακός προσδιορισμός του ικού DNA σε ιστοτεμάχια που ελήφθησαν από ευρύ φάσμα στοματικών αλλοιώσεων (καλοήθεις, προκαρκινικές και κακοήθεις) (292). Η πιθανότητα εμπλοκής του ιού HPV σε προκαρκινικές βλάβες της στοματικής κοιλότητας είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη απ' ότι στο φυσιολογικό βλεννογόνο και 4-5 φορές υψηλότερη σε διηθητικό στοματικό καρκίνο (172). Ο ιός HPV δύναται να βρίσκεται σε αδρανή μορφή, ως περιορισμένος αριθμός επισωμάτων, εντός των κυττάρων της βασικής στοιβάδας ενός κλινικά και ιστολογικά άρτιου στοματικού επιθηλίου. Αντιθέτως, σε βλάβες που συνδέονται με τον HPV, παρατηρείται πολλαπλασιασμός των αντιγράφων του ικού DNA (293).

Σε καλοήθεις βλάβες της στοματικής κοιλότητας, όπως οι κοινές μυρμηκίες, το θήλωμα, τα οξυτενή κονδυλώματα και η εστιακή επιθηλιακή υπερπλασία έχουν βρεθεί χαμηλού κινδύνου HPV στελέχη (293). Ειδικότερα, η ανίχνευση των στελεχών HPV6 και HPV11 έχει επισημανθεί στον υγιή βλεννογόνο του στόματος και του στοματοφάρυγγα, καθώς και σε θηλώματα και οξυτενή κονδυλώματα, ενώ τα στελέχη HPV2 και HPV57 εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα στις κοινές μυρμηκίες (294). Σε δυνητικά κακοήθεις αλλοιώσεις (λευκοπλακία, ερυθροπλακία) και στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, τα ποσοστά ανίχνευσης του ιού HPV παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση από 0-100% η οποία προσδιορίζεται από πληθώρα παραγόντων, όπως τη μέθοδο ανίχνευσης, τον πληθυσμό της μελέτης, το είδος και τον αριθμό του δείγματος. Τα στελέχη HPV16 και HPV18 αναδεικνύονται ως τα κυριότερα στελέχη υψηλού κινδύνου στο OSCC (295). Τα HPV στελέχη χαμηλού κινδύνου εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην λευκοπλακία σε σύγκριση με τα στελέχη υψηλού κινδύνου, ενώ δεν είναι ασύνηθες το φαινόμενο της συνλοίμωξης με πολλαπλά στελέχη (295,296).

Βάσει της επιστημονικής βιβλιογραφίας, η συχνότητα ανίχνευσης του ιού HPV στο φυσιολογικό επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου, στη μη δυσπλαστική λευκοπλακία, στη δυσπλαστική λευκοπλακία και στο OSCC, καταγράφηκε 10%, 20%, 26% και 47% αντιστοίχως. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι ο ιός HPV ενδέχεται να αποτελεί παράγοντα καρκινογένεσης ή συν-καρκινογένεσης σε ορισμένες προκαρκινικές και κακοήθεις νεοπλασίες της στοματικής κοιλότητας, οι οποίες παρουσιάζουν χαρακτηριστικές της HPV λοίμωξης κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις (296).

Η διάγνωση όγκων στοματοφάρυγγος σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε καπνό ή/και αλκοόλ, καθώς και σε άτομα ηλικίας <50 ετών, έχει οδηγήσει τους ερευνητές στην ταξινόμηση αυτών των καρκίνων ως μια διακριτή υποκατηγορία (297). Ιδιαιτέρως όσον αφορά τον καρκίνο των αμυγδαλών, της γλώσσας και βάσης γλώσσας, η διεθνής βιβλιογραφία αποδίδει την αιτιολογία της καρκινογένεσης στην HPV λοίμωξη σε ποσοστά που προσεγγίζουν το 90% (297,298).

Ορισμένοι συγγραφείς κάνουν λόγο για «επιδημία HPV στο στόμα» που συντελεί στη σημαντική αύξηση των περιστατικών καρκίνου της γλώσσας και των αμυγδαλών (298-300). Μερικοί ερευνητές ακόμα υποστηρίζουν ότι ειδικά για τον καρκίνο των αμυγδαλών, η ανίχνευση του ιού HPV αποτελεί σημαντικό δείκτη πιθανής μελλοντικής ανάπτυξης καρκίνου, δεδομένου ότι ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί έως και δέκα έτη πριν από την κλινική διάγνωση της νεοπλασίας (300). Η HPV λοίμωξη αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος

προγνωστικός παράγοντας για το OPSCC, ενώ η επίδρασή της στους μη στοματοφαρυγγικούς καρκίνους παραμένει ανεξερεύνητη (301).

Η συσχέτιση του HPV με το μυρμηκιώδες καρκίνωμα του λάρυγγα καταγράφεται για πρώτη φορά το 1985. Μεταγενέστερες έρευνες καταδεικνύουν την παρουσία του ιού σε λαρυγγικά καρκινώματα με συχνότητα 24% (302) εώς και 43% (303). Οι ορότυποι 16, 18 και 33 έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες που ενοχοποιούνται για το καρκίνωμα του λάρυγγα (304). Στο φυσιολογικό λαρυγγικό βλεννογόνο η συχνότητα ανίχνευσης του ιού εκτιμάται ~20% (305). Όσον αφορά τις καλοήθεις θηλωματώδεις αλλοιώσεις του λάρυγγα, η αναπνευστική θηλωμάτωση αποτελεί την πιο συχνή ο HPV εντοπίζεται σε ποσοστό γύρω στο 10%, με τους ορότυπους 6 και 11 να θεωρούνται οι κύριοι υπεύθυνοι. Παρά την καλοήθη φύση αυτών, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ύπαρξη κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής σε ποσοστό 2% (306,307,308). Αυτή η εξαλλαγή συντελείται επί μακρό χρονικό διάστημα, 15-20 έτη, και εκτιμάται ότι σε αυτήν συμβάλλουν συνεργικά και άλλοι παράγοντες, όπως κάπνισμα ή κατανάλωση αλκοόλ.

2.3.3 Βιολογική συμπεριφορά των HPV σχετιζόμενων HNSCCs

Ένα σημαντικό ποσοστό των HNSCCs που σχετίζονται με HPV λοίμωξη αναπτύσσονται στον βλεννογόνο του στοματοφάρυγγα, ειδικότερα στις παρίσθμιες αμυγδαλές και τη βάση της γλώσσας (300). Ενώ τα HPV(-) νεοπλάσματα που συχνά συνδέονται με το κάπνισμα, αναπτύσσονται στο επιφανειακό επιθήλιο, τα HPV(+) νεοπλάσματα των αμυγδαλών απαντώνται κυρίως εντός των αμυγδαλικών κρυπτών που είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε προσβολή από τον ιό HPV (309).

Η ιδιαίτερη δικτυωτή δομή του επιθηλίου των αμυγδαλικών κρυπτών διευκολύνει την έκθεση του βασικού υμένα σε ιικούς παθογόνους παράγοντες, χωρίς να απαιτείται προηγούμενος μικροτραυματισμός του βλεννογόνου (87). Παράλληλα, επιτρέπει την άμεση επικοινωνία με τον λεμφικό ιστό και τη μεταφορά εξωγενών αντιγόνων από το στοματοφαρυγγικό περιβάλλον προς τον λεμφικό ιστό των αμυγδαλών (310). Αυτή η ειδική διαμόρφωση του επιθηλίου των αμυγδαλικών κρυπτών συντελεί σε ορισμένες κλινικές ιδιαιτερότητες των HPV(+) αμυγδαλικών καρκίνων, περιλαμβανομένης της προδιάθεσης ακόμα και των μικρού μεγέθους καρκινωμάτων να εκδηλώνονται ως τοπικά προχωρημένες μεταστάσεις (311). Οι προκαρκινικές και κακοήθεις αλλοιώσεις εντός των αμυγδαλικών κρυπτών ενδέχεται να μην ανιχνεύονται εύκολα κατά την ιστοπαθολογική

εξέταση, ενώ η ασυνέχεια του βασικού υμένα μπορεί να επισπεύσει την πρώιμη διήθηση και τη μεταστατική εξάπλωση καρκινωμάτων αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (312).

Στους πρωτοπαθείς HPV(+) HNSCCs, έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση στην έκφραση της πρωτεΐνης E-cadherin. Αντιθέτως, απώλεια της εν λόγω πρωτεΐνης έχει καταγραφεί αποκλειστικά σε λεμφαδενικές μεταστάσεις HPV(-) HNSCCs, χωρίς αυτό να ισχύει για τους αντίστοιχους πρωτοπαθείς όγκους (313). Μολονότι η HPV λοίμωξη στα OPSCCs θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, η επίδρασή της σε κακοήθεις όγκους άλλων ανατομικών περιοχών πέραν του στοματοφάρυγγα παραμένει αδιευκρίνιστη (301).

Τα HPV(+) HNSCs εκδηλώνονται συνήθως ως πρωτοπαθείς όγκοι πρώιμου σταδίου αλλά με προχωρημένη λεμφαδενική νόσο (314). Η εμφάνιση τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων, χωρίς ανίχνευση πρωτοπαθούς εστίας, έχει συσχετιστεί με HPV(+) SCC αμυγδαλής (315). Επιπλέον, τα HPV(+) σε σύγκριση με τα HPV(-) HNSCCs, είναι πιθανότερα να παρουσιαστούν ως μεταστατική λεμφαδενική νόσος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (316). Η ιστολογική εικόνα των HPV(+) HNSCCs περιλαμβάνει μη κερατινοποιημένους όγκους, με βασικοκυτταροειδή χαρακτηριστικά, χωρίς συσχέτιση με επιφανειακή δυσπλασία, λοβώδη ανάπτυξη και διήθηση από λεμφοκύτταρα (309,314). Τα OPSCCs έχουν παρόμοια μορφολογία με το δικτυωτό επιθήλιο των αμυγδαλικών κρυπτών και θεωρούνται καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι (317).

Αν και οι ασθενείς με HPV(+) HNSCCs διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο (318), παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία, συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε σχέση με τους HPV(-) ασθενείς (309,314). Η βελτίωση της πρόγνωσης αποδίδεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης δεύτερων πρωτοπαθών όγκων στους ασθενείς με HPV(+) νεοπλασίες, ο αποτελεσματικότερος τοπικοπεριοχικός έλεγχος και ο χαμηλότερος αριθμός θανάτων από άλλα παθολογικά αίτια, συγκριτικά με τους ασθενείς με HPV(-) OPSCCs. Η βελτίωση της επιβίωσης είναι διπλάσια έως τριπλάσια μεγαλύτερη στα HPV(+) νεοπλάσματα έναντι των HPV(-), με περίπου το 75% αυτής της βελτίωσης να οφείλεται στην ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά των HPV(+) καρκίνων και το υπόλοιπο 25% στην καλή γενική κατάσταση υγείας των ασθενών (319).

Ασθενείς με HPV(+) νεοπλάσματα παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης στην Εισαγωγική CHT και τη συνδυαστική CHRT. Οι ασθενείς με HPV(+) HNSCC εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης νόσου κατά 72% και θνησιμότητας κατά 79%, σε σύγκριση με

τους HPV(-) ασθενείς. Επιπρόσθετα, μια μετα-ανάλυση υπογραμμίζει τη βελτιωμένη συνολική επιβίωση για τα HPV(+) OPSCC, σε αντίθεση με τα αρνητικά στον ιό καρκινώματα (320). Ως εκ τούτου, η θετικότητα στον HPV έχει καθιερωθεί ως ο πλέον ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τα OPSCC (321).

Παρά την υψηλή συχνότητα εμφάνισης προχωρημένης τραχηλικής λεμφαδενικής προσβολής στα HPV(+) νεοπλάσματα, αυτά παρουσιάζουν βελτιωμένη επιβίωση. Η κατάσταση του HPV ελαττώνει τη συνολική προγνωστική αξία της νόσου. Συγκεκριμένα, σε HPV(+) ασθενείς, η τραχηλική λεμφαδενική νόσος δεν αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για υποτροπή και επιβίωση, όπως αποτελεί στους HPV(-) ασθενείς. Επιπλέον, διαπιστώνεται μείωση της προγνωστικής αξίας της εξωκαψικής επέκτασης σε χειρουργικά αντιμετωπιζόμενους p16(+) OPSCC. Αντίστοιχη παρατήρηση έγινε και μεταξύ ασθενών με εξωκαψική επέκταση που υποβλήθηκαν αποκλειστικά σε ενισχυτική RT, καθώς και σε εκείνους που έλαβαν CHRT (322).

Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών υποδεικνύουν την ανάγκη εξέτασης του ενδεχομένου αποκλιμάκωσης της ενισχυτικής θεραπείας στους ασθενείς με HPV(+) OPSCCs που αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη εξωκαψικής επέκτασης δεν καθιστά απαραίτητη τη συνδυαστική χορήγηση CHRT στους ασθενείς αυτούς (322).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 HPV & ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΙ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ

3.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην επιδημιολογία του OPSCC και του OSCC που σχετίζονται στενά με την HPV16 λοίμωξη. Μια πρόσφατη (2023) συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση από τους Fonsêca et al. αξιολόγησε την παγκόσμια επικράτηση του HPV στον OSCC και OPSCC, διαπιστώνοντας μια συνολική επικράτηση της νόσου HPV(+) σε 10% και 42% αντίστοιχα. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης HPV στο OSCC καταγράφηκε στην Ιαπωνία, ενώ στο OPSCC η Φινλανδία και η Σουηδία ήταν οι πιο διαδεδομένες. Ο HPV16 είναι ο υπότυπος που εμφανίζεται συχνότερα με 69% στο OSCC και 89% στο OPSCC, με τις παρίσθμιες αμυγδαλές να είναι η ενδοστοματική περιοχή που επηρεάζεται περισσότερο (63%) από τον ιό HPV (323).

Η συχνότητα εμφάνισης του OPSCC σε άτομα θετικά στον ιό HPV έχει αυξηθεί κατά περίπου 225% (113). Το 2022, περίπου 39.794 κρούσματα OPSCC οφείλονταν σε λοίμωξη από HPV (Πίνακας 3). Η συσχέτιση του OPSCC με τον HDI (Human Development Index) είναι το αντίθετο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο OPSCC εμφανίζεται κυρίως σε χώρες και περιοχές με πολύ υψηλό HDI (48,2%), ενώ ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι πιο συχνός σε χώρες και περιοχές με χαμηλό HDI. Η Ινδία, ως πυκνοκατοικημένη χώρα, έχει επίσης την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της στοματικής κοιλότητας στον κόσμο (21,8%), αλλά οι Ηνωμένες Πολιτείες κατατάσσονται δεύτερες (13,4%). Αν και η Ασία αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών κρουσμάτων (44,2%) σε σύγκριση με άλλες ηπείρους, οι χώρες με υψηλότερο ASIR (Age-Standardized Incidence Rate) και ASMR (Age-Standardized Mortality Rate) βρίσκονται στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης της Σλοβακίας (ASIR: 5,1, ASMR: 2,0), της Ρουμανίας (ASIR: 4,9, ASMR: 2,1) και της Μολδαβίας (ASMR: 2,1) (239).

Όπως και άλλα HNSCCs, το OPSCC έχει ιστορικά συνδεθεί με την κατανάλωση αλκοόλ και καπνού. Η μείωση της συχνότητας του καπνίσματος στις περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος τα τελευταία 20 χρόνια έχει οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης του HNSCC. Ωστόσο, η καρκινογόνος λοίμωξη από τον ιό HPV έχει αναδειχθεί ως ένας

βασικός παράγοντας κινδύνου που έχει οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του OPSCC κατά την ίδια περίοδο.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της GLOBOCAN 2022 (324), περίπου 29.800 νέες περιπτώσεις του OPSCC διαγνώστηκαν το 2022 στην Ευρώπη (ASR=2,2 ανά 100.000), με περίπου 13.027 θανάτους. Οι Stjernstrøm et al. (325) εξέτασαν δεδομένα από επτά μελέτες (2075 ασθενείς) που διεξήχθησαν σε διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες, διαπιστώνοντας μεγάλες ανισότητες μεταξύ των χωρών όσον αφορά την επίπτωση του HPV(+) OPSCC, οι οποίες κυμαίνονταν 18%-65%. Τα χαμηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στην κεντρική και νότια Ευρώπη και τα υψηλότερα στις σκανδιναβικές χώρες (Σουηδία και Δανία), μια διαπίστωση που είναι σύμφωνη με την έρευνα των Stjernstrøm et al. (325) και με τα δεδομένα GLOBOCAN 2022 (324). Μια συστηματική ανασκόπηση των Carlander et al. (326) διαπίστωσε αύξηση της επικράτησης του HPV με την πάροδο του χρόνου σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Γερμανίας, της Ολλανδίας και της Ιταλίας.

Ο HPV αντιπροσωπεύει πλέον το 71% και 51,8% όλων των OPSCC στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, αντίστοιχα (67,113). Από αυτά, το 85–96% προκαλούνται από λοιμώξεις από HPV-16. Η πιο πρόσφατη έκδοση του AJCC όρισε τα HPV(+) και HPV(-) OPSCC ως ξεχωριστές οντότητες, με ξεχωριστά μοριακά προφίλ, χαρακτηριστικά όγκου και αποτελέσματα (Πίνακας 4) (327). Είναι σημαντικό ότι το πρώτο σχετίζεται με μια πιο ευνοϊκή πρόγνωση (316).

Μεταξύ όλων των καρκίνων, το OPSCC έχει μία από τις πιο ταχέως αυξανόμενες συχνότητες σε χώρες υψηλού εισοδήματος (327,328). Αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης αυτής της νόσου έχει παρατηρηθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ, σε όλη την Ευρώπη, τη Νέα Ζηλανδία και σε μέρη της Ασίας (328–335). Στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ο επιπολασμός του OPSCC μεταξύ ανδρών έχει υπερβεί τον αντίστοιχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες (327). Σε παγκόσμιο επίπεδο, το ποσοστό των HPV(+) OPSCC περιστατικών καταγράφηκε το 2021 στο 33%. Εντούτοις, ο επιπολασμός αυτός παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάλογα με την εκάστοτε γεωγραφική περιοχή, με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 0% στη Νότια Ινδία έως 85% στον Λίβανο (326).

Το HPV(+) OPSCC είναι πιο συχνό από το HPV(-) OPSCC μεταξύ εκείνων που δεν καταναλώνουν καπνό ή αλκοόλ. Ωστόσο, ένα σημαντικό ιστορικό χρήσης καπνού και αλκοόλ παραμένει εμφανές σε ασθενείς με το πρώτο και σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα (114,336).

Characteristics	HPV⁺ OPSCC	HPV⁻ OPSCC
Patient characteristics		
Average age at diagnosis (years)	59[a]	60 ($P<0.001$)[38]
Sex	86.9% male	76.8% male ($P<0.001$)[38]
Ethnicity	90% white	75.9% white ($P<0.001$)[38]
Role of smoking	Rising incidence of HPV⁺ OPSCC in smokers, as well as in nonsmokers[38]	
Role of alcohol	HPV⁻ OPSCC associated with greater alcohol consumption[7]	
Role of sexual history	High number of sexual partners a risk factor for HPV⁺ OPSCC[7]	
Tumour characteristics		
Incidence per 100,000	4.62	1.82 (REF.[38])
Anatomical location	More prevalent in oropharynx (94.2% HNSCC); specifically the base of tongue and tonsils[2]	Less prevalent in the oropharynx (72.8% HNSCC)[38]
Stage (AJCC 7th edn)	Early stage (T1–2); frequently with nodal metastasis at presentation[156]	All stages (T1–4)[38]
Histopathological appearance	Immature, basal-like/basaloid, non-keratinizing[156]	Frequently keratinizing SCC
Cancer-specific mortality	HPV⁺ OPSCC associated with a more favourable prognosis (aHR 0.40, $P<0.001$)[38]	
Biological characteristics		
Genetic alterations	More frequent alterations in genes encoding DNA damage response proteins, FGF and JAK–STAT signalling proteins, as well as immune-related genes such as *HLA-A/B*; *PIK3CA* mutations more commonly observed[95]	Aberration of *TP53* and cell-cycle pathways (such as *CDKN2A* loss); oxidative stress regulation more frequently mutated[95]
Other aberrations	p53 and Rb degradation by E6 and E7, respectively[243]	NR

Πίνακας 4. Σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών των HPV(+) και HPV(-) OPSCCs. (πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8805140/pdf/41571_2022_Article_603.pdf)

Επιπλέον, η σεξουαλική συμπεριφορά αποτελεί έναν καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου για το HPV(+) OPSCC, με μια ισχυρή συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ του αριθμού των συντρόφων στοματικού σεξ σε όλη τη ζωή και της συχνότητας εμφάνισης της νόσου (67). Αυτή η συσχέτιση μπορεί εν μέρει να αντικατοπτρίζει μια παρατηρούμενη ανισότητα μεταξύ των φύλων, δεδομένου ότι οι άνδρες δηλώνουν υψηλότερο αριθμό ερωτικών συντρόφων, σε σύγκριση με τις γυναίκες. Ο κίνδυνος στοματικής λοίμωξης από HPV σχετίζεται με αυξημένο αριθμό πρόσφατων (εντός των τελευταίων 3 μηνών) στοματικών και κολπικών σεξουαλικών συντρόφων (337).

Η συχνότητα εμφάνισης τόσο του HPV(+) όσο και του HPV(-) OPSCC έχει αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αν και τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το πρώτο αυξάνεται ταχύτερα. Στη Δανία, παρατηρήθηκε τριπλάσια αύξηση στο HPV+ OPSCC μεταξύ 2000 και 2017, σε σύγκριση με διπλάσια αύξηση για τη νόσο HPV(-) (332). Συγκριτικά, παρατηρήθηκε ταχύτερη αύξηση στο HPV(+) HNSCC, ιδιαίτερα στο πλακώδες καρκίνωμα των αμυγδαλών (SCC), στην Ταϊβάν, σε σύγκριση με το HPV(-) HNSCC

(330). Στην Ιταλία, η συχνότητα εμφάνισης HPV(+) OPSCC αυξήθηκε από 16,7% το 2000-2006 σε 46,1% το 2013-2018 (333).

Οι χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος στη Νότια Ασία και την Υποσαχάρια Αφρική φέρουν τη συντριπτική πλειοψηφία του παγκόσμιου βάρους του HPV(+) καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αν και οι επιδημιολογικές αναφορές που εστιάζουν στο HPV(+) OPSCC είναι σπάνιες και, ως εκ τούτου παραμένει ασαφές το αν παρόμοιες αυξητικές τάσεις απουσιάζουν ή απλώς μέχρι στιγμής δεν έχουν εντοπιστεί σε αυτές τις περιοχές (338). Σε μια έρευνα στη Μοζαμβίκη, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης των HPV(+) OPSCCs στην ομάδα τους (14,5%) μπορεί να αντανακλά την περιορισμένη πρακτική του στοματικού σεξ στην περιοχή (339). Αυτή η παρατήρηση έχει επαναληφθεί από άλλους ερευνητές, οι οποίοι παρατήρησαν χαμηλά ποσοστά στοματικής HPV λοίμωξης μεταξύ ατόμων μολυσμένων με HIV στο βορειοδυτικό Καμερούν και το αποδίδουν, τουλάχιστον εν μέρει, σε περιορισμένες στοματικές σεξουαλικές συμπεριφορές, σε σχέση με τις χώρες υψηλότερου εισοδήματος (340).

Η συχνότητα εμφάνισης HPV(+) OPSCC είχε αναφερθεί προηγουμένως ότι μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Ωστόσο, το βάρος της νόσου έχει αρχίσει να μετατοπίζεται προς τους ηλικιωμένους άνδρες ως αποτέλεσμα του φαινομένου της κοόρτης γέννησης (341). Σε μια μελέτη, η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση αυξάνεται από 53 σε 58 έτη μεταξύ 1998 και 2013 (70), ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε παρόμοια αύξηση, από 52 σε 59 έτη μεταξύ 2002 και 2017 (342). Έχει επίσης παρατηρηθεί μια ταχέως αυξανόμενη επίπτωση σε λευκούς άνδρες ≥65 ετών και σχεδόν το 10% των περιπτώσεων έχει αναφερθεί σε άτομα ηλικίας ≥70 ετών (342,343). Παρ' όλα αυτά, αυξημένα ποσοστά HPV(+) OPSCC εξακολουθούν να είναι εμφανή τόσο σε νεότερους όσο και σε μεγαλύτερους ενήλικες και, παρόλο που το βάρος μετατοπίζεται προς τους μεγαλύτερους ενήλικες, οι περισσότερες περιπτώσεις παραμένουν σε άτομα <65 ετών (72,344).

Στις ΗΠΑ, έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης HPV(+) OPSCC σε λευκά άτομα σε σχέση με άτομα άλλων εθνοτήτων (345,346). Παράλληλα, η υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση σχετίζεται επίσης με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης HPV(+) OPSCC (346). Είναι σημαντικό ότι οι περισσότερες μελέτες για την επιδημιολογία του HPV(+) OPSCC έχουν διεξαχθεί στις ΗΠΑ και ως εκ τούτου δεν είναι απαραίτητα γενικεύσιμες σε άλλα μέρη του κόσμου, όπου οι διαφορές στον πολιτισμό και τη συμπεριφορά μπορεί να επηρεάσουν διάφορους παράγοντες του τρόπου ζωής που παίζουν ρόλο στην αιτιολογία του HPV(+) OPSCC.

Στην Ελλάδα, το ποσοστό HPV λοίμωξης κυμαίνεται 0-95% σε ασθενείς με OSCC σύμφωνα με τον Romanitan et al. σε μια αναδρομική μελέτη 115 Ελλήνων ασθενών μεταξύ 1986-2007 (347), την Adamopoulou et al. σε μια προοπτική μελέτη σε 43 γυναίκες ασθενείς (348), την Blioumi et al. σε μια αναδρομική μελέτη 258 ατόμων που συλλέχθηκαν από το 1970-2009 (349) και την Tsimplaki et al. σε μια προοπτική μελέτη 53 Ελλήνων ασθενών (350). Σε ασθενείς με OPSCC το ποσοστό HPV λοίμωξης κυμαίνεται 0-43% σύμφωνα με τον Romanitan et al. σε μια αναδρομική μελέτη 115 Ελλήνων ασθενών μεταξύ 1986-2007 (347) και τον Argyris et al. σε μια αναδρομική μελέτη 44 ασθενών μεταξύ 1993-2008 (351). Η Tsimplaki et al. σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2017 στην οποία συμμετείχαν 172 ασθενείς με HNSCC και 91 άτομα υγιή (ομάδα ελέγχου), ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση της λοίμωξης με HR HPV υποτύπους σε ασθενείς με OPSCC στην Ελλάδα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ ο HPV δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον OSCC (352). Το αποδιδόμενο κλάσμα (Attributable Fraction-AF) των OPSCCs που προκαλούνται από τον HPV στην Ελλάδα σε μια πρόσφατη ημερολογιακή περίοδο 2017–2022, όπως ανέδειξε η αναδρομική, παρατηρητική, πολυκεντρική μελέτη ORPHEAS όπου συμμετείχαν 144 ασθενείς, φτάνει το 52.1% (353).

Η έλλειψη ισχυρών επιδημιολογικών δεδομένων στην Ελλάδα οφείλεται και στο γεγονός ότι οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε μεμονωμένα τοπικά κέντρα και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη μέθοδο ανίχνευσης του ιού (ανοσοϊστοχημεία, υβριδοποίηση, PCR), τα επιμέρους χαρακτηριστικά της κάθε μεθόδου, το είδος του δείγματος, τον τρόπο συντήρησης του ιστού, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως τόπος διαμονής, ηλικία, την ανατομική εντόπιση του δείγματος και τον επιπολασμό άλλων προδιαθεσικών παραγόντων. Οι διαφορές αυτές, μαζί με τις αληθινές περιοχικές διαφορές στον επιπολασμό της από του στόματος λοίμωξης από HPV, τις διαφορές σεξουαλικών συνηθειών σε συγκεκριμένους πολιτισμούς και τις διαφορές από τον ακριβή ανατομικό εντοπισμό των όγκων (στοματική κοιλότητα έναντι στοματοφάρυγγα), πιθανώς να ευθύνονται για τη μεγάλη διακύμανση των τιμών επιπολασμού.

3.1.2 Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του επιπολασμού του HPV στο στοματοφάρυγγα και στη στοματική κοιλότητα είναι:

1) Η πτώση της ανοσιακής απάντησης του ασθενή στον ιό HPV (294).

2) Η πρώιμη έναρξη της ερωτικής ζωής (354).

3) Το ιστορικό των γεννητικών κονδυλωμάτων (354).

4) Οι περισσότεροι του ενός σεξουαλικοί σύντροφοι (355) .

5) Η στοματογεννητική σεξουαλική επαφή (356).

6) Η εντόπιση: ο συσχετισμός μεταξύ της λοίμωξης από τον ιό HPV και του HNSCC είναι σαφώς ισχυρότερος στον OPSCC, ειδικά των παρίσθμιων αμυγδαλών και της βάσης γλώσσας (357). Η παρουσία του HPV στον στοματοφάρυγγα πιθανόν οφείλεται στο κρυπτικό επιθήλιο των αμυγδαλών, όπου η επαφή του ιού με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί παραγωγή κυτταροκινών από τον λεμφοειδή ιστό και καθιστά ευάλωτο το επιθήλιο στη λοίμωξη από τον HPV και στον μετέπειτα ογκογονικό μετασχηματισμό του.

7) Συνήθως σε νέα άτομα (ηλικίας < 60ετών), άνδρες, λευκού πληθυσμού, σε ανεπτυγμένες χώρες (356).

8) Η ογκογενετική ικανότητα του ιού: οι HR τύποι HPV (16, 18, 31, 33, 35) έχουν αυξημένη ογκογενετική ικανότητα και σχετίζονται πιο συχνά με δυσπλασίες του επιθηλίου, OPSCC και OSCC (358).

3.1.3 Ταξινόμηση κατά WHO όγκων στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι όγκοι της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα ταξινομούνται όπως φαίνεται παρακάτω (Πίνακας 5) (359). Στη 5η αυτή έκδοση της ταξινόμησης των όγκων της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα παρατηρούνται οι εξής τροποποιήσεις (359,360) σε σύγκριση με τις προηγούμενες εκδόσεις:

1. Προστέθηκε μια ενότητα για τις μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας και της κινητικής μοίρας της γλώσσας, συμπεριλαμβανομένης της νεκρωτικής σιαλομεταπλασίας, της πολυεστιακής επιθηλιακής υπερπλασίας και του μελανοακανθώματος.
2. Οι επιθηλιακοί όγκοι αναδιοργανώθηκαν με αλλαγές και σημαντικές επεκτάσεις που έγιναν στη διάγνωση των δυνητικά κακοήθων διαταραχών και της επιθηλιακής δυσπλασίας του στόματος, δηλαδή με την προσθήκη της έννοιας της αρχιτεκτονικής δυσπλασίας και καλύτερα καθορισμένων χαρακτηριστικών της υπερπλαστικής ακροχορδονώδης λευκοπλακίας (Proliferative Verrucous Leukoplakia- PVL).

WHO (2022) - oral cavity and mobile tongue tumors

Nonneoplastic lesions	ICD-O	ICD-11
• Necrotizing sialometaplasia		DA04
• Multifocal epithelial hyperplasia		1E82.0
• Oral melanoacanthoma		2E90.3
Epithelial tumors		
• *Papillomas*		
◦ Squamous papilloma	8052/0	2E90.3 & XH50T2
• *Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia*		
◦ Oral epithelial dysplasia	8077/0, 8077/2	
◦ Proliferative verrucous leukoplakia		DA01.00
◦ Submucous fibrosis		DA02.2
◦ HPV associated oral epithelial dysplasia		
• *Squamous cell carcinomas*		
◦ Oral squamous cell carcinoma	8071/3	2B6E.0
◦ Verrucous carcinoma of the oral cavity and mobile tongue	8051/3	2B66.0 & XH5PM0
◦ Carcinoma cuniculatum	8071/3	2B6E.0
Tumors of uncertain histogenesis		
• Congenital granular cell epulis		KC23
• Granular cell tumor	9580/0, 9580/3	2E90.1
• Ectomesenchymal chondromyxoid tumor	8982/0	
• Melanotic neuroectodermal tumor of infancy	9363/0	2D42 & XH6C72

WHO (2022) - oropharyngeal tumors (base of tongue, tonsils, adenoids)

Benign oropharyngeal lesions	ICD-O	ICD-11
• Hamartomatous polyps		DB35.3
Epithelial tumors		
• Squamous cell carcinoma, HPV associated	8085/3	2B6A.0 & XH0EJ7
• Squamous cell carcinoma, HPV independent	8086/3	2B6A.0 & XA4J67 & XH4CR9

Πίνακας 5. Ταξινόμηση των όγκων της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2022.
(πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityWHOoropharynx.html)

3. Η δυσπλασία που σχετίζεται με τον ιό HPV προστέθηκε στην ταξινόμηση ως ξεχωριστή οντότητα με συζήτηση για τα ελλιπή δεδομένα που υπάρχουν στο p16 ως επαρκή ενδεικτικό δείκτη για τη λοίμωξη από HPV στην στοματική κοιλότητα.
4. Το σηραγγώδες και το ακροχορδονώδες καρκίνωμα παρατίθενται πλέον ξεχωριστά ως υπότυποι του πλακώδους καρκινώματος του στόματος με βάση την ξεχωριστή κλινική παρουσίαση καθώς και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και συμπεριφορά.

5. Η σύντηξη γονιδίων RREB1::MRTFB προστέθηκε στους εκτομεσεγχυματικούς χονδρομυξοειδείς όγκους.
6. Οι ενότητες για τους όγκους των μαλακών ιστών και τους νευρογενείς όγκους, για το μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου, για τους όγκους σιελογόνων αδένων και τους αιματολεμφοειδείς όγκους αφαιρούνται από το τμήμα της στοματικής κοιλότητας και εισάγονται σε κεφάλαια αφιερωμένα σε αυτές τις κατηγορίες όγκων.
7. Κάνει σαφή διάκριση μεταξύ του πλακώδες καρκινώματος του στοματοφάρυγγα από το πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και των παραρρινίων κόλπων, δίνοντας έμφαση στον κρίσιμο ρόλο του τεστ p16 / HPV στην καθημερινή πρακτική.
8. Προστέθηκε ενότητα για τα αμαρτώματα των αμυγδαλών.
9. Για τη μείωση της πλεονασματικότητας, οι ενότητες για τους σιελογόνους αδένες, τους νευροενδοκρινείς όγκους και τις λεμφικές κακοήθειες έχουν αφαιρεθεί από αυτό το κεφάλαιο και έχουν εισαχθεί σε άλλα κεφάλαια.

3.1.4 Επιθηλιακή δυσπλασία

Επιθηλιακή δυσπλασία (ΕΔ) ονομάζονται οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις όπου το επιθήλιο εμφανίζει αρχιτεκτονική διαταραχή της κυτταρικής πολικότητας, πυρηνική ατυπία και πλειομορφία (Πίνακας 6) (360).

Εντόπιση

Η ΕΔ εντοπίζεται σε οποιαδήποτε ενδοστοματική περιοχή, αλλά η παρουσία της στην πλάγια επιφάνεια γλώσσας, στην οπισθογόμφια περιοχή, και στο έδαφος του στόματος σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο κακοήθους μετασχηματισμού από ό,τι σε άλλες περιοχές. Τα ούλα και ο στοματικός βλεννογόνος είναι άλλες συχνά προσβεβλημένες περιοχές.

Παθογένεια

Η ΕΔ σχετίζεται με την προοδευτική συσσώρευση γενετικών και επιγενετικών αλλαγών, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στον αριθμό αντιγράφων LOH/, της υπερμεθυλίωσης, των αλλαγών στην έκφραση των μορίων RNA (mRNA και miRNA) και των σωματικών μεταλλάξεων. Αυτά οδηγούν σε χρωμοσωμική και γονιδιωματική αστάθεια σε πρώιμο στάδιο.

Architectural Features	Cytological Features
Irregular stratification	Abnormal variation in nuclear size
Loss of polarity or disorganisation of basal cells	Abnormal variation in nuclear shape
Drop shaped rete processes	Abnormal variation in cell size
Basal cell clustering/nesting	Abnormal variation in cell shape
Expanded proliferative compartment	Increased mitotic activity
Mitoses high in epithelium	Increased nuclear size
Mitoses in maturing cells	Increased nucleus:cytoplasm ratio
Generalized premature keratinization	Atypical mitotic figures
Keratin pearls in rete processes	Increased number and size of nucleoli
Reduced keratinocyte cohesion	Single cell keratinisation
Altered keratin pattern for oral sub-site	Nuclear hyperchromasia
Verrucous or papillary architecture	Apoptotic mitoses
Extension of changes along minor gland ducts	
Sharply defined margin to changes	
Multiple different patterns of dysplasia	
Multifocal or skip lesions	

Πίνακας 6. Διαγνωστικά κριτήρια της επιθηλιακής δυσπλασίας.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

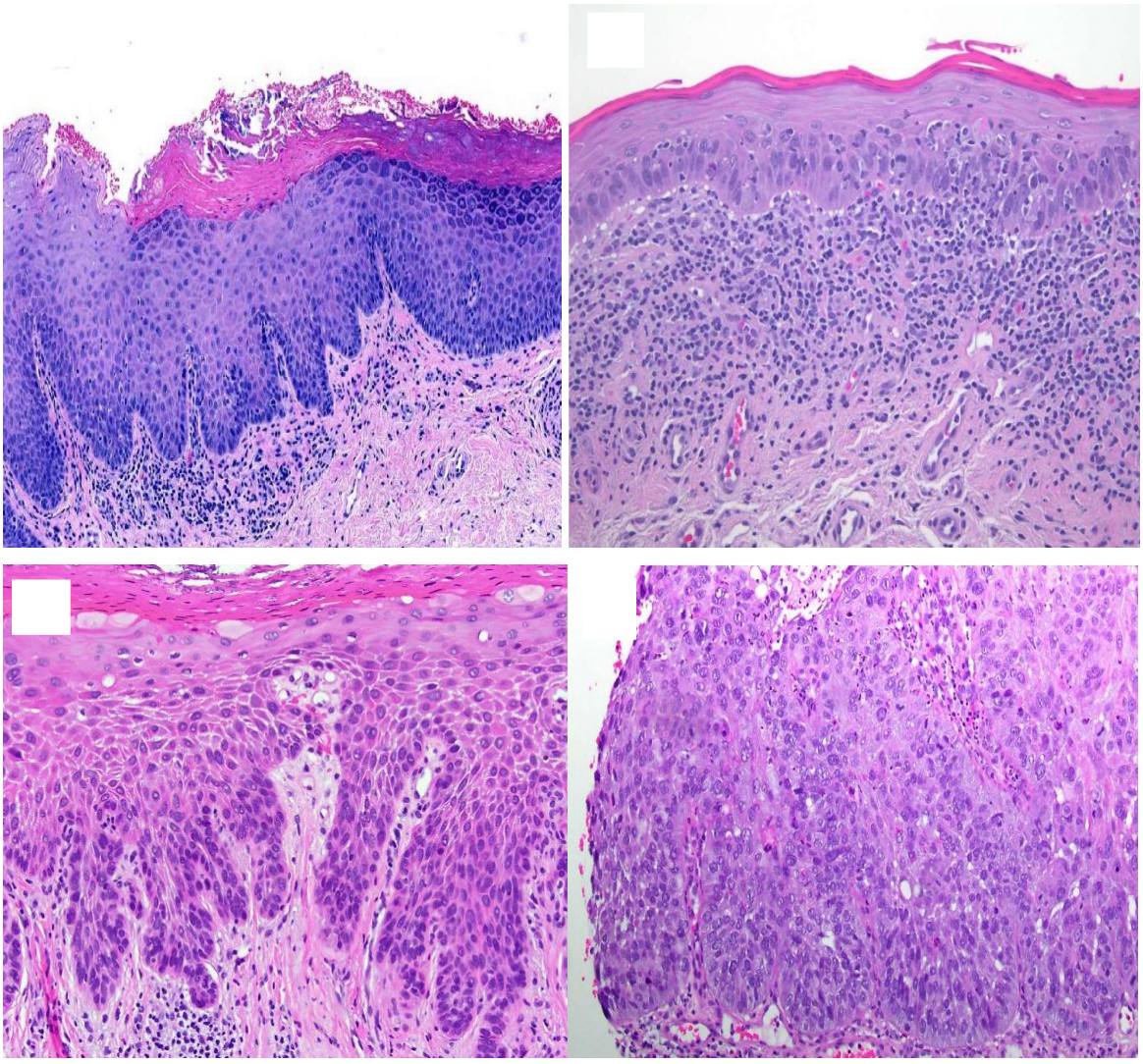
Ιστοπαθολογία

Παραδοσιακά, η ΕΔ ανάλογα με την επέκταση των άτυπων κυττάρων στις διάφορες στιβάδες του επιθηλίου υποδιαιρείται σε τρεις διαβαθμίσεις:

Ήπια Επιθηλιακή Δυσπλασία όπου τα ελαφρώς άτυπα κύτταρα περιορίζονται στις κατώτερες στιβάδες του επιθηλίου, βασική και παραβασική (Εικόνα 20 Α) (360).

Μέτρια Επιθηλιακή Δυσπλασία όπου τα άτυπα κύτταρα επεκτείνονται μέχρι το μέσον της ακανθωτής στιβάδας (Εικόνα 20 Β) (360).

Βαριά Επιθηλιακή Δυσπλασία στην οποία τα άτυπα κύτταρα επεκτείνονται πάνω από το μέσο της ακανθωτής στιβάδας μέχρι τα 2/3 του πάχους του επιθηλίου (Εικόνα 20 C & D) (360). Η επέκταση των άτυπων κυττάρων σε όλο το πάχος του επιθηλίου χαρακτηρίζει το *καρκίνωμα in situ*.



Εικόνα 20: Στοματική Επιθηλιακή Δυσπλασία και οι διαβαθμίσεις της.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)
Α. Ήπια δυσπλασία: έντονο πλευρικό διαχωρισμό του επιθηλίου με μια απότομη αλλαγή σε ορθοκεράτωση, ήπια ανισοπυρήνωση, υπερχρωματισμός και μια ελαφρώς αποδιοργανωμένη βασική κυτταρική στιβάδα με γενικευμένη πρόωρη κερατινοποίηση.
Β. Μέτρια δυσπλασία: φλεγμονώδης διήθηση τύπου ταινίας στα όρια επιθηλίου-στρώματος με «λειχηνοειδή» εμφάνιση, αλλά η απώλεια της πολικότητας των βασικών κυττάρων, η πυρηνική υπερχρωμασία και οι μιτώσεις που εκτείνονται στο μέσο τριτημόριο του ατροφικού επιθηλίου αποκλείουν τον ομαλό λειχήνα του στόματος.
C. Σοβαρή δυσπλασία: αυξημένη κερατινοποίηση, απώλεια συνοχής στο στρώμα των ακανθωτών κυττάρων και αυξημένο αριθμό βασικοειδών κυττάρων με ήπιο υπερχρωματισμό και ανισοπυρήνωση με εκβλάστηση και καθοδική ανάπτυξη.
D. Σοβαρή δυσπλασία: απώλεια πολικότητας των βασικών κυττάρων, επιθηλιακή διαφοροποίηση, αυξημένα μιτωτικά σχήματα και ανώμαλη διακύμανση στα πυρηνικά και κυτταρικά χαρακτηριστικά που επεκτείνονται σε όλο το πάχος του επιθηλίου.

Η μετάπτωση της μίας μορφής στην επόμενη θεωρείται πολύ πιθανή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Η διάγνωση της ΕΔ σημαίνει ότι η αλλοίωση εμφανίζει αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης προς καρκίνωμα σε σύγκριση με το φυσιολογικό βλεννογόνο, ενώ δεν υπάρχει ένδειξη διήθησης του επιθηλίου στο χόριο (361). Προκειμένου να μειωθούν οι

αποκλίσεις μεταξύ των παρατηρητών αλλά και μεταξύ των παρατηρήσεων του ίδιου παρατηρητή, έχει προταθεί η τροποποίηση της παραπάνω ταξινόμησης σε δίβαθμη κλίμακα: σε αλλοιώσεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου (362).

Πρόγνωση και πρόβλεψη

Δεν εξελίσσονται όλες οι ΕΔ σε κακοήθεια και τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την προγνωστική αξία του βαθμού δυσπλασίας είναι αμφίβολα. Οι Δυνητικά κακοήθεις διαταραχές χωρίς ενδείξεις ΕΔ μπορούν να εξελιχθούν σε OSCC. Η προγνωστική αξία της βαθμολόγησης ΕΔ παίζει σημαντικό ρόλο στην διαστρωμάτωση του κινδύνου κακοήθους μετασχηματισμού. Αν και η απουσία ΕΔ δεν αποκλείει τον κακοήθη μετασχηματισμό, ένας υψηλότερος βαθμός ΕΔ σχετίζεται σημαντικά τόσο με πρωιμότερο όσο και με υψηλότερο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής.

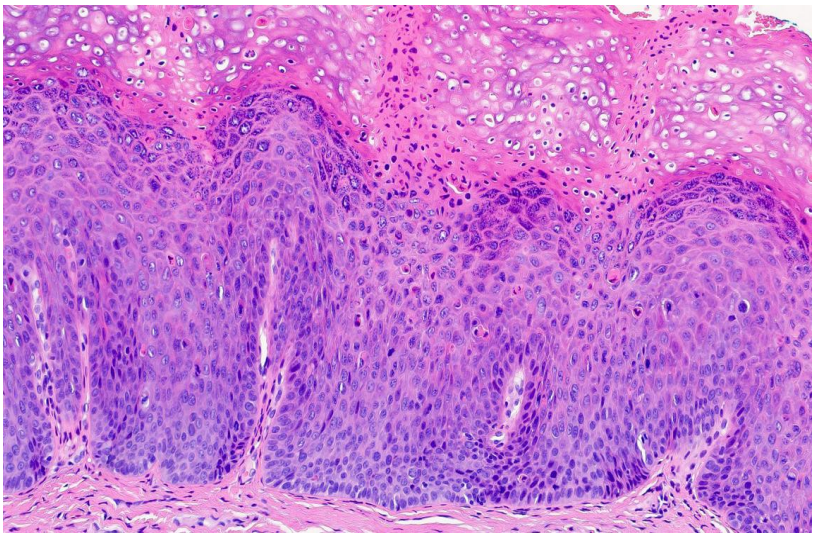
Αιτιολογία

Οι περισσότερες περιπτώσεις ΕΔ σχετίζονται με το κάπνισμα ή τον καρπό του arec, μόνο του ή σε συνδυασμό, ή σε μικρότερο βαθμό, με την κατάχρηση αλκοόλ, αλλά για πολλές περιπτώσεις ΕΔ η αιτιοπαθογένεια παραμένει άγνωστη.

Συσχέτιση με HPV λοίμωξη

Στις δυσπλαστικές αλλοιώσεις, είναι δυνατόν, ορισμένες φορές, να παρατηρηθούν κοιλοκυτταρικές μεταβολές (363), προφανώς λόγω της παρουσίας ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV (362). Η κοιλοκυτταρική δυσπλασία χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία διαφόρων ιστολογικών γνωρισμάτων της λοίμωξης από τον ιό HPV (κοιλοκυττάρωση, πολυπύρηνα κερατινοκύτταρα, ακάνθωση) και της ΕΔ (βασικοκυτταρική υπερπλασία, πυρηνικός πολυμορφισμός) (Εικόνα 21) (360). Τα κοιλοκύτταρα είναι παθογνωμονικά της HPV λοίμωξης και αντιπροσωπεύουν τη θανατηφόρο κυτταρική επίδραση των αναπαραγόμενων HPV ιών (364). Εμφανίζουν αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα και πυκνωτικό πυρήνα στο κέντρο που περιβάλλεται από μία διαυγή περιπυρηνική άλω (365). Άλλα ιστολογικά κοινά χαρακτηριστικά της HPV λοίμωξης και της συμβατικής ΕΔ είναι η δυσκεράτωση και οι μιτώσεις.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της κοιλοκυτταρικής δυσπλασίας είναι η εντόπιση κυρίως στη γλώσσα, στα χείλη και στην παρειά, η συχνή εμφάνιση πολλαπλών αλλοιώσεων, η εμφάνισή της ως επίπεδη λευκή αλλοίωση με κατά πλάκες ή θηλώδη επιφάνεια, η έντονη προτίμηση στο ανδρικό φύλο (5:1), η σχετικά μικρότερη ηλικία εμφάνισης στην 4^{η} δεκαετία. Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά θεωρείται ότι η παρουσία του ιού HPV μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια 80% (364).



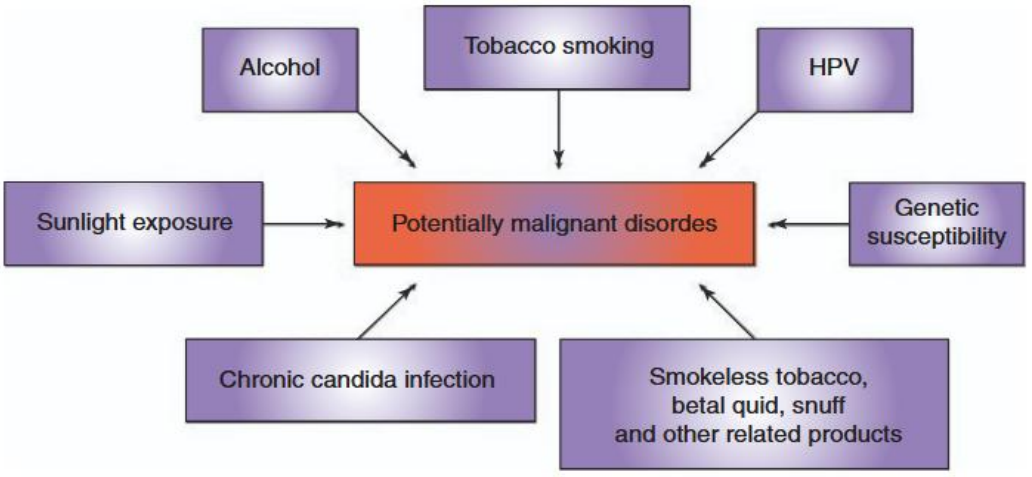
Εικόνα 21: HPV σχετιζόμενη Επιθηλιακή Δυσπλασία:
Σημαντικές αρχιτεκτονικές και κυτταρολογικές αλλαγές δυσπλασίας με καρυορρηκτικά και αποπτωτικά κύτταρα. Αυτή η περίπτωση κατέδειξε θετικότητα για p16 και HPV υψηλού κινδύνου μέσω υβριδισμού RNA in situ.
(πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityWHOoropharynx.html)

3.1.5 Δυνητικά κακοήθεις διαταραχές

Ο όρος "Δυνητικά κακοήθεις διαταραχές" (Potentially Malignant disorders-PMD) της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2005 από το Κέντρο για τον Καρκίνο και τις Προκαρκινικές βλάβες για να περιγράψει τις προκαρκινικές αλλοιώσεις, υποδηλώνοντας ότι μόνο μερικές από αυτές μετατρέπονται τελικά σε καρκίνο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης πιθανής κακοήθειας είναι αυξημένος όχι μόνο στη συγκεκριμένη θέση που εντοπίζεται η βλάβη αλλά και οπουδήποτε στον κλινικά φυσιολογικό βλεννογόνο.

Διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι ικανοί να προκαλέσουν γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις στο γονιδίωμα (Εικόνα 22). Οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες αλληλούχισης έχουν αποκρυπτογραφήσει τις μοριακές υπογραφές που προκαλούνται από μεταλλαξιογόνους παράγοντες.

Μεταξύ των δυνητικά κακοήθων καταστάσεων συγκαταλέγονται η λευκοπλακία, η ερυθροπλακία, η υποβλεννογόνια ίνωση, η ακτινική κεράτωση, ο ομαλός λειχήνας, ο δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος, η συγγενής δυσκεράτωση και η πομφολυγώδης επιδερμόλυση (366).



Εικόνα 22: Αιτιολογικοί παράγοντες των δυνητικά κακοήθων στοματικών διαταραχών. (πηγή: https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9)

3.1.5.1 Λευκοπλακία

Η λευκοπλακία αντιπροσωπεύει το 85% των δυνητικά κακοηθών διαταραχών και αποτελεί την πιο συχνή αλλοίωση της κατηγορίας αυτής. Ο όρος λευκοπλακία αναφέρεται σε αμφιβόλου κινδύνου εξαλλαγής λευκές βλάβες που διαγιγνώσκονται κατόπιν αποκλεισμού όλων των άλλων αναγνωρισμένων παθολογικών καταστάσεων ή νοσημάτων που δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εξαλλαγής. Ο επιπολασμός της λευκοπλακίας στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως υπολογίζεται στο 1,49-2,60% (367). Μεταξύ των χωρών υπάρχει υψηλού βαθμού ετερογένεια που κυμαίνεται μεταξύ 1-5% (368). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες από τις γυναίκες (3,22:1), στους Βορειοαμερικανούς και Ευρωπαίους από τους Ανατολικοασιάτες (2,28:1), ενώ δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων. Η εθνικότητα, το κάπνισμα και η επιλογή του δείγματος είναι οι παράγοντες που καθορίζουν κατά περιοχή την ηλικία, το φύλο και την ενδοστοματική εντόπιση. Στις αναπτυγμένες χώρες, οι λευκοπλακίες εντοπίζονται συνήθως σε άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, 40-70 ετών, ενώ στις αναπτυσσόμενες περιοχές οι βλάβες εμφανίζονται σε νεότερες ηλικίες κατά 5-10 χρόνια.

Η λευκοπλακία ανευρίσκεται σε οποιοδήποτε τμήμα του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα: παρειακό βλεννογόνο πίσω από τις συγχειλίες (25%), βλεννογόνος των ούλων της κάτω γνάθου (20%), του εδάφους στόματος (10%), της γλώσσας (10%), των ουλοπαρειακών αυλάκων, της σκληρής υπερώας, των ούλων της άνω γνάθου, του κάτω χείλους και της μαλακής υπερώας. Η θέση εμφάνισης της

λευκοπλακίας συνδέεται στενά με τον τύπο του καπνίσματος. Το κάπνισμα αναγνωρίζεται ως ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη της λευκοπλακίας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λευκοπλακίας είναι 3-4 φορές υψηλότερος στους καπνιστές και στους βαρείς καπνιστές (>20 τσιγάρα ημερησίως) η πιθανότητα αυτή αυξάνεται κατά 7 φορές (369). Το αλκοόλ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και διπλασιάζει την πιθανότητα ανάπτυξης λευκοπλακίας, ανεξαρτήτως του είδους του ποτού και της συχνότητας κατανάλωσής του (362).

Κλινικά, η λευκοπλακία εκδηλώνεται ως πλάκες σε αποχρώσεις του λευκού, του γκριζωπού ή του κιτρινωπού, οι οποίες παρουσιάζουν ποικιλία ως προς το μέγεθος, το σχήμα και τη θέση τους. Μπορεί να είναι σχετικά μικρές με σαφή ή ασαφή όρια ή να είναι εκτεταμένες καταλαμβάνοντας μεγάλη έκταση του βλεννογόνου. Η υφή της επιφάνειάς τους μπορεί να είναι λεία, ομαλή ή τραχιά, ανομοιογενής, ανυψωμένη ή ανθοκραμβοειδής. Με βάση την κλινική της εμφάνιση η λευκοπλακία διακρίνεται σε: 1) Ομοιογενή ή απλή λευκοπλακία όταν εμφανίζεται ως επίπεδη, ομοιόμορφη, λεπτή, λευκωπή αλλοίωση (Εικόνα 23) (360). Αντιπροσωπεύει τα 2/3 των λευκοπλακιών με σχετικά χαμηλό κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. 2) Μη ομοιογενή λευκοπλακία όπου περιλαμβάνονται η κηλιδωτή, η οζώδης, η ακροχορδονώδης και η υπερπλαστική ακροχορδονώδης λευκοπλακία. Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής σε αυτή την κατηγορία είναι αρκετά υψηλότερος (362).



Εικόνα 23: Υπερπλαστική Ακροχορδονώδης Λευκοπλακία.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Τα ιστολογικά ευρήματα ποικίλουν ανάλογα με τη μορφή της λευκοπλακίας. Διακρίνονται 5 στάδια κατά WHO: η επιθηλιακή υπερπλασία, η ήπια δυσπλασία, η μέτρια δυσπλασία, η βαριά δυσπλασία και το καρκίνωμα in situ (370). Οι επιθηλιακές μεταβολές χαρακτηρίζονται από υπερκεράτωση και παρακεράτωση και λιγότερο από συχνά από υπερακάνθωση ή υπερκόκκωση (Εικόνα 24) (360).



Εικόνα 24: Υπερπλαστική Ακροχορδονώδης Λευκοπλακία.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)
Ογκώδης υπερκερατωσικός πολλαπλασιασμός με λειχηνοειδή φλεγμονή (κάτω). Ένα εξωφυτικό και ενδοφυτικό πρότυπο ανάπτυξης που καλύπτεται από παρακερατίνη με κυματιστή επιφάνεια και επιφανειακές κρύπτες γεμάτες με παρακερατίνη.

Με το πέρασμα του χρόνου μια λευκοπλακία μπορεί:

1. Να παραμείνει αμετάβλητη σε όλη τη ζωή του ασθενή
2. Να μεγαλώσει σε μέγεθος
3. Να μειωθεί σε μέγεθος ακόμα και να εξαφανιστεί τελείως
4. Να μεταπέσει σε άλλη κλινική μορφή
5. Να εξαλλαγεί σε καρκίνωμα

Μετά την άρση των τοπικών παραγόντων ένα ποσοστό 20-42% των λευκοπλακιών μπορεί να εμφανίσει αυτόματη ίαση ή να εξαφανιστούν χαρακτηρίζοντας τις αλλοιώσεις αυτές ως αναστρέψιμες. Το 26% παραμένουν αμετάβλητες και το 9% μεγαλώνουν σε μέγεθος.

Το ποσοστό μετάπτωσης της λευκοπλακίας σε καρκίνωμα σε βάθος χρόνου είναι 4-6%, ανάλογα με ορισμένα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι:

1) Η χρονιότητα της βλάβης που σχετίζεται με την αυξημένη τάση για κακοήθη εξαλλαγή μέσα στα πρώτα 5 χρόνια (368).
2) Οι ασθενείς στην $7^{η}$-$9^{η}$ δεκαετία της ζωής τους παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση εξαλλαγής της λευκοπλακίας σε καρκίνωμα (8%).
3) Η μετάπτωση της λευκοπλακίας σε καρκίνωμα είναι συχνότερη στις γυναίκες από τους άνδρες (αναλογία 2-3:1).
4) Μεγαλύτερο κίνδυνο εξαλλαγής σε καρκίνωμα έχουν οι λευκοπλακίες που εντοπίζονται στην κάτω ή πλάγια επιφάνεια της γλώσσας (ποσοστό 27% και 13% αντίστοιχα).

5) Η ομοιογενής λευκοπλακία εξαλλάσσεται σε ποσοστό 1-7%, η κοκκώδης και η ακροχορδονώδης στο 4-15% και η ερυθρολευκοπλακία στο 28% (289).
6) Το 20-35% των λευκοπλακιών με βαριά δυσπλασία εξαλλάσσονται σε καρκίνωμα και συνήθως εντός 3 ετών. Μία στις τρεις δυσπλαστικές αλλοιώσεις θα υποτροπιάσει μετά από την πλήρη αφαίρεσή τους αλλά και από τις λευκοπλακίες χωρίς δυσπλασία το 0,4-3,5% θα υποστεί κακοήθη εξαλλαγή (371).
7) Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής είναι 4 φορές μεγαλύτερος σε μονήρη αλλοίωση πάρα σε πολλαπλές και 6 φορές μεγαλύτερος σε μεγάλες συρρέουσες βλάβες (368).
8) Οι λευκοπλακίες που δεν σχετίζονται αιτιολογικά με το κάπνισμα εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό εξαλλαγής (11-24%) σε σχέση με αυτές που παρατηρούνται σε καπνιστές (2-16%).

Ένα ποσοστό 16-62% των OSCCs και OPSCCs αποδίδεται στη λευκοπλακία (289,367).

3.1.5.2 Ερυθροπλακία

Ερυθροπλακία ονομάζεται η κάθε ζωηρά ερυθρή περιοχή του στοματικού βλεννογόνου που δεν μπορεί να χαρακτηριστεί κλινικά ή ιστοπαθολογικά ως κάποια άλλη αναγνωρίσιμη αλλοίωση (372). Θεωρείται η αλλοίωση του στοματικού βλεννογόνου με το μεγαλύτερο κίνδυνο εξαλλαγής με έναν ρυθμό που κυμαίνεται από 14 έως 50% (374).
Η ερυθροπλακία στο στόμα εμφανίζεται με τη μορφή εξέρυθρης, ομοιογενούς, στίλβουσας περιοχής, μαλακής στη σύσταση και βελούδινης στην όψη (Εικόνα 25) (360). Η βλάβη είναι σαφώς περιγεγραμμένη, με λεία ή κοκκώδη επιφάνεια, όρια ομαλά ή ανώμαλα και μέγεθος μικρότερο από 1,5 εκ σε διάμετρο (374).



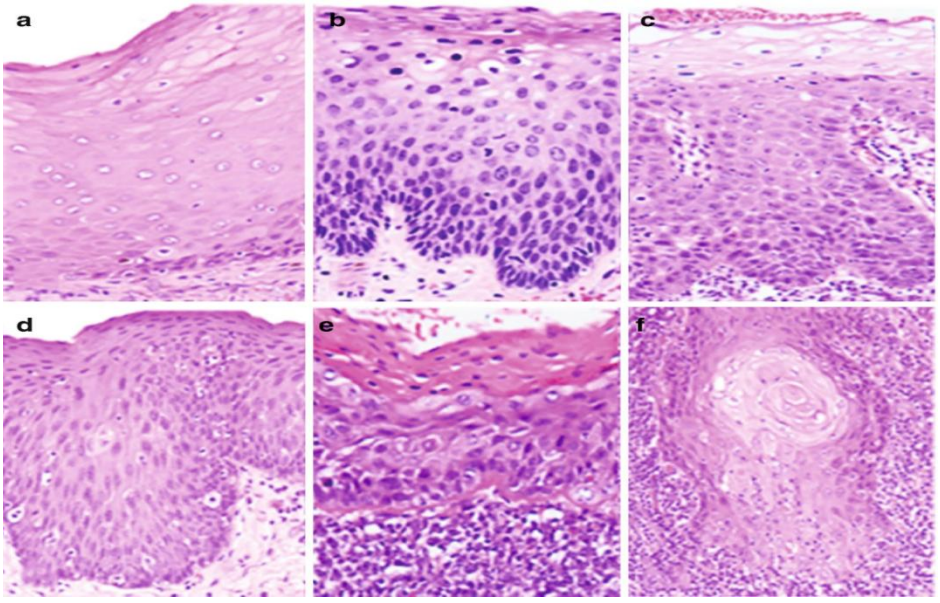
Εικόνα 25: Ερυθροπλακία πλάγιας επιφάνειας γλώσσας.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Προσβάλλει συνήθως άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, χωρίς προτίμηση σε κάποιο φύλο. Η βλάβη είναι συνήθως μονήρης και μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στη στοματική κοιλότητα ή στο στοματοφάρυγγα, πιο συχνά όμως στο έδαφος του στόματος, την παρειά, τη γλώσσα ή τη μαλακή υπερώα (362,373). Συχνά συνυπάρχει με λευκές περιοχές και τότε ονομάζεται ερυθρολευκοπλακία (362) (Εικόνα 26) (360).
Οι σημαντικότεροι αιτιολογικοί παράγοντες θεωρούνται το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ (368). Ο ρόλος των ιών HPV στην ανάπτυξη ερυθροπλακίας είναι ασαφής (374).



Εικόνα 26: Ερυθρολευκοπλακία στην πλάγια επιφάνεια της γλώσσας.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Ιστοπαθολογικά, η ερυθροπλακία εμφανίζει δυσπλασία σε ποσοστό 9%, καρκίνωμα in situ 40% ή ακόμη και διηθητικό καρκίνωμα σε ποσοστό 51% (362,373) (Εικόνα 27) (375).



Εικόνα 27: Ιστοπαθολογικό φάσμα ερυθροπλακίας:
(α) Φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο (β) ήπια δυσπλασία (γ) μέτρια δυσπλασία
(δ) σοβαρή δυσπλασία (ε) καρκίνωμα in situ (στ) διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα (H&E, 200×)
(πηγή: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-2931-9_5/figures/2)

Το επιθήλιο είναι συχνά ατροφικό και χαρακτηρίζεται από την απουσία παραγωγής κερατίνης. Η απουσία κερατινοποίησης σε συνδυασμό με το μειωμένο πάχος του επιθηλίου επιτρέπουν στα τριχοειδή αγγεία να διαγράφονται, εξηγώντας έτσι το ερυθρό χρώμα της αλλοίωσης. Χρόνια φλεγμονώδη διήθηση εμφανίζει ο υποκείμενος συνδετικός ιστός (373).

3.1.5.3 Υποβλεννογόνια ίνωση

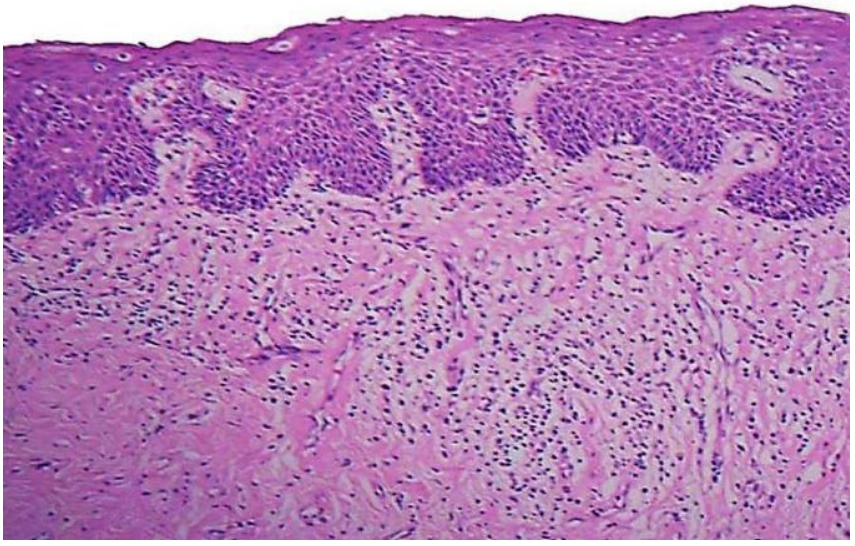
Αποτελεί χρόνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ίνωση του επιθηλίου του ανώτερου γαστρεντερικού, συμπεριλαμβανόμενης του στοματοφάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας και του άνω τριτημορίου οισοφάγου. Η υποβλεννογόνια ίνωση παρατηρείται συνήθως στην νοτιοανατολική Ασία αλλά δεν λείπουν αναφορές της στην Ελλάδα, το Ηνωμένο Βασίλειο και Νότια Αφρική.

Η νόσος οφείλεται στην πρόσληψη καρπού φοίνικα, areca nut, είτε μασώντας betel quid ή paan, είτε με την κατανάλωση εμπορικών προϊόντων. Προσβάλλει συνήθως γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών και μεγάλη αύξηση των κρουσμάτων παρατηρείται στην Ινδία (362). Κλινικά εκδηλώνεται με αίσθημα καύσου, ιδίως κατά τη λήψη πικάντικων ερεθιστικών τροφών. Στα πρώτα σημεία και συμπτώματα της νόσου ανήκουν: φυσαλίδες, πετέχειες, ξηροστομία, μελάνωση και η γενικευμένη καυσαλγία. Ο τρισμός εγκαθίσταται προοδευτικά λόγω απώλειας της ελαστικότητας του βλεννογόνου. Οι περιοχές που προσβάλλονται πιο συχνά είναι οι παρειές, η οπισθογόμφια περιοχή και η μαλακή υπερώα. Η προσβολή της γλώσσας την μετατρέπει σε ατροφική, δυσκίνητη και λεία. Ο βλεννογόνος έχει στιλπνή και λευκή όψη (Εικόνα 28). Σε προχωρημένες περιπτώσεις ινώδεις δέσμες μπορεί να ψηλαφηθούν στα χείλη, στη μαλακή υπερώα και στις παρειές.



Εικόνα 28: Υποβλεννογόνια ίνωση.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Ιστοπαθολογικά, χαρακτηριστική είναι η εναπόθεση εξαιρετικά πυκνού, ομογενοποιημένου ή υαλινοποιημένου, χωρίς αγγεία, συνδετικού ιστού με ποικίλλου βαθμού χρόνια φλεγμονώδη διήθηση (Εικόνα 29). Το επιθήλιο στα αρχικά στάδια εμφανίζει υποεπιθηλιακές φυσαλίδες και υπερκεράτωση. Συνήθως όμως είναι ατροφικό, χωρίς επιθηλιακές καταδύσεις. Τα ποσοστά της επιθηλιακής δυσπλασίας και του καρκινώματος ανευρίσκονται στα 7-26% και 6% αντίστοιχα (373,376). Σε βάθος χρόνου, στο 7-13% των ασθενών θα αναπτυχθεί καρκίνωμα ενώ ο ετήσιος ρυθμός κακοήθους εξαλλαγής ανέρχεται στο 0,5% (376).



Εικόνα 29: Υποβλεννογόνια ίνωση: Δυσπλαστικές αλλαγές επιθηλίου.
Ίνωση υποβλεννογόνιου χιτώνα και διάχυτη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

3.1.5.4 Οι υπερώιες αλλοιώσεις των ανάστροφων καπνιστών

Πρόκειται για ερυθρές, λευκές ή μικτές αλλοιώσεις της υπερώας ατόμων που καπνίζουν με την καύτρα του τσιγάρου ή του πούρου μέσα στο στόμα (366). Εμφανίζει παρόμοια κλινική εικόνα με αυτή της νικοτινικής στοματίτιδας αλλά πιο έντονη. Η υπερώα είναι διάχυτα λευκή ή γκριζωπή και τα φλεγμονώδη στόμια των εκφορητικών πόρων των σιαλογόνων αδένων διακρίνονται διάσπαρτα ως ερυθρά στίγματα. Μπορεί να παρατηρηθούν επίσης εξελκωμένες περιοχές, μελάγχρωση ή πιο σπάνια απώλεια της μελάγχρωσης (373).

Στα ιστοπαθολογικά ευρήματα ανήκουν: υπερκεράτωση, υπερακάνθωση του επιθηλίου και χρόνια φλεγμονή του συνδετικού ιστού και των σιελογόνων αδένων. Έντονη πλακώδη

μεταπλασία εμφανίζουν οι εκφορητικοί πόροι των σιελογόνων αδένων. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης δυσπλασίας αλλά και καρκινώματος σε ποσοστό 0,2% στην υπερώα των ανάστροφων καπνιστών (373,377).

3.1.5.5 Ακτινική χειλίτιδα

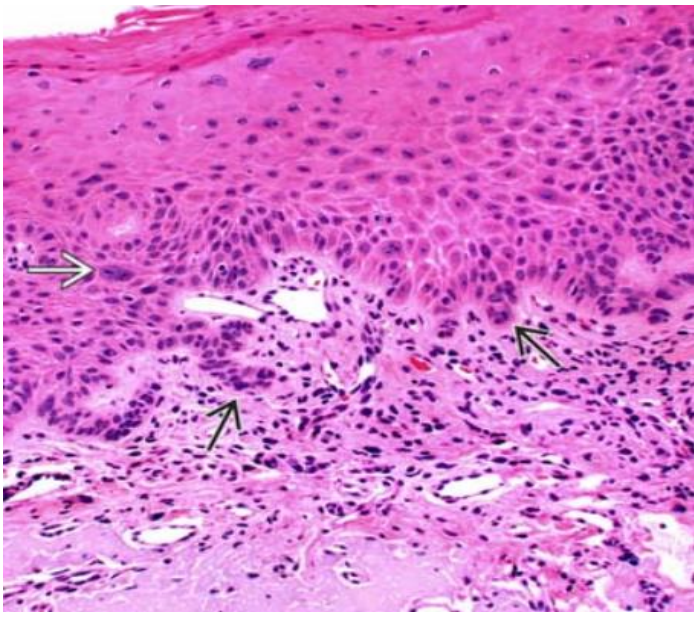
Πρόκειται για μία συνήθης δυνητικά κακοήθης αλλοίωση του ερυθρού κρασπέδου του χείλους, ιδίως του κάτω χείλους. Προκαλείται από τη μακροχρόνια και υπέρμετρη έκθεση σε υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία ατόμων με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα που εργάζονται σε εξωτερικούς χώρους. Η ακτινική χειλίτιδα επηρεάζει κατά κύριο λόγο άνδρες ηλικίας 45 ετών και άνω. Στα αρχικά στάδια, το χείλος είναι ωχρό, λείο, ξηρό, εύθραυστο, αδιαφανές. Ο σαφής διαχωρισμός μεταξύ δέρματος και ερυθρού κρασπέδου του χείλους χάνεται και παρατηρείται επιδερμοποίηση του χείλους (377). Σε προχωρημένα στάδια το χείλος γίνεται τραχύς, με ρωγμές, διαβρώσεις, απολέπιση και υπερκερατινωσικές πλάκες (Εικόνα 30). Τέλος, μπορεί να αναπτυχθεί χρόνια εξέλκωση ιδίως σε σημεία που τραυματίζονται από τσιγάρο, η οποία όταν παραμένει για μήνες θεωρείται ύποπτη για ανάπτυξη εκ πλακωδών καρκινώματος (362).



Εικόνα 30: Ακτινική χειλίτιδα.
(πηγή: https://basicmedicalkey.com/actinic-cheilitis-2/)

Ιστοπαθολογικά (Εικόνα 31), παρατηρούνται ατροφία επιθηλίου, υπερκεράτωση και ποικίλλου βαθμού επιθηλιακή δυσπλασία. Ήπια φλεγμονώδης αντίδραση εντοπίζεται στο

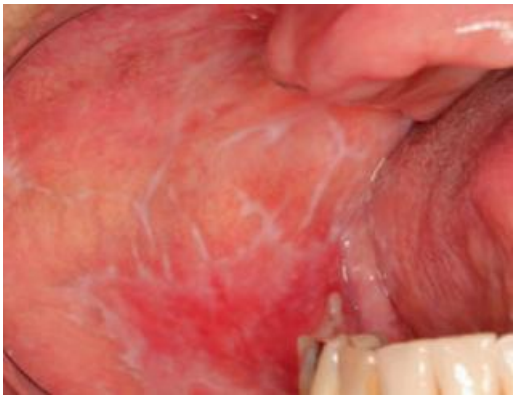
χόριο . Ο συνδετικός ιστός εμφανίζει την εικόνα της ακτινικής ελάστωσης, δηλαδή της άμορφης, ακυτταρικής, βασεοφιλικής μεταβολής των κολλαγόνων και των ελαστικών ινών (373). Με την πάροδο του χρόνου, τα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών με ακτινική χειλίτιδα θα αναπτύξουν πλακώδες καρκίνωμα σε ποσοστό 6-10% (371).



Εικόνα 31: Ακτινική χειλίτιδα: ακάνθωση του βλεννογόνου με επικαλυπτόμενη παρακεράτωση, ακανόνιστη εικόνα εκβλάστησης και βασική ατυπία, με πολλά από τα κύτταρα να εμφανίζουν διευρυμένους, υπερχρωματικούς πυρήνες (πηγή: https://basicmedicalkey.com/actinic-cheilitis-2/)

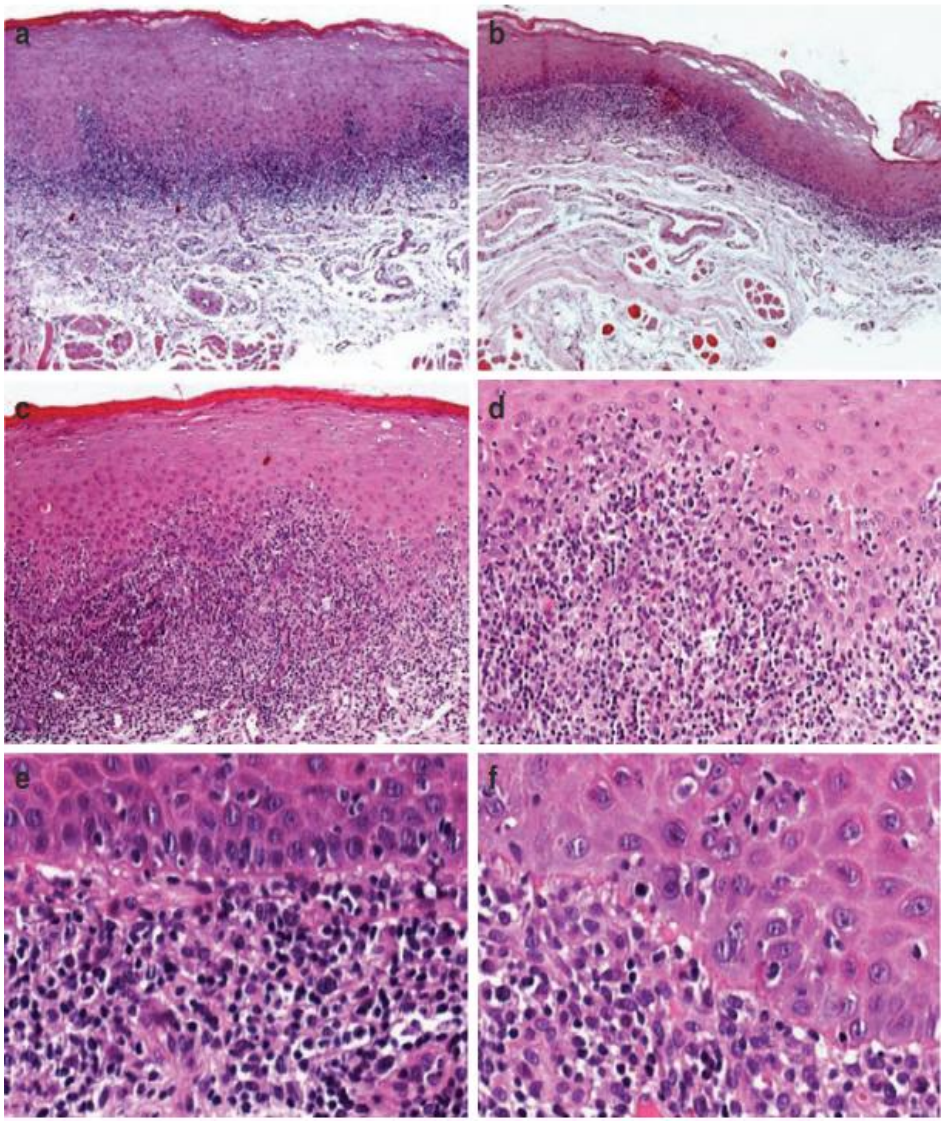
3.1.5.6 Ομαλός λειχήνας

Αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή ανοσολογικής αρχής που χαρακτηρίζεται από άθροιση Τ λεμφοκυττάρων κάτω από το επιθήλιο με αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού διαφοροποίησης του πολύστοιβου πλακώδους επιθηλίου, την υπερκεράτωση και το ερύθημα με ή χωρίς εξέλκωση (Εικόνες 32 και 33) (366).



Εικόνα 32: Ομαλός λειχήνας.
(πηγή: https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9)

Ο ομαλός λειχήνας εμφανίζεται με δύο μορφές: τη δικτυωτή και τη διαβρωτική, με την τελευταία να εμφανίζει τάση κακοήθους εξαλλαγής. Σε βάθος χρόνου τα ποσοστά κακοήθους εξαλλαγής ανέρχονται στο 0,4-4,9% (371).



Εικόνα 33: Μικροσκοπικά ευρήματα στοματικού ομαλού λειχήνα. (α) Ακανθωτικό επιθήλιο με φλεγμονώδη διήθηση τύπου ταινίας (H&E; 50×). (β) Το επιθήλιο εμφανίζει περιοχές ατροφίας (H&E; 50×). (γ, δ) Ρευστοποιητική καταστροφή της βασικής στιβάδας του επιθηλίου (H&E; 100× και 200×, αντίστοιχα). (ε) Χρόνια φλεγμονώδης διήθηση που αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα (H&E; 400×). (στ) Παρατηρείται μια στενή, ηωσινοφιλική ζώνη στη βασική μεμβράνη (H&E; 400×) (πηγή: https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9)

3.1.5.7 Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος

Πρόκειται για μια χρόνια αυτοάνοση πάθηση άγνωστης αιτιολογίας που εμφανίζει κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής μόνο όταν προσβάλλει το χείλος και όχι ενδοστοματικά.

3.1.5.8 Κληρονομικές διαταραχές

Οι δύο κληρονομικές καταστάσεις που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εξαλλαγής στο στόμα είναι: η πομφολυγώδης επιδερμόλυση και η συγγενής δυσκεράτωση.
Η πομφολυγώδης επιδερμόλυση περιλαμβάνει μία ομάδα γενετικών δερματοπαθειών με χαρακτηριστική δημιουργία πομφολύγων στο δέρμα και τους βλεννογόνους αυτόματα ή μετά από ελάχιστο τραυματισμό. Ανάπτυξη καρκίνου του στόματος παρατηρείται μόνο σε ουλές δυστροφικής μορφής επιδερμόλυσης, μιας μορφής που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή επικρατούντα τύπο (377).
Η συγγενής δυσκεράτωση αποτελεί μια σπάνια κληρονομική διαταραχή που σχετίζεται με το χρωμόσωμα Χ, προσβάλλει άνδρες σε νεαρή ηλικία και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη λευκών πλακών στη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας οι οποίες μοιάζουν με λευκοπλακία. Οι πλάκες αυτές είναι δυνατόν να εξαλλαχθούν (366).

3.1.6 Πλακώδες στοματικό καρκίνωμα και Ιστολογικοί υπότυποι

Το πλακώδες καρκίνωμα του στόματος (Oral Squamous Cell Carcinoma-OSCC) είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα που προκύπτει από το βλεννογονικό επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας και εμφανίζει ποικίλη πλακώδη διαφοροποίηση. Μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε περιοχή του στοματικού βλεννογόνου. Στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, οι πιο συχνά προσβεβλημένες περιοχές είναι η πλάγια και κάτω επιφάνεια γλώσσας, το έδαφος του στόματος, ο οπίσθιος στοματικός βλεννογόνος και ο βλεννογόνος των ούλων/φατνίων. Στη Νότια-Κεντρική Ασία, το OSCC επηρεάζει συχνότερα τον στοματικό βλεννογόνο λόγω της επικράτησης της συνήθειας με καρύδια του arec/betel (359).
Τα OSCCs μπορεί να εμφανίζονται ως λευκές, κόκκινες ή μικτές, επίπεδες, οζώδεις αλλοιώσεις ποικίλου μεγέθους. Τα προχωρημένα έλκη, όταν υπάρχουν, έχουν υπερυψωμένο περιθώριο, ωστόσο το πρώιμο OSCC μπορεί να εκδηλωθεί ως απατηλά αθώα αλλοίωση. Άλλα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν καθήλωση και σκλήρυνση των υποκείμενων ιστών, κινητικότητα δοντιών, τρισμό, καταστροφή οστού και παθολογικό κάταγμα. Η πλειοψηφία των OSCCs προκύπτει σε περιοχές προϋπάρχουσας επιθηλιακής δυσπλασίας ή σε έδαφος στοματικών δυνητικά κακοηθών διαταραχών, αν και το OSCC μπορεί να εμφανιστεί και σε κλινικά φυσιολογικό βλεννογόνο.
Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος του στόματος (συμπεριλαμβανομένων των χειλιών) είναι ο 16ος πιο συχνός καρκίνος, με πάνω από 377.000 περιπτώσεις ετησίως, με τους

άνδρες να αποτελούν το 70% των περιπτώσεων. Υπάρχει σημαντική διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα παγκοσμίως. Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται αξιοσημείωτη μείωση των καρκίνων των χειλιών. Ενώ τα συνολικά ποσοστά καρκίνου της στοματικής κοιλότητας μειώνονται στους άνδρες, αυτό δεν συμβαίνει σε όλους τους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένης της Ινδίας και του Ηνωμένου Βασιλείου. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μέτριες αυξήσεις στα ποσοστά εμφάνισης στις γυναίκες σε πολλούς πληθυσμούς και παγκόσμια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της γλώσσας, ιδιαίτερα σε άτομα <45 ετών (359,360).

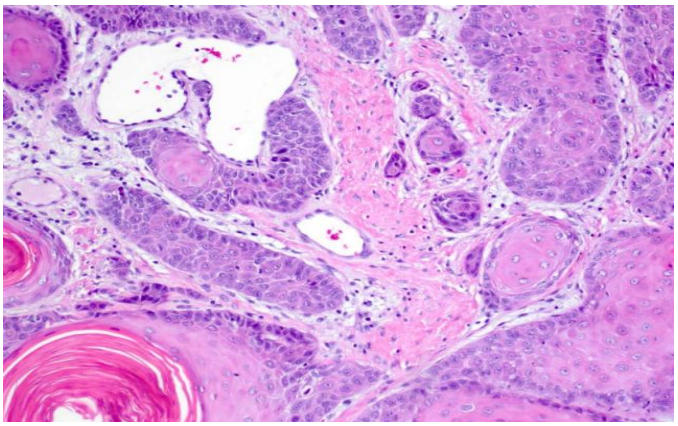
Η πλειονότητα των OSCCs είναι γενετικά ασταθή και χαρακτηρίζονται από σημαντικές χρωμοσωμικές αλλοιώσεις και υψηλό φορτίο σωματικών μεταλλάξεων σε έναν μεγάλο αριθμό γονιδίων, όπως: TP53, NOTCH1, CDKN2A, FAT1, CASP8, KMT2D, NSD1, AJUBA, HRAS, HLA-A, TGFBR2, USP9X, MLL4, UNC13C, ARID2 και TRPM3 (379). Μακροσκοπικά τα OSCC είναι εξωφυτικοί ή/και ενδοφυτικοί, συχνά εξελκωμένοι, σκληροί όγκοι, με καφέ ή λευκή επιφάνεια (Εικόνα 34).



Εικόνα 34: Συμβατικό Πλακώδες Καρκίνωμα εδάφους στόματος.
(πηγή: https://www.rjme.ro/RJME/resources/files/590118203209.pdf)

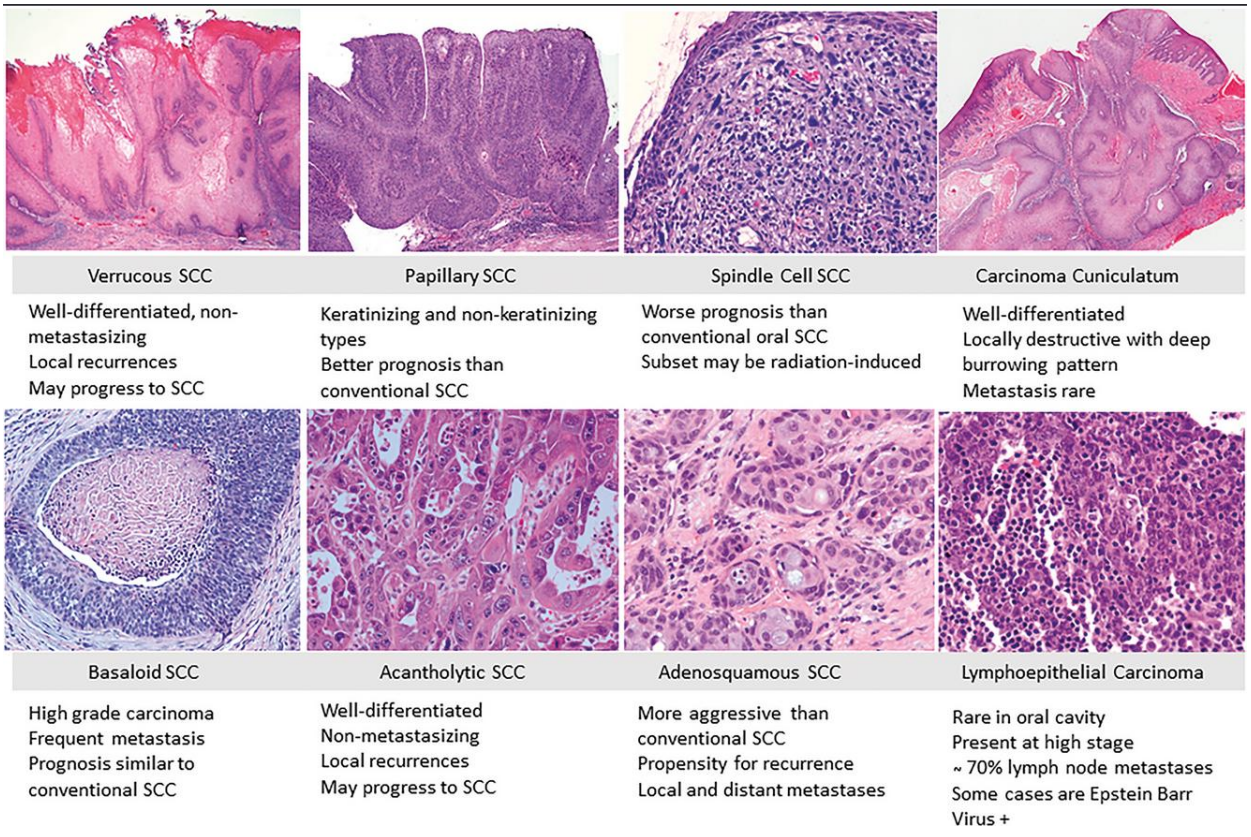
Ιστοπαθολογικά, οι περισσότεροι καρκίνοι στην στοματική κοιλότητα και στην κινητή μοίρα της γλώσσας είναι Συμβατικά (Conventional SCC) κερατινοποιητικά καρκινώματα (Εικόνα 35). Τα καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα περιέχουν μεγάλες φωλιές, λωρίδες και νησίδες κυττάρων με ροζ κυτταρόπλασμα, διακριτές μεσοκυττάριες γέφυρες, με στρογγυλούς, συχνά υπερχρωματικούς πυρήνες. Τα άτυπα πλακώδη και δυσκερατωσικά κύτταρα είναι επίσης εμφανή. Τα νεοπλάσματα υψηλότερου βαθμού μπορεί να εμφανίζουν έντονο πυρηνικό και κυτταρικό πολυμορφισμό, πυρηνική υπερχρωμασία, άτυπες μιτώσεις και μικρές νησίδες ή μεμονωμένα κύτταρα μπορούν να παρατηρηθούν στο διηθητικό

μέτωπο. Δεσμοπλαστικό στρώμα με διάφορους βαθμούς φλεγμονής μπορεί να βρεθεί γύρω από τις εισβάλλουσες φωλιές και νησίδες των καρκινικών κυττάρων. Περινευρική και λεμφαγγειακή διήθηση μπορεί να εμφανιστεί, γενικά σε κακώς διαφοροποιημένους όγκους υψηλού βαθμού. Το παρακείμενο βλεννογονικό επιθήλιο μπορεί να εμφανίζει διάφορους βαθμούς δυσπλασίας (359,360).



Εικόνα 35: Καλά διαφοροποιημένο, κερατινοποιημένο συμβατικού τύπου OSCC.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Ωστόσο, άλλοι σπάνιοι υπότυποι μπορούν να εμφανιστούν (Εικόνα 36).



Εικόνα 36: Υπότυποι πλακώδους κυτταρικού καρκινώματος της στοματικής κοιλότητας.
(πηγή: https://meridian.allenpress.com/view-large/figure/10570913/i1543-2165-143-4-439-f04.tif)

Ορισμένα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά μπορεί να έχουν σημαντική βιολογική σημασία (Πίνακας 7) (360).

Risk factor	HR or OR (95%CI)	Remarks
Depth of invasion (DOI)	OR 0.49 (0.10–2.34)	DOI >5 mm compared with DOI<5 mm
Tumor budding	HR 1.88 (1.25-2.82).	Compared with no budding
Perineural invasion	HR 2.01 (1.10-3.7)	Compared with no invasion
Lymphovascular invasion	HR 1.55; (1.43-1.69)	Compared with no invasion
Worst pattern of invasion 5	HR 2.77 (1.66-4.64)	Compared to worst pattern of invasion 1 to 4
Tumor-stroma ratio	DSS HR 2.10 (1.56–2.84)	>50% stroma in deeply invasive tumor
Bone invasion	HR 2.14; (1.46-5.61) HR 1.52; (1.02-2.25).	Mandibular medullary invasion compared with no invasion Any bone invasion compared with no invasion
Lymph node ratio (LNR), N+ number to total removed LN)	HR 2.76; (1.90–3.99)	High LNR versus low LN

Πίνακας 7. Ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. HR: Hazard Ratio, OR: Odd Ratio, DSS: Disease Specific Survival (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Το συμβατικό OSCC είναι επιθετικό με τάση για τοπική διήθηση και πρώιμη μετάσταση σε λεμφαδένες. Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι το μέγεθος του όγκου, το βάθος της διήθησης, η κατάσταση των λεμφαδένων και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις. Το στάδιο κατά τη διάγνωση και η θνησιμότητα από καρκίνο του στόματος ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση του καρκίνου, με χαμηλό στάδιο κατά τη διάγνωση στους καρκίνους των χειλιών και υψηλότερη θνησιμότητα στους καρκίνους της γλώσσας.
Οι ιστολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση περιλαμβάνουν ένα μη συνεκτικό πρότυπο διήθησης, εκβλάστηση όγκου, περινευρική και λεμφαγγειακή διήθηση και οστική διήθηση (Πίνακας 7). Επιπλέον, το ανατομικό βάθος διήθησης (διείσδυση στους εγγενείς μύες) είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καθυστερημένη μετάσταση τραχηλικών λεμφαδένων μετά από μερική γλωσσεκτομή για

ασθενείς με κλινικά αρνητικό σε λεμφαδένες πλακώδες καρκίνωμα γλώσσας. Έχει αναφερθεί ότι τα στενά όρια της κοίτης του όγκου <4mm και η υψηλού βαθμού δυσπλασία στα όρια του βλεννογόνου συσχετίζονται με τοπική υποτροπή. Η χειρουργική λήψη που λαμβάνεται από τα όρια του κύριου δείγματος εκτομής προβλέπει τον τοπικό έλεγχο καλύτερα από τη δειγματοληψία από την κοίτη του όγκου. Οι θετικοί λεμφαδένες, και ιδιαίτερα η εξωκαψική εξάπλωση στον παρακείμενο ιστό, και η εμπλοκή των επιπέδων IV και V συσχετίζονται με δυσμενή έκβαση.

3.1.6.1 Ακροχορδονώδες Καρκίνωμα (Verrucous SCC)

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα αποτελεί έναν καλώς διαφοροποιημένο υπότυπο του OSCC που χαρακτηρίζεται από ιδιάζουσα μορφολογία και διακριτή κλινική πορεία. Ο Ackermann ήταν ο πρώτος που το 1948 περιέγραψε τη συγκεκριμένη βλάβη ως ένα κακόηθες νεόπλασμα με περιορισμένη διηθητική ικανότητα, με εξαιρετικά ευνοϊκή πρόγνωση και κλινική συμπεριφορά βραδείας εξέλιξης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν παρατηρούνται μεταστάσεις. Η ανάπτυξή του εντοπίζεται πρωτίστως στους βλεννογόνους της περιοχής κεφαλής και τραχήλου, ωστόσο, δύναται να εμφανιστεί και σε δερματικές επιφάνειες, όπως η εξωτερική γεννητική και η ορθοπρωκτική ζώνη, καθώς και τα πέλματα. Η ευκαιριακή ιογενής δραστηριότητα του HPV, σε συνδυασμό με τη μακροχρόνια κατανάλωση καπνού ή/και αλκοόλ, συσχετίζεται με την παθογένεση του νεοπλάσματος (380,381).

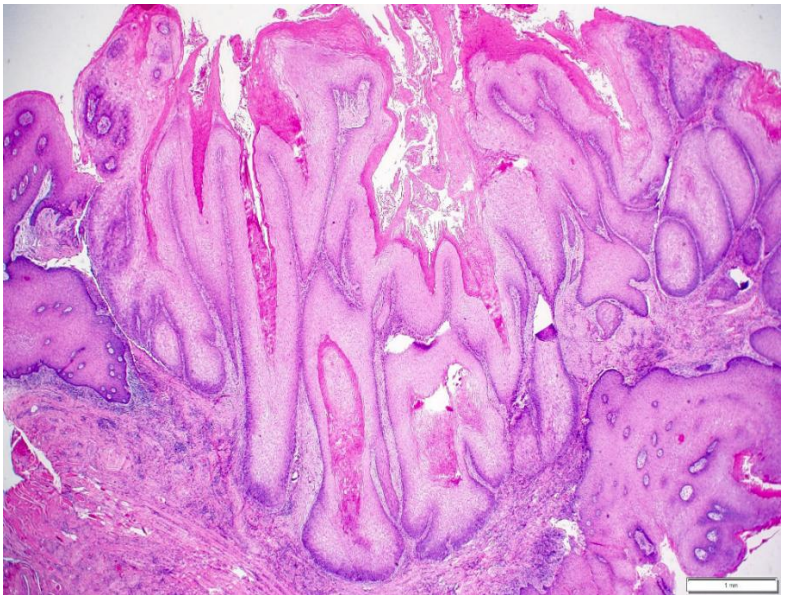
Σε μοριακό επίπεδο, στο ακροχορδονώδες καρκίνωμα εντοπίζεται συχνά συσσώρευση μη φυσιολογικής πρωτεΐνης p53, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο TP53. Παράλληλα, παρατηρείται υπερέκφραση της κυκλίνης D1, χωρίς να διαπιστώνονται μεταβολές στην ανοσοχρωματική έκφραση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb). Πιθανότατα, η λειτουργική αδρανοποίηση του Rb να προκαλείται είτε από την υπερέκφραση της κυκλίνης D1 είτε από λοίμωξη με HPV (381).

Κλινικώς, παρουσιάζει την όψη ακροχορδονώδους μάζας, συνήθως υπόλευκου ή γκρι χρώματος, ενίοτε με την παρουσία ερυθηματωδών περιοχών (Εικόνα 37). Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται πρωτίστως από εξωφυτική ανάπτυξη, η οποία αποτελείται από καλώς διαφοροποιημένο στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο με βολβώδεις προσεκβολές που διεισδύουν στο υποκείμενο χόριο, παρουσιάζοντας ελάχιστη έως καθόλου κυτταρολογική ατυπία και επιφανειακές προεξοχές πλήρεις ορθοκερατίνης ή παρακερατίνης (Εικόνα 38). Τα εν τω βάθει όρια της βλάβης υποδεικνύουν ένα απωθητικό πρότυπο ανάπτυξης, χωρίς

διηθητικά χαρακτηριστικά που να υποδηλώνουν τοπική καταστροφή του παρακείμενου συνδετικού ιστού. Παρά τις επιδερμικές προεξοχές που προβάλλουν στην επιφάνεια της βλάβης, η υποκείμενη βασική μεμβράνη παραμένει άθικτη, χωρίς ενδείξεις διάσπασης. Σε προχωρημένα στάδια, δύναται να παρατηρηθεί διήθηση των γύρω ιστών. Ωστόσο, τόσο οι απομακρυσμένες μεταστάσεις όσο και η τοπική λεμφαδενική προσβολή είναι σπάνιες. Η διάγνωσή του συχνά παρουσιάζει δυσχέρειες και επιβάλλει τη συνεκτίμηση των κλινικών και ιστοπαθολογικών του χαρακτηριστικών.



Εικόνα 37: Ακροχορδονώδες Καρκίνωμα.
(πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)



Εικόνα 38: Ακροχορδονώδες Καρκίνωμα: το επιθήλιο σχηματίζει βολβώδεις, συγχωνευόμενες και υπερπλαστικές δικτυωτές ράχες με εμφανή σχισμή κερατίνης.
(πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityWHOoropharynx.html)

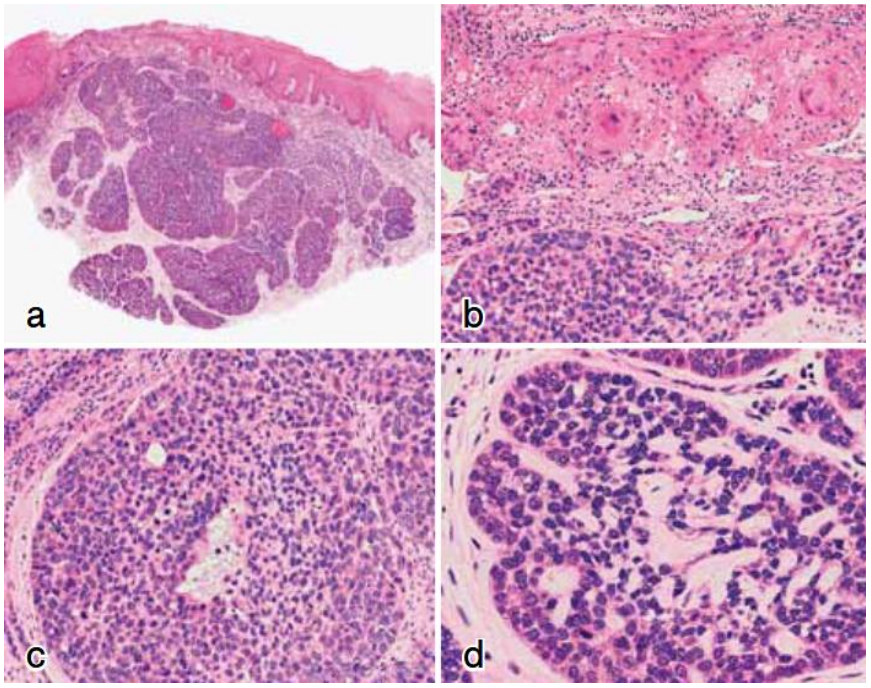
3.1.6.2 Βασικοκυτταροειδές Καρκίνωμα (Basaloid SCC)

Το Βασικοκυτταροειδές καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου αποτελεί έναν σπάνιο και επιθετικό τύπο, που παρουσιάζει ιδιαίτερη τάση να προσβάλλει την περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Ειδικότερα, εντοπίζεται στον λάρυγγα, τον υποφάρυγγα, τον στοματοφάρυγγα, την επιγλωττίδα και τη βάση της γλώσσας. Προσβάλλει κατά κύριο λόγο άνδρες, συνήθως μεταξύ της έκτης και έβδομης δεκαετίας της ζωής τους που έχουν ιστορικό καπνίσματος και υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ.
Κλινικά, η νεοπλασματική αυτή εξεργασία εμφανίζεται ως μία ελκωτική, εξωφυτική, συμπαγής μάζα (Εικόνα 39).



Εικόνα 39: Ενδοστοματική όψη Βασικοκυτταρικού καρκινώματος γλώσσας.
(πηγή: https://doi.org/10.3353/omp.15.117)

Σε μικροσκοπικό επίπεδο ενδέχεται να εμφανίζει λοβιακή, ηθμοειδή, σωληνώδη αρχιτεκτονική ή να σχηματίζει χορδές. Τα κύτταρα στην περιφέρεια των λοβίων παρουσιάζουν πασσαλοειδή διάταξη με υπερχρωματικούς πυρήνες και περιορισμένο κυτταρόπλασμα. Αντίθετα, οι κεντρικές περιοχές των λοβίων χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη κυστικών χώρων με κεντρικού τύπου νέκρωση (Εικόνα 40).
Το ιδιαίτερο ιστολογικό γνώρισμα αυτού του νεοπλάσματος συνίσταται στην εμφάνισή του ως ένα συμβατικό SCC που περιλαμβάνει και βασικοκυτταρικό στοιχείο. Ως εκ τούτου, η διάγνωσή του καθίσταται δύσκολη. Η απουσία στο ιστολογικό παρασκεύασμα της συνέχειας με το επιθήλιο του βλεννογόνου του στόματος, ενδέχεται να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση κακώς διαφοροποιημένου SCC ή όγκου των σιελογόνων αδένων.



Εικόνα 40: Ιστοπαθολογικά ευρήματα Βασικοκυτταρικού καρκινώματος γλώσσας. Χρώση ΗΕ, (α) × 4, (β, γ) × 200, (δ) × 400. Διηθητική ανάπτυξη βασικοειδών επιθηλιακών καρκινικών κυττάρων που σχηματίζουν φωλιές στο υποεπιθηλιακό προς το μυϊκό στρώμα (α). Εστιακές συνδέσεις με επικαλυπτόμενο SCC στη βάση του έλκους (β).Τα καρκινικά κύτταρα έδειξαν υψηλή αναλογία N/C με στρογγυλούς έως ωοειδείς πυρήνες με μιτωτικά σχήματα και εστιακή νέκρωση στις φωλιές (γ). Μυξοειδές και υαλινωμένο ινώδες στρώμα στις φωλιές (δ). (πηγή: https://doi.org/10.3353/omp.15.117)

Η κλινική πορεία και η πρόγνωση του συγκεκριμένου καρκινώματος εκτιμάται ως δυσμενέστερη σε σύγκριση με το συμβατικό, εξαιτίας της καθυστερημένης διάγνωσής του και της δυναμικής βιολογικής του συμπεριφοράς, η οποία χαρακτηρίζεται από πρόωρες τοπικές υποτροπές και απομακρυσμένες μεταστάσεις.

3.1.6.3 Cuniculatum Καρκίνωμα (Cuniculatum SCC)

Το καρκίνωμα cuniculatum είναι ένας σπάνιος, καλά διαφοροποιημένος, τοπικά διηθητικός, μη μεταστατικός τύπος πλακώδους καρκινώματος που χαρακτηρίζεται από ένα διεισδυτικό μοτίβο, κρύπτες που περιέχουν κερατίνη και ελάχιστη κυτταρολογική ατυπία. Το ουλοκυψελιδικό σύμπλεγμα της κάτω γνάθου είναι η πιο συχνή εντόπιση, ακολουθούμενο από αυτό της άνω γνάθου. Η γλώσσα, ο στοματικός βλεννογόνος και το κάτω χείλος σπάνια επηρεάζονται. Εμφανίζεται συχνότερα στην έβδομη και όγδοη δεκαετία χωρίς κάποια προτίμηση φύλου. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι άγνωστοι και δεν υπάρχει συσχέτιση με τον HPV.

Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: άλγος, οίδημα, εξέλκωση του βλεννογόνου, κινητικότητα των δοντιών και σκλήρυνση. Η παρουσία απολυμάτων ή κίτρινης κερατινώδους έκκρισης από στοματικά ή δερματικά συρίγγια μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση οστεομυελίτιδας ή αποστήματος. Τα μακροχρόνια συμπτώματα σε ορισμένα άτομα μπορεί να αντανακλούν καθυστέρηση στη διάγνωση ή/και την αργή ανάπτυξη αυτού του όγκου. Σε βλεννοπεριοστικές θέσεις, το καρκίνωμα cuniculatum παρουσιάζεται απεικονιστικά ως οστεολυτική βλάβη με ένα ασαφές καθορισμένο περίγραμμα.

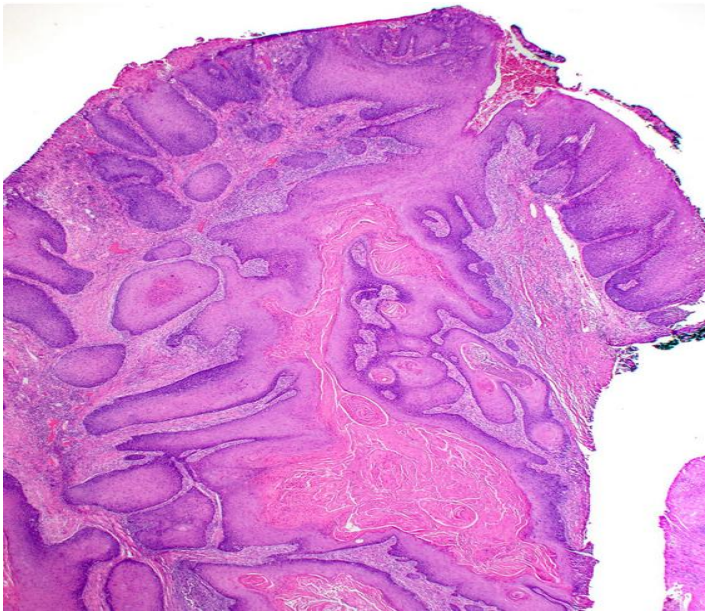
Μακροσκοπικά εμφανίζεται κυρίως ως ενδοφυτικό όγκο με λευκή έως κιτρινωπή-λευκή εμφάνιση (Εικόνα 41). Μπορεί να παρατηρηθούν διηθητικές κρύπτες γεμάτες με κερατίνη.



Εικόνα 41: Καρκίνωμα cuniculatum
(πηγή: https://www.anaisdedermatologia.org.br/en-pdf-S0365059621002282)

Ιστοπαθολογικά το καρκίνωμα cuniculatum χαρακτηρίζεται από ένα κυρίως ενδοφυτικό πρότυπο ανάπτυξης ενός λαβυρινθώδους δικτύου λαγούμιου καλά διαφοροποιημένου πλακώδους επιθηλίου που σχηματίζει διασυνδεόμενες κρύπτες γεμάτες με κερατίνη που επικοινωνούν με την επιφάνεια (Εικόνα 42). Μπορεί να υπάρχει ένα μικρό εξωφυτικό στοιχείο. Δεν υπάρχει τίποτα περισσότερο από ήπια κυτταρολογική ατυπία. Τα ενδοεπιθηλιακά και στρωματικά ουδετερόφιλα είναι άφθονα, συχνά με μικροαποστήματα κερατίνης. Τα μικροαποστήματα συχνά σχετίζονται με οστική διήθηση.

Μη αντιπροσωπευτική δειγματοληψία μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση όπως: κυστικό καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, ακροχορδώδες καρκίνωμα, οστεομυελίτιδα, οδοντογενής κερατοκύστη, ορθοκερατινοποιημένη οδοντογενής κύστη ή απόστημα. Η πρόγνωση είναι εξαιρετική μετά από πλήρη εκτομή.



Εικόνα 42: Καρκίνωμα cuniculatum: Το επιθήλιο σχηματίζει λαγούμια και έναν διηθητικό λαβύρινθο από κρύπτες γεμάτες με κερατίνη. (πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityWHOoropharynx.html)

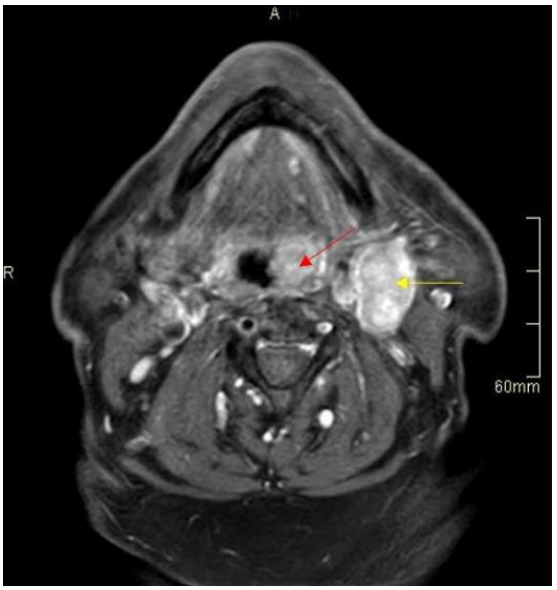
3.1.7 Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα και Ιστολογικοί υπότυποι

Ο Στοματοφάρυγγας, μια ανατομική θέση πλούσια σε λεμφοειδή ιστό που φιλοξενεί το ανατομικά μοναδικό δικτυωτό επιθήλιο των αμυγδαλικών κρυπτών, είναι μία από τις κύριες θέσεις Κεφαλής και Τραχήλου της σχετιζόμενης με ιούς καρκινογένεσης. Η συντριπτική πλειοψηφία των στοματοφαρυγγικών κακοηθειών είναι πλακώδες καρκίνωμα (Squamous Cell Carcinoma-SCC) και σχεδόν όλοι οι υπότυποι SCC εμφανίζονται εδώ.
Είναι πλέον καλά εδραιωμένο ότι ένα υψηλό ποσοστό των SCC, ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά και σε μέρη της Βόρειας Ευρώπης, αλλά και σε μικρότερο βαθμό στο μεγαλύτερο μέρος του υπόλοιπου κόσμου, προκαλούνται από τον μεταγραφικά ενεργό υψηλού κινδύνου ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Υπάρχει ομοιόμορφη συμφωνία σχετικά με το προγνωστικό όφελος της θετικής HPV κατάστασης σε αυτούς τους ασθενείς και έχουν αναπτυχθεί εντελώς ειδικά συστήματα σταδιοποίησης ICCR, UICC και AJCC για αυτούς. Αυτές οι διακρίσεις καθιστούν τον παθολογοανατόμο και τον έλεγχο p16/HPV κρίσιμους στην καθημερινή πρακτική. Για να αναγνωριστεί αυτός ο μοναδικός και εξαιρετικά σημαντικός τύπος όγκου, ενώ παράλληλα γίνεται σαφής διάκριση από το πλακώδες καρκίνωμα του στοματικού πόρου, του λάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και των παραρρινίων, η 4η έκδοση της Ταξινόμησης Όγκων Κεφαλής και Τραχήλου της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγεία δημιούργησε ένα ξεχωριστό κεφάλαιο για τον

στοματοφάρυγγα, περιλαμβάνοντας τοπογραφικά τις παρίσθμιες αμυγδαλές, τη βάση γλώσσας, τη μαλακή υπερώα, τη σταφυλή και το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα.
Σε αυτή τη έκδοση δεν περιλαμβάνονται: το ακανθώδες θήλωμα, το πλειόμορφο αδένωμα και άλλοι όγκοι των σιελογόνων αδένων, τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα και οι αιμοποιητικοί όγκοι που αναπτύσσονται στον δακτύλιο Waldeyer, τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα. Περιλαμβάνεται όμως μια νέα ενότητα για τα αμαρτώματα των αμυγδαλών, μια σπάνια αιτία όγκου των αμυγδαλών, που παρουσιάζεται ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης.

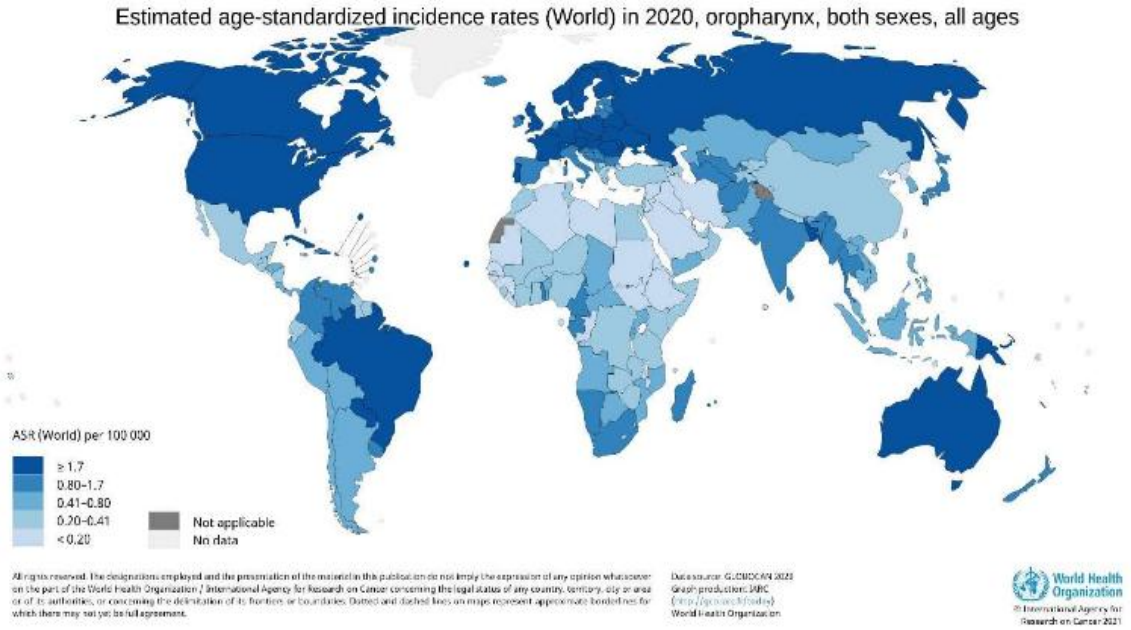
3.1.7.1 Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα σχετιζόμενο με HPV

Το στοματοφαρυγγικό πλακώδες καρκίνωμα (Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-OPSCC) που σχετίζεται με HPV προκαλείται από μεταγραφικά ενεργό HPV υψηλού κινδύνου. Εντοπίζεται συνήθως στη γλωσσική και στις παρίσθμιες αμυγδαλές στο εξειδικευμένο πλακώδες επιθήλιο που καλύπτει τις αμυγδαλικές κρύπτες.
Οι ασθενείς αναφέρουν κλινική συμπτωματολογία που σχετίζεται με τοπικές επιδράσεις του όγκου, αλλά οι περισσότεροι εμφανίζουν μικρούς πρωτοπαθείς όγκους με μετάσταση στους άνω και μέσης σφαγίτιδας αλυσίδας λεμφαδένες (επίπεδα II και III) (Εικόνα 43) (360). Η ανώδυνη τραχηλική λεμφαδενοπάθεια είναι η πιο συχνή εμφάνιση.



Εικόνα 43: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα HPV σχετιζόμενο:
MRI με σκιαγραφικό: καλά καθορισμένη εξωφυτική ενισχυόμενη βλάβη αριστερής παρίσθμιας αμυγδαλής (→) με μεταστατικό, μερικώς νεκρωτικό, λεμφαδένα επιπέδου II (→). (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης του σχετιζόμενου με HPV OPSCC έχει αυξηθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, ιδιαίτερα στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη (Εικόνα 44). Οι ασθενείς με σχετιζόμενο με HPV OPSCC είναι συνήθως άνδρες (αναλογία ανδρών προς γυναίκες 4:1), λευκοί και υψηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. Με την πάροδο του χρόνου, η επικράτηση του HPV στο OPSCC έχει αυξηθεί μεταξύ των ηλικιωμένων ενηλίκων, προκαλώντας μια ανοδική μετατόπιση της μέσης ηλικίας των ασθενών στα 55-58 έτη και γεφυρώνοντας το χάσμα ηλικίας με το ανεξάρτητο από HPV OPSCC (359,360).



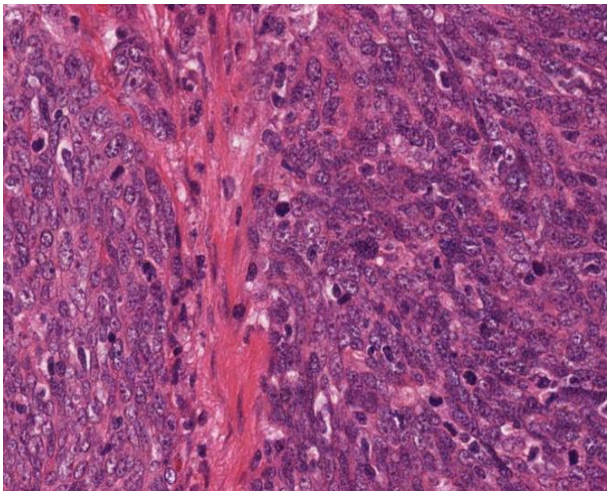
Εικόνα 44: Παγκόσμιος χάρτης IARC που δείχνει τα τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά συχνότητας εμφάνισης του σχετιζόμενο με HPV OPSCC. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Το σχετιζόμενο με HPV OPSCC προκαλείται από HPV υψηλού κινδύνου, με τον τύπο 16 να ευθύνεται για περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων. Η σεξουαλική συμπεριφορά είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου, με τον αριθμό των στοματικών συντρόφων σε όλη τη ζωή να είναι ο πιο έντονα συσχετιζόμενος παράγοντας. Τα άτομα με OPSCC που σχετίζεται με τον HPV είναι λιγότερο πιθανό να είναι καπνιστές από τους ασθενείς με OPSCC ανεξάρτητο από τον HPV. Ωστόσο, ιστορικό καπνίσματος υπάρχει στο 60 έως 75% των ασθενών και περίπου το 25% των ασθενών είναι ενεργοί καπνιστές κατά την προσέλευση (360). Το κάπνισμα σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό του HPV από το στόμα και επομένως μπορεί να παίζει ρόλο στην εξέλιξη από τη στοματική λοίμωξη HPV σε OPSCC.+

Όσον αφορά την παθογένεση, οι ογκοπρωτεΐνες Ε6 και Ε7 του HPV απενεργοποιούν την p53 και την Rb στοχεύοντάς τες για αποικοδόμηση πρωτεϊνών. Ο ρόλος άλλων ικών ογκοπρωτεϊνών όπως η Ε5 είναι λιγότερο σαφής, αλλά μπορεί να παίζουν ρόλο στη διαφυγή της ανοσοεπιτήρησης.

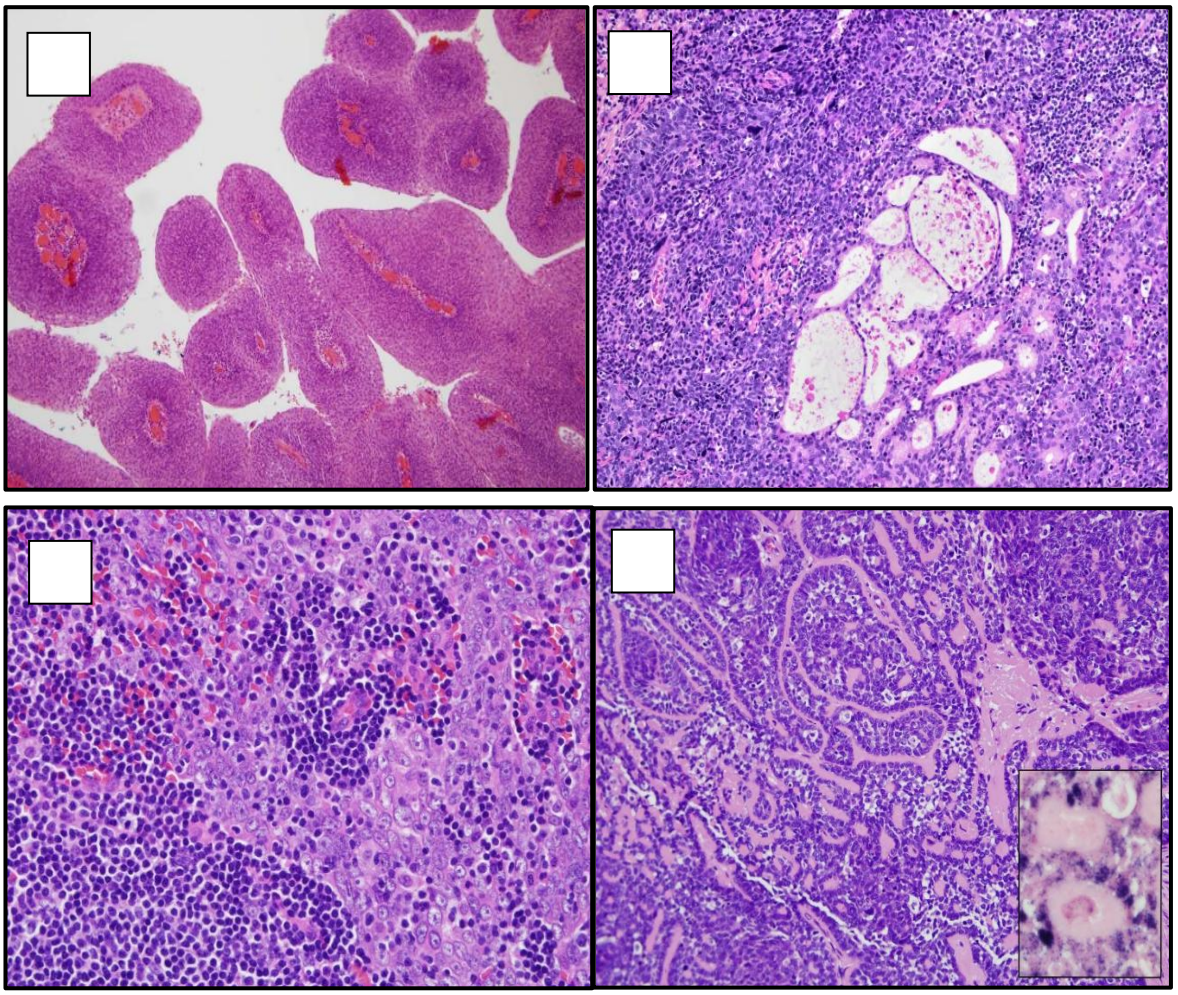
Η εμφάνιση των πρωτοπαθών όγκων είναι πολύ μεταβλητή, κυμαινόμενη από μικρούς και ανεπαίσθητους έως περιστασιακά μεγάλους και ογκώδεις. Οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες είναι συχνά μεγάλες και κυστικές.

Η ιστολογική εξέλιξη μέσω των διαδοχικών σταδίων της επιφανειακής δυσπλασίας που κορυφώνεται σε καρκίνωμα in situ και διηθητική ανάπτυξη που χαρακτηρίζουν το SCC ανεξάρτητο από τον HPV δεν είναι εμφανής για το OPSCC που σχετίζεται με τον HPV. Αντίθετα, οι όγκοι προέρχονται από τις αμυγδαλικές κρύπτες και διεισδύουν κάτω από το επιφανειακό επιθήλιο, αναπτύσσοντας ως φωλιές και λοβίδια συχνά με κεντρική νέκρωση. Η διεισδυτική ανάπτυξη μπορεί να μην προκαλέσει δεσμοπλαστική στρωματική αντίδραση και, επειδή το δικτυωτό επιθήλιο των αμυγδαλικών κρυπτών αποτελεί κακό φραγμό για την εξάπλωση, το SCC που γειτνιάζει με τον οργανωμένο λεμφοειδή ιστό μπορεί να κάνει μετάσταση παρά το γεγονός ότι ιστολογικά εμφανίζεται μόνο «in situ». Οι φωλιές του όγκου τείνουν να περιβάλλονται από ένα λεμφοειδές στρώμα που μπορεί να διαπερνά τα λοβίδια του όγκου. Στον τυπικό όγκο, τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν υψηλές πυρηνικές προς κυτταροπλασματικές αναλογίες, οβάλ προς ατρακτοειδείς πυρήνες, συγκυτιακό κυτταρόπλασμα (ασαφή κυτταρικά όρια) χωρίς μεσοκυττάριες γέφυρες και συνήθως δεν έχουν σημαντική κυτταροπλασματική κερατινοποίηση. Αυτά τα κυτταρικά χαρακτηριστικά ονομάζονται μη κερατινοποιητικό SCC (Εικόνα 45) (360).



Εικόνα 45: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα HPV σχετιζόμενο μη κερατινοποιητικό: φωλιές κυττάρων με στρογγυλούς έως ατρακτοειδείς, υπερχρωματικούς πυρήνες, με άφθονες μιτώσεις και απόπτωση. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Η ιστολογική ταξινόμηση έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει προγνωστική χρησιμότητα και δεν συνιστάται. Ορισμένοι όγκοι μπορεί να εμφανίζουν πυρηνική αναπλασία ή πολυπυρήνωση. Το μορφολογικό φάσμα του σχετιζόμενου με HPV OPSCC περιλαμβάνει επίσης υποτύπους με θηλώδη, αδενοπλακώδη, κροσσωτά, λεμφοεπιθηλιακά (αδιαφοροποίητα), σαρκοματοειδή/ατρακτοειδή κύτταρα και βασικοκυτταροειδή χαρακτηριστικά (Εικόνα 46) (359,360). Η κλινική συμπεριφορά αυτών των υπότυπων αντικατοπτρίζει αυτήν του σχετιζόμενου με HPV OPSCC με τυπική μορφολογία.

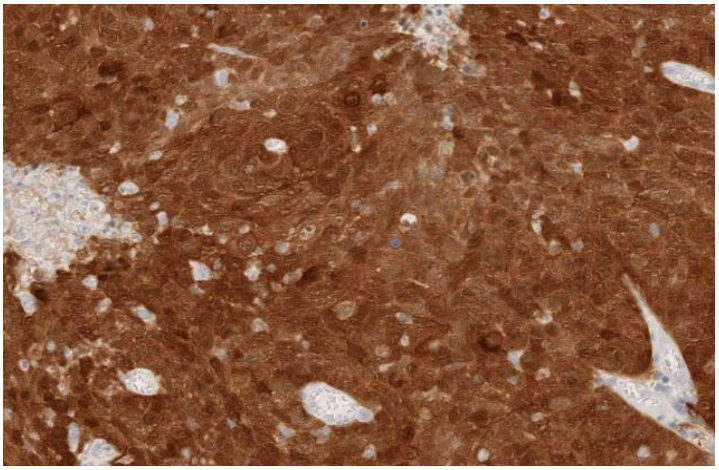


Εικόνα 46: Υπότυποι του HPV σχετιζόμενου πλακώδους καρκινώματος στοματοφάρυγγα: Α) Θηλώδες: έντονη θηλώδη επιφανειακή ανάπτυξη με θηλές επενδυμένες με μη κερατινοποιητικό επιθήλιο. Β) Αδενοπλακώδες: εμφανίζει ένα μη κερατινοποιητικό συστατικό πλακωδών κυττάρων και ένα αδενικό συστατικό. C) Λεμφοεπιθηλιακό: εμφανίζει λεμφοεπιθηλιακά χαρακτηριστικά, όπως συγκυτιακό κυτταρόπλασμα, φυσαλιδώδεις πυρήνες με εμφανή κεντρικά πυρήνια και συνοδό λεμφοπλασματοκυτταρικό διήθημα. D) Βασικοκυτταροειδές: η ανίχνευση HPV είναι απαραίτητη για τη διάκριση αυτών των όγκων από την πιο επιθετική βασικοκυτταρική παραλλαγή του HPV-ανεξάρτητου καρκινώματος πλακωδών κυττάρων. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Τα υψηλού βαθμού νευροενδοκρινικά καρκινώματα HPV σχετιζόμενα, μπορούν να εμφανιστούν στο στοματοφάρυγγα, μερικές φορές σε συνδυασμό με ένα HPV σχετιζόμενο SCC. Παρά την παρουσία HPV, τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα έχουν επιθετική κλινική συμπεριφορά που απαιτεί διάκριση από το HPV σχετιζόμενο OPSCC. Η αναγνώριση του νευροενδοκρινικού συστατικού διευκολύνεται από ανοσοϊστοχημεία που δείχνει απουσία ή μειωμένη έκφραση των πλακωδών δεικτών p63 και p40 και θετική έκφραση νευροενδοκρινών δεικτών: συναπτοφυσίνη, χρωμογρανίνη, INSM1 (360).

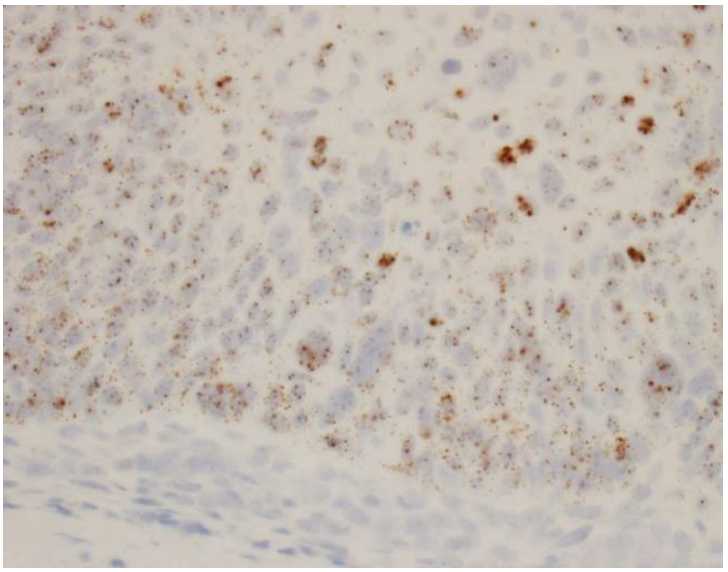
Οι κυτταρολογικές αναρροφήσεις μεταστατικών αλλοιώσεων εμφανίζονται ως αθροίσματα κυττάρων με ελάχιστο κυτταρόπλασμα και υπερχρωματικούς πυρήνες χωρίς εμφανή πυρηνίσκους. Λόγω της κυστικής εκφύλισης και πιθανώς των επιδράσεων στερέωσης στα κυτταρολογικά παρασκευάσματα, η ανοσοχρώση πρωτεΐνης p16 των κυτταρικών μπλοκ δεν είναι πάντα αξιόπιστη για τον προσδιορισμό της κατάστασης HPV του όγκου.

Η διάχυτη (πυρηνική και κυτταροπλασματική) ανοσοϊστοχημική χρώση για πρωτεΐνη p16 (Εικόνα 47) (360) που είναι μέτριας έως ισχυρής έντασης είναι ένας εξαιρετικά αξιόπιστος υποκατάστατος δείκτης για τον HPV υψηλού κινδύνου και προτείνεται ευρέως ως αυτόνομη εξέταση για τον προσδιορισμό της κατάστασης HPV πρωτοπαθών και μεταστατικών SCC στοματοφαρυγγικής προέλευσης (359).



Εικόνα 47: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα HPV σχετιζόμενο με p16 θετικό: εμφανίζει ισχυρή και διάχυτη, πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση πρωτεΐνης p16. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Οι δοκιμασίες άμεσης ανίχνευσης HPV, όπως η υβριδοποίηση RNA/DNA in situ (Εικόνα 48) (360) ή/και η PCR, μπορεί να είναι κατάλληλες, όπως όταν απαιτείται από κλινικές δοκιμές, σε γεωγραφικές περιοχές χαμηλού συνολικού κλάσματος που αποδίδεται στον HPV, όταν η ανοσοχρώση πρωτεΐνης p16 είναι αμφίβολη ή όταν υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της χρώσης πρωτεΐνης p16 και της μορφολογίας (π.χ. θετικό σε πρωτεΐνη p16 κερατινοποιητικό SCC).



Εικόνα 48: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα HPV σχετιζόμενο υψηλού κινδύνου: ο θετικός υβριδισμός RNA HPV in situ εμφανίζει διάστικτη, κοκκιώδη πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Βασικά διαγνωστικά κριτήρια του σχετιζόμενο με HPV OPSCC: SCC συνήθως μη κερατινοποιητικό, θετικό για HPV υψηλού κινδύνου, όπως προσδιορίζεται μόνο από την ανοσοϊστοχημεία του ενδεικτικού δείκτη p16 (70% πυρηνικό και κυτταροπλασματικό όριο) ή από την ανοσοϊστοχημεία πρωτεΐνης p16 συν τον ειδικό για τον HPV έλεγχο. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις: θετική για p40/p63 ανοσοϊστοχημεία και αρνητική για νευροενδοκρινικό δείκτη. Η σταδιοποίηση OPSCC βασίζεται στην κατάσταση p16/HPV (359).

Οι ασθενείς με OPSCC που σχετίζεται με τον HPV έχουν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης από εκείνους με OPSCC ανεξάρτητο από HPV. Περίπου το 20% των ασθενών υποφέρουν από υποτροπή της νόσου μετά από θεραπεία με συνολικά ποσοστά επιβίωσης 3 και 5 ετών 86% και 80% αντίστοιχα. Η ευνοϊκή πρόγνωση μπορεί να μετριαστεί από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ενεργού καπνίσματος (360).

3.1.7.2 Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV

Το OPSCC ανεξάρτητο από HPV είναι ένας τύπος OPSCC που στερείται μεταγραφικά ενεργού HPV. Είναι πιο συχνό σε αμυγδαλικές από ό,τι σε μη αμυγδαλικές θέσεις, αλλά αντιπροσωπεύει ένα πολύ μεγαλύτερο κλάσμα μη αμυγδαλικού OPSCC επειδή οι όγκοι που σχετίζονται με τον HPV κυριαρχούν στον αμυγδαλικό ιστό. Οι περισσότεροι μη

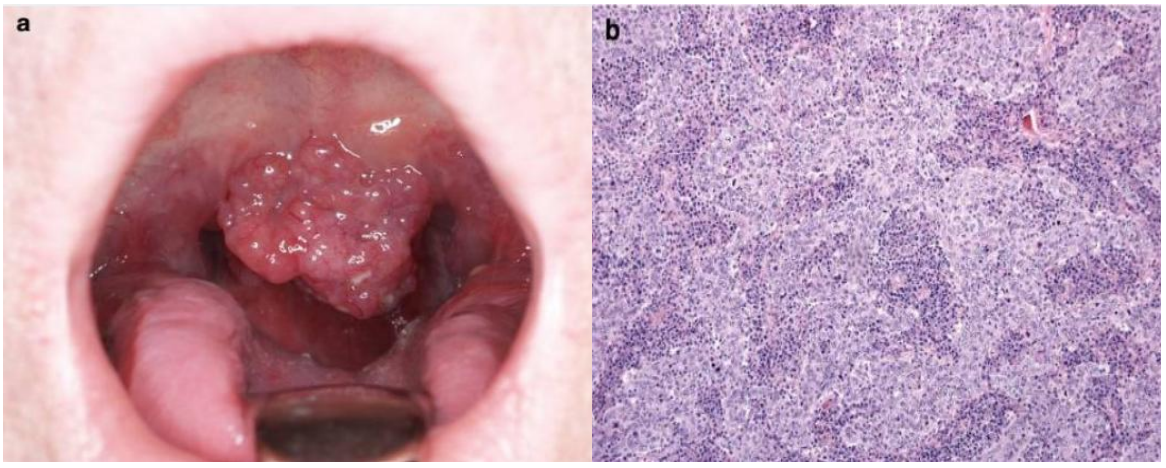
αμυγδαλικοί όγκοι βρίσκονται στη μαλακή υπερώα. Οι ασθενείς είναι ελαφρώς μεγαλύτεροι σε ηλικία και λιγότερο πιθανό να είναι άνδρες και λευκοί σε σύγκριση με τους HPV-θετικούς OPSCC (Πίνακας 8) . Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι ηλικιακές διαφορές μεταξύ του ανεξάρτητου από HPV και του σχετιζόμενου με HPV OPSCC μειώνονται. Το ανεξάρτητο από HPV OPSCC προκαλείται από έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, όπως κατανάλωση καπνού και αλκοόλ που έχουν συνεργική δράση. Από τη δράση αυτή προκύπτει συσσώρευση βλάβης του DNA στον επιφανειακό βλεννογόνο και μετάλλαξη του TP53.

Characteristics	HPV-associated	HPV-independent
Incident trends	Increasing	Decreasing
Age	Younger (~3 to 4 years)	Older
Risk factors	Number of oral sex partners +/- smoking	Smoking +/- alcohol
Stage	Small primary, large nodal metastases	Variable
Site of origin	Crypt epithelium of palatine and lingual tonsils	Surface epithelium
Precancerous lesion	Not recognized	Squamous dysplasia
Predominant morphology	Non keratinizing SCC	Keratinizing (conventional) SCC
Grading	Not applicable	Applicable
p16 immunostaining	Typically positive	Typically negative
Survival	Better overall and progression free survival	Worse overall and progression free survival

Πίνακας 8. Σύγκριση του σχετιζόμενου με τον HPV και του ανεξάρτητου από τον HPV OPSCC. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

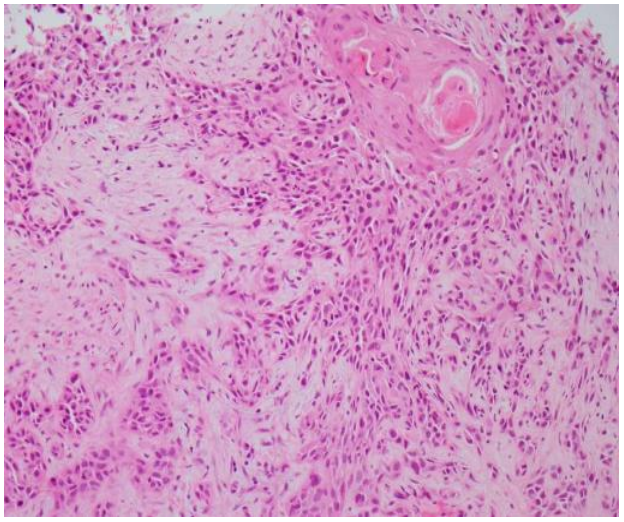
Οι πρωτοπαθείς όγκοι είναι μεγαλύτεροι (υψηλότερο στάδιο Τ) και το φορτίο της νόσου των λεμφαδένων είναι χαμηλότερο από ό,τι στο HPV-θετικό OPSCC. Η μακροσκοπική εμφάνιση ποικίλλει ανάλογα με τον μορφολογικό τύπο (Εικόνα 49). Το κοινό συμβατικό πλακώδες καρκίνωμα εμφανίζει μια ελκοϋπερπλαστική βλάβη του βλεννογόνου με μια σκληρή γκρίζο-λευκωπή διηθητική επιφάνεια. Τα ακροχορδώδη και θηλώδη πλακώδη

καρκινώματα εμφανίζουν έντονες εξωφυτικές, δακτυλόμορφες προεξοχές. Το ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα γενικά εμφανίζεται ως πολυποδοειδής βλάβη του βλεννογόνου (359).



Εικόνα 49: Καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV, λεμφοεπιθηλιακού τύπου:
a) Προεγχειρητική εικόνα του συμπαγούς όγκου που περιλαμβάνει τη μαλακή υπερώα και τη σταφυλή. b) Η ιστολογική τομή δείχνει αδιαφοροποίητα επιθηλιακά κύτταρα και λεμφοκυτταρικό στρώμα (HE, 40×). (πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3210216/figure/Fig3/)

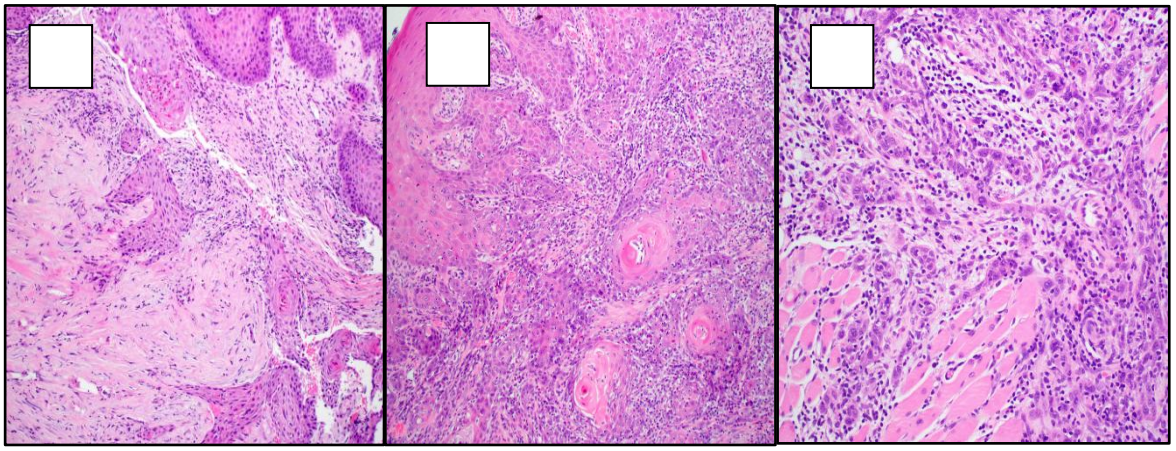
Ιστοπαθολογικά, οι περισσότεροι όγκοι εμφανίζουν κερατινοποιητική μορφολογία (Εικόνα 50) (360). Ως εκ τούτου, οι φωλιές των όγκων είναι διηθητικές και γωνιώδεις, και συχνά περιβάλλονται από εμφανή στρωματική δεσμοπλασία. Τα κύτταρα είναι πολυγωνικά με διακριτά κυτταρικά όρια. Συνήθως υπάρχει πλακώδης ωρίμανση, συμπεριλαμβανομένης της κερατινοποίησης και των μεσοκυττάριων γεφυρών.



Εικόνα 50: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV, κερατινοποιητικού τύπου: ακανόνιστες φωλιές κυττάρων με πυκνό, ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα με μαργαριτάρια κερατίνης και σχετική δεσμοπλαστική στρωματική αντίδραση. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Βασικά διαγνωστικά κριτήρια του ανεξάρτητο από HPV OPSCC: πλακώδες καρκίνωμα συνήθως κερατινοποιημένο, αρνητική HPV κατάσταση (αρνητικότητα πρωτεΐνης p16, χρησιμοποιώντας 70% πυρηνικό και κυτταροπλασματικό όριο) (359). Η σταδιοποίηση είναι η ίδια όπως και για τους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας.

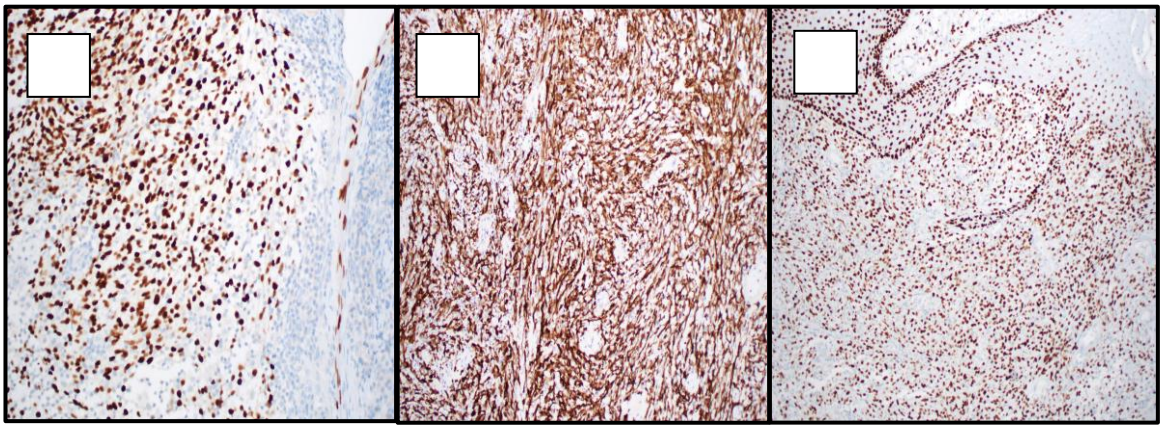
Οι όγκοι παραδοσιακά ταξινομούνται σε μέτρια ή κακώς διαφοροποιημένους με βάση την ομοιότητά τους με το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο (Εικόνα 51) (359).



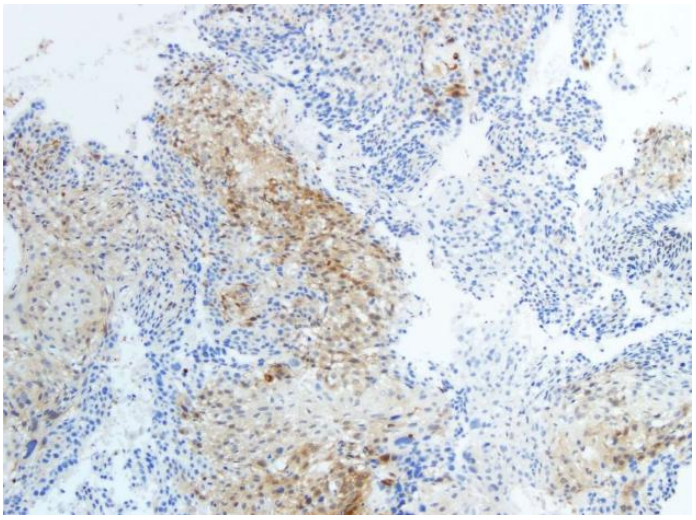
Εικόνα 51: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV: Α) Καλά διαφοροποιημένο. Β) Μέτρια διαφοροποιημένο με περιοχές σχηματισμού κερατίνης και περιοχές με έντονα διηθητικά μεμονωμένα κύτταρα. C) Κακώς διαφοροποιημένο με έντονα διηθητικά κύτταρα χωρίς σχηματισμό κερατίνης στους σκελετικούς μύες.
(πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityHPVunrelatedoropharyngeal.html)

Το καλά διαφοροποιημένο OPSCC μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από τον καλοήθη βλεννογόνο, ενώ το κακώς διαφοροποιημένο OPSCC μπορεί να απαιτεί ανοσοϊστοχημεία (p40/p63 και κυτοκερατίνη 5/6) για την επιβεβαίωση της πλακώδους επιθηλιακής προέλευσης (Εικόνα 52) (359).

Τα κυτταρολογικά επιχρίσματα τραχηλικών μεταστάσεων δείχνουν κερατινοποιημένο πλακώδες καρκίνωμα με πολυγωνικά έως ατρακτοειδή κύτταρα που εμφανίζουν γαλάζιο (χρώση Giemsa), σκούρο πράσινο εώς και πορτοκαλόχρωμα (χρώση Pap) κυτόπλασμα. Στο διαγνωστικό μοριακό έλεγχο ο μεταγραφικά ενεργός HPV απουσιάζει και η πρωτεΐνη p16 συνήθως δεν υπερεκφράζεται (Εικόνα 53) (360).



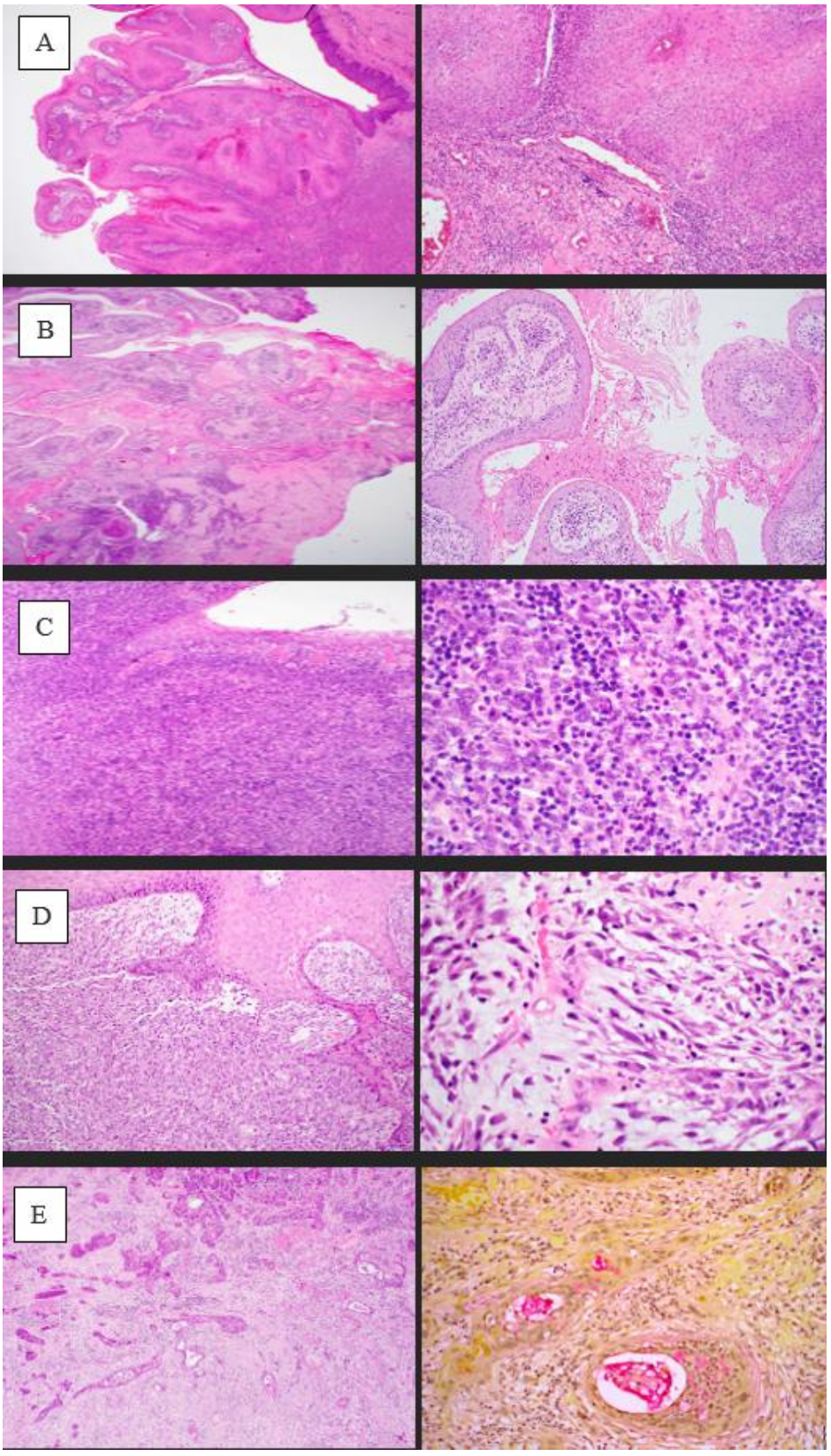
Εικόνα 52: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV: Α) Θετική πυρηνική χρώση p40 εντός των επιθηλιακών κυττάρων του λεμφοεπιθηλιακού καρκινώματος. Β) CK5/6 θετική κυτταροπλασματική χρώση των διηθητικών ατρακτοειδών κυττάρων. C) Θετική πυρηνική χρώση p40 των διηθητικών ατρακτοειδών κυττάρων του OPSCC. (πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityHPVunrelatedoropharyngeal.html)



Εικόνα 53: Πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ανεξάρτητο από HPV, κερατινοποιητικού τύπου. Η ανοσοϊστοχημεία για πρωτεΐνη p16 δείχνει αρνητικό αποτέλεσμα: σε πολύ λιγότερο από 70% των καρκινικών κυττάρων υπάρχει ανομοιογενή, μέτριας έντασης αντιδραστικότητα. (πηγή: https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html)

Άλλοι υπότυποι πλακώδους κυτταρικού καρκινώματος είναι σπάνιοι (ακροχορδονώδες, βασικοκυτταροειδές, θηλώδες, ατρακτοειδές/σαρκοματοειδές, αδενοπλακώδες, λεμφοεπιθηλιακό) (Εικόνα 54).

Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης 3 ετών και τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο είναι 55-60% και 40-45%, αντίστοιχα. Ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων και η παρουσία της εξωλεμφαδενικής επέκτασης επιβαρύνουν την πρόγνωση.



Εικόνα 54: Υπότυποι του ανεξάρτητο από HPV OPSCC: A) Ακροχορδονώδες B) Θηλώδες C) Λεμφοεπιθηλιακό D) Ατρακτοειδές/σαρκοματοειδές E) Αδενοπλακώδες καρκίνωμα (πηγή: https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityHPVunrelatedoropharyngeal.html)

3.1.8 Κλινικές εκδηλώσεις

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα σε αντίθεση με κακοήθειες από άλλες περιοχές της κεφαλής και τραχήλου, είναι εύκολα ορατός και συχνά ανευρίσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο απ' ότι θα περίμενε κανείς. Το πλακώδες στοματικό καρκίνωμα μπορεί να εμφανιστεί κλινικά με την εικόνα μιας λευκής, ερυθρής ή ερυθρόλευκης περιοχής, διάβρωσης, έλκους, ραγάδας, εξελκωμένου συνήθως όγκου, βλατίδας, εστιακής σκλήρυνσης ή εντοπισμένης περιοδοντικής βλάβης που δεν επουλώνεται (377).

Αρχικά οι παραπάνω αλλοιώσεις είναι συνήθως ασυμπτωματικές και πολλές φορές μπορεί να περάσουν και 4-8 μήνες ώσπου γίνουν αντιληπτές από τον ασθενή για να ζητήσει στη συνέχεια ιατρική βοήθεια. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ανάλογες με την εντόπιση και τη μορφολογία των βλαβών και γίνονται πιο έντονες σε προχωρημένα στάδια. Εξαίρεση αποτελούν τα εν μέρει καρκινώματα της γλώσσας και τα καρκινώματα της μαλακής υπερώας που πονούν πρώιμα (378).

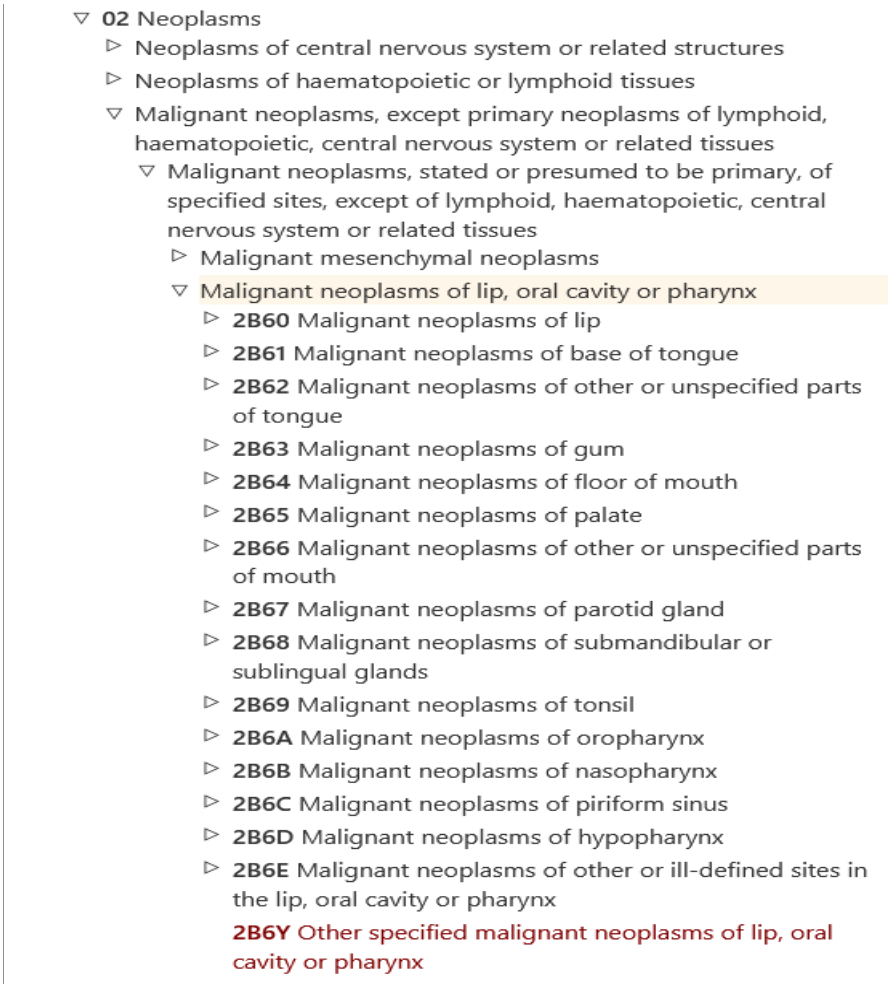
Η συνήθης συμπτωματολογία περιλαμβάνει δυσκολία στην κατάποση και την ομιλία, ανεξήγητος πόνος στη στοματική κοιλότητα, οδυνοφαγία, δυσφαγία, δυσκαταποσία, δυσαρθρία, ανεξήγητη απώλεια οδόντων, περιορισμένη κινητικότητα των ευκίνητων ανατομικών δομών του στόματος, τρισμός, αντανακλαστική ωταλγία. Σε βαριές περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει αιμορραγία, αναιμία, απώλεια βάρους και καχεξία (370). Η συχνότητα εμφάνισης λεμφαδενικής μετάστασης στον τράχηλο υπερβαίνει το 50% για τον σχετιζόμενο με HPV ιδίως πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα και συχνά αποτελεί το πρώτο κλινικό σημείο εμφάνισης της νόσου. Αυτή αφορά κυρίως τις ομάδες της σφαγιτιδικής αλύσου (II-IV) αλλά και τους οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες.

Ο όγκος μπορεί να εμφανιστεί με εξωφυτική ή ενδοφυτική μορφή. Στην εξωφυτική μορφή ο όγκος έχει ανώμαλη, θηλώδη, μυρμηκιώδη ή ακροχορδονώδη επιφάνεια και χρώμα που μπορεί να ποικίλει από φυσιολογικό σε ερυθρό και λευκό, ανάλογα με την αγγείωση του όγκου και το πάχος της κερατίνης. Η επιφάνεια του όγκου είναι συχνά εξελκωμένη αλλά και νεκρωμένη καθώς τα επιφανειακά κύτταρα με την γρήγορη αύξηση του καρκίνου απομακρύνονται από τα αγγεία και δεν μπορούν να τραφούν με αποτέλεσμα να νεκρώνονται (373,377). Κατά τη ψηλάφηση ο όγκος παρουσιάζει σκληρία. Η ενδοφυτική είναι η μορφή που εμφανίζεται συχνότερα (60% των περιπτώσεων). Χαρακτηρίζεται από

μια έλκωση με ακανόνιστο σχήμα που καλύπτεται από εφελκίδα ή επίχρισμα που αφήνει αιματηρή επιφάνεια όταν αποσπαστεί. Ο πυθμένας του όγκου καταλαμβάνεται από σαρκία που αιμορραγούν εύκολα, η βάση του εμφανίζει σκληρία κατά την ψηλάφηση και τα χείλη είναι ανώμαλα, σκληρά και επηρμένα.

3.1.9 Ταξινόμηση ICD-11 για όγκους στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα

Τα καρκινώματα της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα, σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Νόσων για τον Καρκίνο (International Classification of Diseases, 11th edition, ICD-11), στην ενότητα «Κακοήθη νεοπλάσματα της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα» (2B6) ταξινομούνται ανάλογα με την εντόπισή τους στους κωδικούς που φαίνονται στον Πίνακα 9 (382). Οι κατηγορίες αυτές έχουν ορισμένα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά.



Πίνακας 9. Σύστημα κωδικοποίησης ICD-11 για τα κακοήθη νεοπλάσματα της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα. (πηγή: https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en#794095161)

Καρκίνος χειλέων

Είναι ο συχνότερος καρκίνος της στοματικής κοιλότητας (25-30% των περιπτώσεων). Το ποσοστό αυτό επηρεάζεται από τις κλιματολογικές συνθήκες, από τη γεωγραφική περιοχή και από τις συνήθειες του κάθε λαού. Εμφανίζεται συχνότερα σε άνδρες ηλικίας 50-70 ετών. Σε πολύ μεγάλο ποσοστό (90%) εντοπίζεται στο κάτω χείλος και ιδίως στις πλάγιες επιφάνειες του ερυθρού κρασπέδου (377). Σημαντικοί παθογενετικοί παράγοντες θεωρούνται η ηλιακή ακτινοβολία, τα επαγγέλματα όπως γεωργοί, ψαράδες, εργάτες στην ύπαιθρο, η φυλή (λευκοί ξανθοί άνθρωποι με γαλανά μάτια και ανοιχτό δέρμα), το κάπνισμα ιδίως πίπας, η ύπαρξη προκαρκινικών αλλοιώσεων όπως η ακτινική χειλίτιδα και η λευκοπλακία. Λόγω της θέσης του διαγιγνώσκεται εύκολα και γρήγορα ως συνήθως εξωφυτική βλάβη που με την πάροδο του χρόνου ελκώνεται στο κέντρο και καλύπτεται από εφελκίδα (Εικόνα 55). Η εξέλιξη του καρκίνου του χείλους είναι σχετικά αργή. Ο όγκος δίνει μεταστάσεις στα τελευταία του στάδια, μετά από 1,5 έτος, αρχικά στους σύστοιχους υπογενείδιους και υπογνάθιους λεμφαδένες και στη συνέχεια αμφοτερόπλευρα (53). Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται 83-99%. Τα καρκινώματα του άνω χείλους αν και πιο σπάνια, αναπτύσσονται ταχύτερα και δίνουν πρώιμα μεταστάσεις σε προωτιαίους και υπογνάθιους λεμφαδένες σε ποσοστό 48-50%, έχοντας έτι μέτρια πρόγνωση (378).



Εικόνα 55: Τυπική εικόνα μεγάλου εξωφυτικού πλακώδους καρκινώματος του κάτω χείλους. (πηγή: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-91920-7_35/figures/4)

Καρκίνος της στοματικής γλώσσας

Είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος της στοματικής κοιλότητας (20-25%). Εντοπίζεται κυρίως στα πλάγια χείλη του μέσου και οπίσθιου τριτημορίου της γλώσσας και προσβάλλει συχνότερα άντρες ηλικίας 50-80 ετών. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξή του είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, οι

προκαρκινικές βλάβες και καταστάσεις όπως: λευκοπλακία, ερυθροπλακία, συφιλιδική γλωσσίτιδα, σύνδρομο Plummer-Vinson, η ανοσοκαταστολή, η κακή υγιεινή του στόματος και οι χρόνιοι ερεθιστικοί και τραυματικοί παράγοντες. Τα αρχικά συμπτώματα είναι αβληχρά, στη συνέχεια όμως καθώς ο όγκος διηθεί σε βάθος τους ιστούς προκαλεί πόνο, αίσθημα καύσου, δυσφαγία, δυσαρθρία, υποκινησία ή καθήλωση της γλώσσας, μειωμένη αισθητικότητα, δυσκαταποσία και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Σε ποσοστό 60% ο καρκίνος της γλώσσας εκδηλώνεται ως ενδοφυτική βλάβη που διηθεί το μυϊκό υπόστρωμα (Εικόνα 56) (383). Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί ως θηλωματώδης αλλοίωση που με την πάροδο του χρόνου ελκώνεται. Ως λευκές ή ερυθρόλευκες πλάκες στη γλώσσα μπορεί να εκδηλωθεί το in situ ή το διηθητικό καρκίνωμα (51). Το καρκίνωμα της στοματικής γλώσσας μπορεί να δώσει ακόμη και στα αρχικά στάδια του, σε ποσοστό εώς και 50%, μεταστάσεις στους επιχώριους τραχηλικούς λεμφαδένες και σπάνια μπορεί να δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις στους πνεύμονες και στο ήπαρ. Η πρόγνωση των καρκινωμάτων του προσθίου τριτημορίου της γλώσσας είναι καλύτερη από αυτή του οπισθίου τριτημορίου και της βάσης γλώσσας. Τα ποσοστά της πενταετής επιβίωσης για τα στάδια I και II κυμαίνονται από 60-75%, ενώ για τα στάδια III και IV από 25-40% (53).



Εικόνα 56: Πλακώδες καρκίνωμα στο αριστερό πλάγιο χείλος της γλώσσας.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322%2Fcaac.21293)

Καρκίνος εδάφους στόματος

Είναι ο τρίτος κατά σειρά συχνότερος καρκίνος της στοματικής κοιλότητας. Προσβάλλει συνήθως άτομα μεγάλης ηλικίας και συχνότερα άνδρες που έχουν κακή υγιεινή του στόματος, εμφανίζουν προκαρκινικές βλάβες όπως λευκοπλακία και ερυθροπλακία και

κάνουν κατάχρηση αλκοόλ. Οι μικρές βλάβες είναι συνήθως ασυμπτωματικές και έχουν τη μορφή ανώδυνου έλκους. Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν ερεθισμό ή δυσφορία στην περιοχή του όγκου. Στα προχωρημένα στάδια του όγκου εμφανίζονται και αισθητικές διαταραχές λόγω προσβολής του υπογενείδιου και γλωσσικού νεύρου, περιορισμός της κινητικότητας της γλώσσας, σιελόρροια. Σιελόσταση και διόγκωση των υπογνάθιων αδένων παρατηρείται σε προσβολή ή απόφραξη των πόρων τους. Το καρκίνωμα εντοπίζεται συνήθως στο πρόσθιο τμήμα του εδάφους, εκατέρωθεν του χαλινού της γλώσσας (Εικόνα 57) (383). Δίνει σχετικά γρήγορα μεταστάσεις στους υπογνάθιους λεμφαδένες και κυρίως αμφοτερόπλευρα σε ποσοστό 46% (51,378). Το καρκίνωμα εδάφους στόματος είναι το συχνότερο ενδοστοματικό καρκίνωμα σχετιζόμενο με την ανάπτυξη δεύτερου πρωτοπαθούς όγκου στην περιοχή του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος. Η πενταετής επιβίωση εξαρτάται από το στάδιο του καρκίνου: 64-80% για το στάδιο I, 61-84% για το στάδιο II, 28-68% για το στάδιο III και 6-36% για το στάδιο IV (53).



Εικόνα 57: Πλακώδες καρκίνωμα εδάφους στόματος και φατνιακού βλεννογόνου της κάτω γνάθου. (πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322%2Fcaac.21293)

Καρκίνος του οπισθογόμφιου τριγώνου

Οι βλάβες εντοπισμένες αποκλειστικά στο οπισθογόμφιο τρίγωνο είναι ασυνήθεις (Εικόνα 58) (383). Όταν όμως εμφανίζονται, λόγω της παρουσίας ενός πολύ λεπτού βλεννογονικού στρώματος πάνω στο περιόστεο του σκέλους της κάτω γνάθου, προσβάλλουν σχετικά πρόωρα την κάτω γνάθο και το κάτω γναθικό νεύρο. Κατά τη διάγνωση της νόσου ανευρίσκονται ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις σε ποσοστό 10-20% κυρίως στην άνω

σφαγιτιδική άλυσο (ομάδα ΙΙ). Η πενταετής επιβίωση βρίσκεται στο 87% για τα στάδια Ι-ΙΙΙ και 62% για το στάδιο IV (378).



Εικόνα 58: Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα του οπισθογόμφιου τριγώνου και της μαλακής υπερώας. (πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322%2Fcaac.21293)

Καρκίνος των φατνιακών ακρολοφιών και ούλων

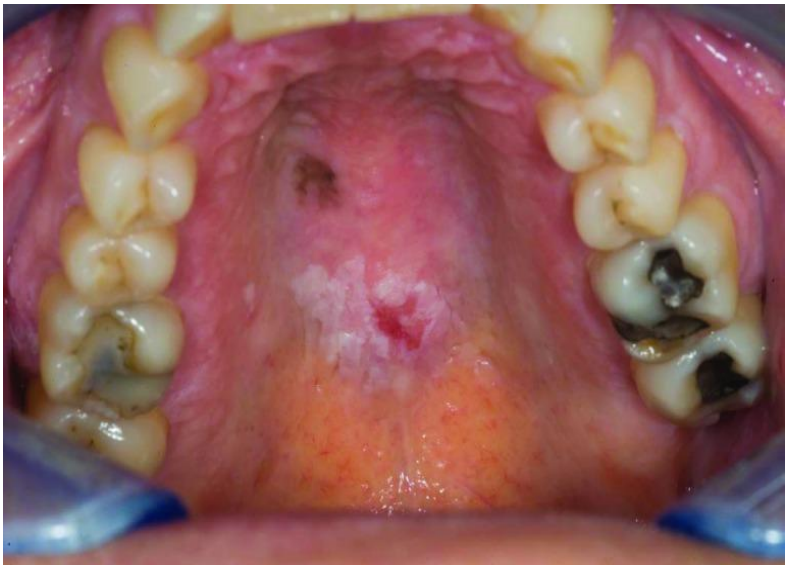
Αναπτύσσεται συνήθως στην κάτω γνάθο σε ποσοστό 10% και στην άνω γνάθο σε ποσοστό 5% των ενδοστοματικών καρκίνων. Στους παθογενετικούς παράγοντες ανάπτυξης αυτών των καρκινωμάτων συμπεριλαμβάνονται: το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η άφθονη τρυγία, η λευκοπλακία και οι χρόνιοι ερεθιστικοί παράγοντες. Κλινικά το καρκίνωμα εκδηλώνεται με τη μορφή ανώδυνου έλκους ή όγκου συνήθως στην περιοχή των γομφίων της κάτω γνάθου (Εικόνα 59) (383). Μπορεί όμως ο όγκος να μιμείται καλοήθης αντιδραστική υπερπλασία. Επίσης, πολλές φορές το καρκίνωμα μπορεί να πρωτοεμφανιστεί μετά από εξαγωγή κάποιου οδόντα παρουσιάζοντας μη επούλωση του τραύματος ή εμφάνιση έλκους ή θηλωματώδους όγκου. Το καρκίνωμα των γνάθων αναπτύσσεται σχετικά γρήγορα προσβάλλοντας το υποκείμενο φατνιακό οστό. Το 40% των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου παρουσιάζει οστική διήθηση. Η διήθηση αυτή μπορεί να επεκταθεί στην άνω γνάθο στο ιγμόρειο άντρο, στη ρινική κοιλότητα, στην υπερώα και στην κάτω γνάθο μπορεί να επεκταθεί προς την γλωσσοφατνιακή και ουλοχειλική αύλακα και το έδαφος του στόματος (377,378). Εμφανείς και αποκεκριμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις παρουσιάζονται σε ποσοστό 25-30% και 15% αντίστοιχα. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται σε 49-54% (51).



Εικόνα 59: Πλακώδες καρκίνωμα στα κάτω ούλα.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322%2Fcaac.21293)

Καρκίνος της σκληράς υπερώας

Πρόκειται για σπάνιο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας που μόνο στο 50% των περιπτώσεων είναι πλακώδους τύπου. Στο υπόλοιπο μισό μπορεί να προέρχεται από όγκους των ελασσόνων σιελογόνων αδένων. Εκδηλώνεται συνήθως ως ελκωτική βλάβη (Εικόνα 60) (383). Μέσω του τομικού τρήματος μπροστά και των μείζονων και ελάσσονων υπερώιων τρημάτων πίσω μπορεί να εισέλθει στη ρινική κοιλότητα. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ανέρχονται στο 44-75% (51,378).



Εικόνα 60: In situ όσο και διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα στη σκληρά υπερώα.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622148/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0)

Καρκίνος του παρειακού βλεννογόνου

Ο καρκίνος του παρειακού βλεννογόνου σχετίζεται με την παρουσία προϋπάρχουσας λευκοπλακίας, με την μάσηση καπνού ή άλλων ερεθιστικών ουσιών, με το κάπνισμα, το αλκοόλ, με τη δράση χρόνιων ερεθισμών από οξύαιχμα δόντια ή κακότεχνες προσθετικές εργασίες. Κλινικά μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή λευκής πλάκας (Εικόνα 61) (383), ελκωτικής η εξωφυτικής βλάβης, στην περιοχή του βλεννογόνου που είναι έναντι των κάτω γομφίων. Λόγω της παρουσίας του παρειακού λίπους και μυός η τοπική διασπορά είναι σχετικά εύκολη. Πόνος, τρισμός και σπάνια παράλυση του προσωπικού νεύρου είναι από τα αρχικά συμπτώματα. Σε προχωρημένη νόσο προσβάλλονται η κάτω γνάθος, η σκληρά υπερώα, το δέρμα και οι πτερυγοειδείς μύες επιβαρύνοντας έτσι την χειρουργική αποκατάσταση των ελλειμμάτων και τη πρόγνωση. Οι μισοί ασθενείς κατά τη διάγνωση εμφανίζουν προχωρημένη νόσο με μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες. Τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής φθάνουν τα 30-80% μέσα σε 18 μήνες από την οριστική αντιμετώπιση και 73% είναι το ποσοστό της πενταετής επιβίωσης (384). Το καρκίνωμα του παρειακού βλεννογόνου μπορεί να συνυπάρχει σε ποσοστό 29-37% με άλλα δεύτερα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος, του θυρεοειδή και του στομάχου (385).



Εικόνα 61: Πρώιμο διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα του παρειακού βλεννογόνου.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322%2Fcaac.21293)

Καρκίνος της μαλθακής υπερώας

Αποτελεί το 2% όλων των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Σε σχέση με τις άλλες περιοχές του στοματοφάρυγγα γίνεται ευκολότερα αντιληπτός κατά την κλινική εξέταση γίνεται πρωιμότερα επώδυνο, δίνει πιο γρήγορα μεταστάσεις απ' ότι το καρκίνωμα της

σκληράς υπερώας σε ποσοστό 37-42% (51). Ακόμη και οι πολύ μικρού μεγέθους βλάβες έχουν τάση ανάπτυξης τοπικών μεταστάσεων κυρίως στους άνω σφαγιτιδικούς λεμφαδένες. Μπορεί να εμφανιστεί ως περιοχή λευκοπλακίας ή ερυθροπλακίας ή ως επηρμένη βλάβη και να επεκταθεί κατά συνέχεια ιστού προς τις παρίσθμιες αμυγδαλές και καμάρες (Εικόνα 62) (383), τον ρινοφάρυγγα ή τη σκληρά υπερώα. Η πενταετής επιβίωση εξαρτάται από το στάδιο και κυμαίνεται στο 70-80% για τα στάδια I και II, 64% για το στάδιο III και 20-40% για το στάδιο IV (378).

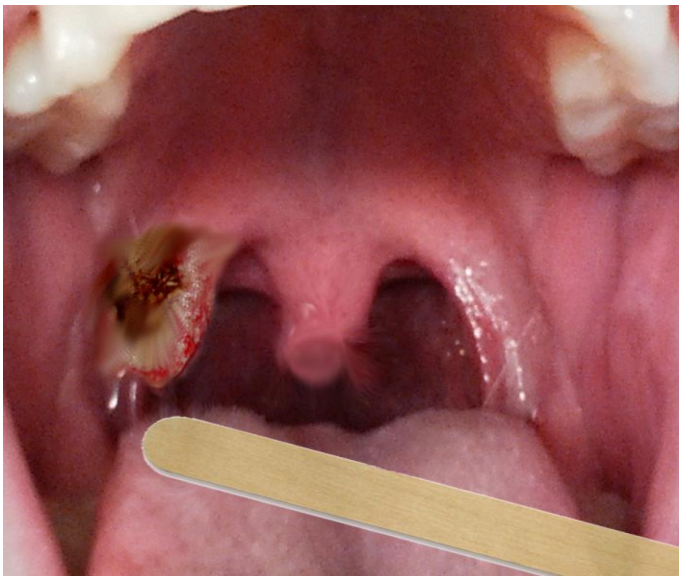


Εικόνα 62: Πλακώδες καρκίνωμα σχετιζόμενο με HPV λοίμωξη ως διάχυτη ερυθροπλακία της αριστερής μαλθακής υπερώας και της αμυγδαλής.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322%2Fcaac.21293)

Καρκίνος παρίσθμιων αμυγδαλών και καμάρων

Είναι ο συχνότερος καρκίνος στην περιοχή του στοματοφάρυγγα αντιπροσωπεύοντας το 23,1% όλων των κακοηθειών σε αυτήν την ανατομική περιοχή, με συνολικό ποσοστό επίπτωσης 8,4 περιστατικών ανά 100.000. Το ποσοστό των καρκίνων των αμυγδαλών και του στοματοφαρυγγικού καρκίνου έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία 40 χρόνια (357). Αυτή η σημαντική αύξηση έχει αποδοθεί στην «ιογενή επιδημία» του HPV, με τις δυτικές χώρες να παρατηρούν αύξηση στο ποσοστό των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV από 42,5% πριν από το 2000 σε 72,2% μετά το 2005 (383,386). Στα αρχικά στάδια είναι ασυμπτωματικός ενώ αργότερα εμφανίζει ασαφή συμπτώματα όπως δυσφαγία, οδυνοφαγία, τρισμό, αντανακλαστική ωταλγία και τραχηλική διόγκωση. Ο καρκίνος των παρίσθμιων αμυγδαλών και καμάρων επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού σε παρακείμενες περιοχές όπως: μαλθακή υπερώα, βάση γλώσσας, οπισθογόμφιο τρίγωνο, κάτω γνάθο, πτερυγοειδείς μυς. Παρουσιάζει λεμφαδενική διασπορά σε ποσοστό 65-76% κυρίως στους

λεμφαδένες των ομάδων II-IV της σφαγιτιδικής αλύσου και στους οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες. Το ποσοστό της αμφοτερόπλευρης λεμφαδενικής μετάστασης φτάνει στο 22%. Η πενταετής επιβίωση είναι 80% για τα στάδια I και II, 50% και 20-50% αντίστοιχα για τα στάδια III και IV (386).



Εικόνα 63: Καρκίνος της παρίσθμιας αμυγδαλής.
(πηγή: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537238/figure/article-30251.image.f1/?report=objectonly)

Καρκίνος της βάσης της γλώσσας

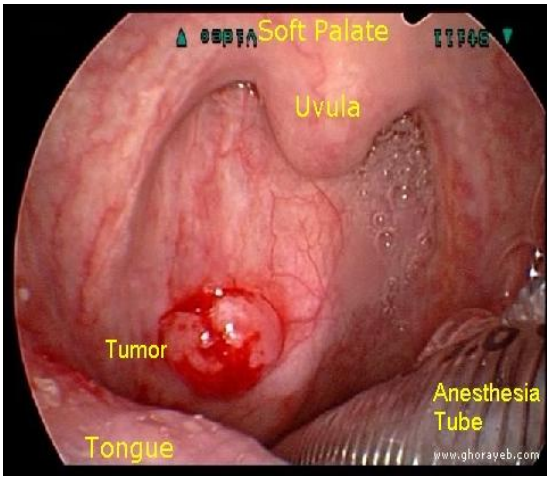
Ο καρκίνος της βάσης της γλώσσας είναι σπανιότερος αλλά και επιθετικότερος από το καρκίνωμα της στοματικής γλώσσας. Τα νεοπλάσματα της ανατομικής αυτής περιοχής είναι δύσκολα ορατά κατά την κλινική εξέταση με αποτέλεσμα να γίνουν αντιληπτά σε προχωρημένο στάδιο. Για την πιο έγκαιρη και καλύτερη διάγνωση των καρκινωμάτων αυτών θεωρείται απαραίτητη η ψηλάφηση της βάσης γλώσσας. Τα συχνότερα και πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα των όγκων αυτών είναι η αντανακλαστική ωταλγία, η οδυνοφαγία και ο τρισμός. Επεκτείνονται σε παρακείμενες περιοχές, όπως στην παρίσθμια αμυγδαλή, μαλθακή υπερώα, υποφάρυγγα, λάρυγγα. Λόγω της πλούσιας λεμφικής παροχέτευσης της περιοχής αυτής, το ποσοστό των λεμφαδενικών μεταστάσεων κυρίως στους λεμφαδένες των ομάδων II-IV της σφαγιτιδικής αλύσου, είναι πολύ υψηλό φθάνοντας το 60% των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου. Το ποσοστό των αμφοτερόπλευρων λεμφαδενικών μεταστάσεων ανέρχεται στο 20%. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται από 855 για τα στάδια I και II , στο 20-50% για τα στάδια III και IV.



Εικόνα 64: Καρκίνος της παρίσθμιας αμυγδαλής.
(πηγή: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537238/figure/article-30251.image.f1/?report=objectonly)

Οπίσθιο και πλάγιο φαρυγγικό τοίχωμα

Η πλειονότητα των κακοηθειών που αφορούν το οπίσθιο και πλάγιο φαρυγγικό τοίχωμα οφείλεται σε επέκταση πρωτοπαθών αλλοιώσεων δομών, όπως της παρίσθμιας αμυγδαλής, της βάσης της γλώσσας, του υποφάρυγγα ή λάρυγγα (387). Σε ορισμένες ελάχιστες όμως περιπτώσεις, υπάρχουν μεμονωμένες κακοήθειες του φαρυγγικού τοιχώματος χωρίς άμεση εμπλοκή των παρακείμενων δομών (388). Η πλειονότητα των κακοηθειών του οπίσθιου και πλάγιου φαρυγγικού τοιχώματος είναι επιδερμοειδείς καρκινώματα, αλλά συναντώνται επίσης λεμφώματα, μικροί όγκοι σιελογόνων αδένων και άλλα αδενοκαρκινώματα (387). Επειδή ο βλεννογόνος αυτής της περιοχής είναι ενδοδερμικό παράγωγο, συναντώνται εδώ καρκινώματα λιγότερο καλά διαφοροποιημένου τύπου από αυτά που βρίσκονται στη στοματική κοιλότητα αλλά κάπως καλύτερα διαφοροποιημένα από αυτά της αμυγδαλής. Οι βλάβες είναι συχνά πολυκεντρικές και παρουσιάζουν σαφή τάση να εξαπλώνονται κάθετα στο υποβλεννογόνιο επίπεδο. Οι πρώτες μεταστάσεις στους λεμφαδένες είναι συνήθως στους οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες. Στα αρχικά στάδια οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Το 60% των ασθενών παρουσιάζουν νόσο σταδίου III ή IV με κακή λειτουργική κατάσταση κατά την προσέλευση. Σε όλες τις κακοήθειες αυτές, με εξαίρεση τις μικρότερες, είναι δύσκολο να επιτευχθεί επαρκής έκθεση για χειρουργική εκτομή. Το ποσοστό επιβίωσης ανέρχεται στο 36,4% για τις μεμονωμένες αλλοιώσεις του φαρυγγικού τοιχώματος. Το ποσοστό όμως επιβίωσης για τους όγκους που αντιμετωπίζονται με οριστική χειρουργική εκτομή μπορεί να φθάσει το 62,5% (383,387).



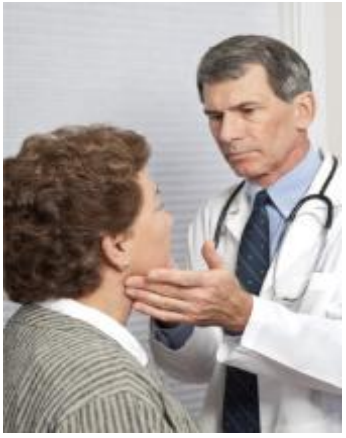
Εικόνα 65: Καρκίνος του οπισθίου φαρυγγικού τοιχώματος.
(πηγή: https://step2.medbullets.com/oncology/120411/oropharyngeal-cancer)

3.1.10 Διαγνωστική προσέγγιση καρκίνου στοματικής κοιλότητας & στοματοφάρυγγα

3.1.10.1 Κλινική εξέταση και Ενδοσκόπηση

Η αρχική προσέγγιση του ασθενούς περιλαμβάνει τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και τη διενέργεια πλήρης κλινικής εξέτασης. Τα σημεία και τα συμπτώματα είναι συχνά αβληχρά και είναι συνεπώς εύκολο να μην γίνουν αμέσως αντιληπτά τόσο από τον ασθενή όσο και από τον εξεταστή, ενώ ο πρώιμος καρκίνος είναι συχνά ασυμπτωματικός. Για το λόγο αυτό ζητείτε από τους ασθενείς αναλυτική περιγραφή των συμπτωμάτων τους, της χρονικής στιγμής που εμφανίστηκαν, της διάρκειάς τους, της ύπαρξης ή όχι συννοσηροτήτων και της ύπαρξης ή όχι θετικού ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού για καρκίνο ή για λοίμωξη με τον ιό HPV.

Η ενδελεχής κλινική εξέταση της περιοχής Κεφαλής και Τραχήλου περιλαμβάνει όχι μόνο την επισκόπηση αλλά και την ψηλάφηση της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα με παράλληλη αξιολόγηση της οδοντοφυΐας με ή/και αφαίρεση των τεχνητών οδοντοστοιχιών όπου αυτές υπάρχουν. Η προσεκτική ψηλάφηση του τραχήλου (Εικόνα 66) για λεμφαδενικές διογκώσεις είναι κεφαλαιώδους σημασίας και η χαρτογράφηση των ευρημάτων σε διαγράμματα πολύ χρήσιμη για την περαιτέρω παρακολούθηση του ασθενούς. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης καθοδηγούν τις περαιτέρω διαγνωστικές διαδικασίες.



Εικόνα 66: Η ψηλάφηση τραχήλου ως κεφαλαιώδους σημασίας μέρος της ΩΡΛ κλινικής εξέτασης. (πηγή: Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου: Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της ESMO)

Η ενδοσκόπηση με τη χρήση εύκαμπτου ή/και άκαμπτου ενδοσκοπίου θεωρείται απαραίτητη για την διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας γιατί μέσω αυτής προσδιορίζεται η θέση και η επέκταση του όγκου, αξιολογείται η λειτουργία των κρανιακών νεύρων αλλά επίσης ενδοσκοπούνται και εκτιμώνται οι παρακείμενες ανατομικές περιοχές όπως ο ρινοφάρυγγας, ο υποφάρυγγας και ο λάρυγγας που δεν μπορούν να επισκοπηθούν άμεσα.

3.1.10.2 Απεικονιστικός έλεγχος

Η κλινική διάγνωση των όγκων της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφαρυγγικού συστήματος είναι συνήθως απλή. Η ενδοσκόπηση και η κλινική εξέταση είναι οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των μαζών στο στοματοφάρυγγα και την στοματική κοιλότητα. Η βιοψία και η ιστολογική εξέταση είναι αυτές που θα θέτουν την τελική διάγνωση μιας ύποπτης για κακοήθεια αλλοίωσης ή μάζας. Ωστόσο, η βαθιά επέκταση των όγκων θα πρέπει να αξιολογείται με διατομική απεικόνιση. Η διατομική απεικόνιση χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση και καθιστά ορατή την παθολογία κάτω από τον βλεννογόνο. Βοηθά επίσης στην εκτίμηση του μεγέθους, του πάχους και του βάθους του όγκου, ανιχνεύει οστική ή περινευρική διήθηση, αποκλείει την παρουσία δεύτερου πρωτοπαθούς όγκου και χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό θεραπείας και την παρακολούθηση τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία. Ο απεικονιστικός έλεγχος με Αξονική (Computed Tomography-CT) και Μαγνητική (Magnetic Resonance Imaging-MRI) Τομογραφία προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την πιθανή διήθηση

παράπλευρων ανατομικών δομών και για τις επιχώριες ή απομακρυσμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις. Νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography/Computed Tomography-PET/CT) και η υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη βιοψία με λεπτή βελόνα (Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Cytology-USgFNAC), έχουν προστεθεί στη διαγνωστική φαρέτρα.

3.1.10.2.1 Απεικονιστικές μέθοδοι

Αξονική τομογραφία

Η CT είναι η βασική μέθοδος για την απεικόνιση των περισσότερων πρωτοπαθών νεοπλασμάτων στην κεφαλή και τον τράχηλο, ιδιαίτερα εκείνων που προέρχονται από υπο-υοειδείς δομές του τραχήλου. Είναι γρήγορη, ευρέως διαθέσιμη και καλά εδραιωμένη. Παρέχει υψηλή χωρική ανάλυση, αλλά επιτρέπει μια σχετικά περιορισμένη ανάλυση αντίθεσης μαλακών ιστών σε σύγκριση με την MRI. Ενώ αυτός ο περιορισμός μπορεί να οδηγήσει σε δύσκολη διάκριση μεταξύ αγγειωμένου ουλώδους ιστού από έναν υποτροπιάζοντα όγκο, είναι επαρκής για την αξιολόγηση της παρουσίας μετάστασης στο θώρακα και την κοιλιά. Η σύγχρονη τεχνολογία CT πολλαπλών ανιχνευτών επιτρέπει τη γρήγορη λήψη εικόνων χωρίς σχετικά τεχνουργήματα κίνησης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό μετά από χειρουργική επέμβαση ή/και RT, καθώς οι ασθενείς με HNC μπορεί να έχουν δυσκολίες στην αναπνοή και την κατάποση εκκρίσεων, ιδιαίτερα όταν είναι ξαπλωμένοι σε οριζόντια θέση (389). Μια απλή CT μπορεί να είναι επαρκής (κλείδες προς διάφραγμα) κατά την παρακολούθηση νεοπλασμάτων με αυξημένο κίνδυνο μετάστασης στους πνεύμονες ή με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σύγχρονου/μετασύγχρονου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Αντίθετα, η χορήγηση σκιαγραφικού μέσου συνιστάται εάν εξετάζεται η κοιλιά ή το μεσοθωράκιο. Η CT μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει τη βιοψία ύποπτων μεταστάσεων στο στήθος, τα οστά ή την κοιλιά. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διαφοροποίηση της μεταστατικής νόσου από τους σύγχρονους/μετασύγχρονους πρωτοπαθείς όγκους. Αν και η CT είναι πιο ευαίσθητη από τη συμβατική ακτινολογία στην ανίχνευση πρώιμων μεταστάσεων στα οστά, είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητη από τις τεχνικές πυρηνικής ιατρικής. Οι βιοψίες με βελόνα που καθοδηγούνται από CT είναι επίσης δυνατές για την απόκτηση ιστολογικού και γενετικού/μοριακού χαρακτηρισμού μιας ύποπτης βλάβης που δεν είναι προσβάσιμη με βιοψία που καθοδηγείται από US, επιτρέποντας έτσι στοχευμένες θεραπείες.

Μαγνητικός συντονισμός

Η ένταση του σήματος στην απεικόνιση με MRI αντανακλά συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ιστού. Εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την πυκνότητα πρωτονίων (ελεύθερο και δεσμευμένο νερό εντός των ιστών) και από τις παραμαγνητικές ιδιότητες των μακρομορίων και των ουσιών που περιλαμβάνονται στον όγκο της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης με MRI, ένας συνδυασμός στατικών και ειδικών παροδικών μαγνητικών κλίσεων (αλληλουχιών) διακρίνει τις παθολογικές αλλαγές από τους φυσιολογικούς περιβάλλοντες ιστούς (389). Όταν χρησιμοποιείται για τη μελέτη του πρωτοπαθούς όγκου, η MRI έχει αποδειχθεί ανώτερη από την CT στην απόκτηση εξαιρετικής αντίθεσης μαλακών ιστών και στην παροχή εικόνων καλής ποιότητας ακόμη και παρουσία οδοντιατρικού υλικού (390). Οι συμβατικές ακολουθίες MRI είναι ανώτερες από την CT για μια ποικιλία πρόσθετων ευρημάτων που μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή θεραπείας, όπως η διήθηση του χόνδρου του λάρυγγα, η διήθηση της βάσης του κρανίου, η περινευρική εξάπλωση, η ανίχνευση οπισθοφαρυγγικών λεμφαδένων σε ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, η εξωλεμφαδενική εξάπλωση σε μεταστατικούς λεμφαδένες του τραχήλου, η αγγειακή και λεμφική διήθηση και η ανίχνευση κρυφών παθολογιών (389,390). Η εισαγωγή πιο εκλεπτυσμένων κριτηρίων MRI με βάση την ανάλυση της έντασης του σήματος και τα πρότυπα ενίσχυσης μετά την ένεση χηλικών γαδολινίου είχε σημαντικό επίδραση στην αξιολόγηση της βαθιάς εξάπλωσης του όγκου. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι κατά την εξέταση ενός πρωτοπαθούς όγκου κεφαλής και τραχήλου, η MRI μπορεί να ανιχνεύσει ασυμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, στη σκληρά μήνιγγα, στο θόλο, στη βάση του κρανίου ή στα οστά που περιλαμβάνονται στον όγκο της μελέτης. Βεβαίως, ένας περιορισμός της MRI είναι ότι οι χρόνοι σάρωσης (λεπτά) είναι πολύ μεγαλύτεροι από την CT (δευτερόλεπτα), και μπορούν να κυμαίνονται από 2-5 λεπτά για κάθε ακολουθία, κατά τη διάρκεια των οποίων ο ασθενής πρέπει να παραμένει όσο το δυνατόν πιο ακίνητος (389).

Μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος (Whole body MRI, WB-MRI)

Η πρόσφατη εισαγωγή της MRI πολλαπλών καναλιών δέκτη έχει καταστήσει την WB-MRI κλινικά εφικτή, με ουσιαστικά μειωμένους χρόνους εξέτασης. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες ακολουθίες WB-MRI, όπως η απεικόνιση με στάθμιση T2, και η απεικόνιση βραχείας διάρκειας με αναστροφή-ανάκτησης (Short Time Inversion-Recovery STIR), επιτρέπουν την αξιολόγηση ανατομικών και παθολογικών αλλαγών λόγω της εξαιρετικής αντίθεσης μαλακών ιστών. Επιπλέον, μια νεότερη τεχνική της WB-MRI είναι

η Μαγνητική τομογραφία με στάθμιση διάχυσης (Diffusion-Weighted MRI DW-MRI). Ένα πιθανό πλεονέκτημα της WB-DW-MRI σε σχέση με τις τυπικές ανατομικές ακολουθίες της WB-MRI είναι η υψηλότερη αντίθεση βλάβης προς φόντο, η οποία εξαλείφει την ανάγκη για ακολουθίες ενισχυμένες με γαδολίνιο. Τα πλεονεκτήματα της WB-MRI έναντι της FDG-PET/CT είναι το χαμηλότερο κόστος και η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας, καθώς η WB-FDG-PET/CT συνοδεύεται από σημαντική δόση ακτινοβολίας και (δευτερογενή) κίνδυνο καρκίνου (391). Οι Ng et al., συγκρίνοντας την WB-MRI και την FDG-PET-CT, διαπίστωσαν παρόμοια ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία και αρνητική προγνωστική αξία, αλλά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη ερμηνεία της WB-MRI και της FDG-PET/CT έδειξε ελαφρώς (μη σημαντικό) όφελος σε σχέση με κάθε τεχνική ξεχωριστά. Επιπλέον, κατά την αξιολόγηση της παρουσίας πνευμονικής μετάστασης, η MRI είναι σημαντικά λιγότερο ευαίσθητη από την CT.

Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) σε συνδυασμό με CT

Η απεικόνιση ολόκληρου του σώματος με PET/CT χρησιμοποιεί διάφορους ραδιενεργά επισημασμένους ιχνηθέτες για να συγχωνεύσει τον ανατομικό χάρτη CT με έναν "λειτουργικό χάρτη" της νοσολογικής διαδικασίας. Ο πιο κοινός ιχνηθέτης είναι ο FDG, ο οποίος μεταφέρεται κατά προτίμηση και παγιδεύεται σε υπερμεταβολικούς νεοπλασματικούς ή φλεγμονώδεις ιστούς. Συνολικά, η λήψη εικόνας διαρκεί 30-45 λεπτά. Ο σύγχρονος σχεδιασμός σαρωτών καταγράφει με ακρίβεια τη μεταβολική δραστηριότητα των ιστών με την ακριβή ανατομική θέση της CT (389). Η PET/CT έχει καθιερωθεί ως μια ισχυρή, γρήγορη και αξιόπιστη τεχνική που παρέχει δεδομένα ακόμη και σε ασθενείς με περιορισμένη συνεργασία. Ο συνδυασμός PET και CT είναι εξαιρετικά συνεργικός, με αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα για τη σταδιοποίηση του όγκου. Οι μεταβολικές πληροφορίες από τους ραδιοϊσοτόπους PET μπορούν να συμπληρωθούν από την πλήρη διαγνωστική ικανότητα της CT με ενισχυμένη αντίθεση κατά τη διάρκεια της ίδιας συνεδρίας, αν και αυτό μπορεί να μην γίνει στην πλειονότητα των ιδρυμάτων (390). Η PET σε συνδυασμό με την CT είναι επίσης πολύτιμη στην αξιολόγηση ύποπτων υποτροπών του HNC όταν υπάρχουν εκτεταμένες, συγχυτικές αλλαγές μετά τη θεραπεία σε σχέση με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους (389). Οι σημαντικότεροι περιορισμοί της FDG PET/CT είναι το όριο κατωφλίου μεγέθους, κάτω από το οποίο οι αλλοιώσεις δεν ανιχνεύονται (π.χ. το πρώιμο στάδιο των απομακρυσμένων μεταστάσεων μπορεί να μην εντοπιστεί στον αρχικό έλεγχο του καρκίνου) και η έλλειψη ειδικότητας για κακοήθειες, με πιθανό αποτέλεσμα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

PET/MRI

Δεδομένου ότι η PET και η MRI μπορούν να ανιχνεύσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, ένας συνδυασμός των δύο τεχνικών PET/MRI αναμένεται να βελτιώσει περαιτέρω την ανίχνευση τους. Στην πραγματικότητα, οι εικόνες που λαμβάνονται με PET-MRI παρουσιάζουν υψηλότερη λεπτομερή ανάλυση και μεγαλύτερη ανάλυση αντίθεσης σε σύγκριση με την PET/CT. Ωστόσο, ο συνδυασμός των δύο τεχνολογιών απεικόνισης χωρίς να υποβαθμιστεί η αρχική βέλτιστη απόδοσή τους είναι δύσκολος (391). Όλα τα διαθέσιμα σήμερα συστήματα PET/MRI πρώτης γενιάς χρησιμοποιούν τυπικούς κλινικούς σαρωτές MRI 3-T (390). Η FDG PET/MRI τείνει να είναι κατώτερη σε σύγκριση με την FDG PET/CT για την ανίχνευση πνευμονικών μεταστάσεων (392). Αν και η ενσωμάτωση της PET και της MRI παραμένει τεχνικά πολύπλοκη, αυτή η νέα υβριδική μέθοδος απεικόνισης είναι πολλά υποσχόμενη επειδή μπορεί να συνδυάσει μορφολογικές, λειτουργικές και μοριακές πληροφορίες ταυτόχρονα (390).

Υπερηχογράφημα

Το US, σε συνδυασμό με την κυτταρολογική παρακέντηση με λεπτή βελόνα (Fine Needle Aspiration Cytology-FNAC) ή τη βιοψία με κόπτουσα βελόνα (Core Biopsy-CB), επιτρέπει την ταχεία απεικονιστική αξιολόγηση του όγκου ή της ύποπτης μεταστατικής νόσου στον τράχηλο. Αν και η επιτυχία της διαδικασίας εξαρτάται από τον χειριστή, το US δεν έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στον ασθενή, εκτός από πιθανές επιπλοκές λόγω ιατρογενών αλλοιώσεων των περιβαλλόντων δομών κατά τη διάρκεια της FNAC/CB. Αποτελεί μια δημοφιλής, ανέξοδη και εύκολα επαναλαμβανόμενη εξέταση.

3.1.10.2.2 Σταδιοποίηση & Επανασταδιοποίηση μέσω απεικονιστικού ελέγχου

Οι επαρκείς στρατηγικές σταδιοποίησης και επανασταδιοποίησης, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών απεικονιστικών μεθόδων, είναι κρίσιμες για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου και της άμεσα σχετιζόμενης θεραπευτικής στρατηγικής.

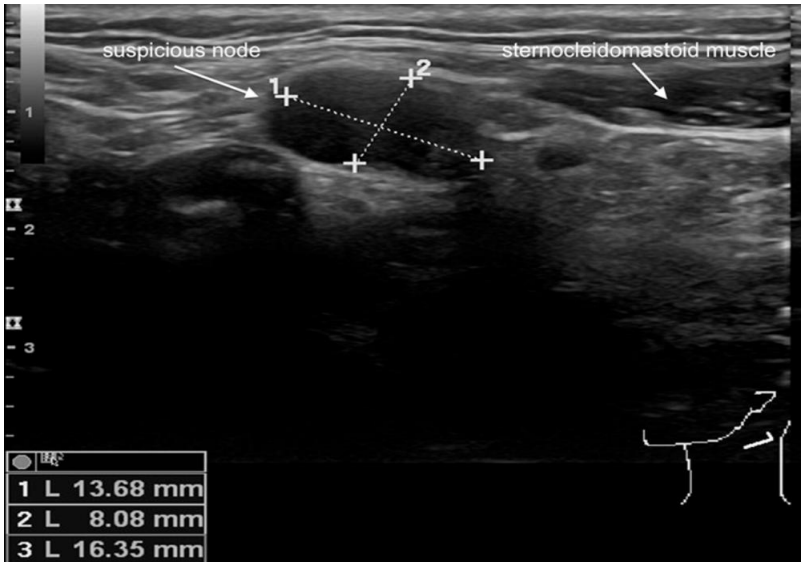
3.1.10.2.2.1 Προεγχειρητική Σταδιοποίηση

Η ακριβής αξιολόγηση του πρωτοπαθούς όγκου είναι ζωτικής σημασίας για τον σχεδιασμό της θεραπείας. Τα ερωτήματα του χειρουργού για την αξιολόγηση του πρωτοπαθούς όγκου είναι τριπλά: Πρώτον, η ακριβής οριοθέτηση και επέκταση του

όγκου, δεύτερον, η πιθανή διήθηση παρακείμενων δομών (π.χ. αγγεία, κρανιακά νεύρα) και τρίτον, η διαφοροποίηση μεταξύ της διήθησης του όγκου και της φλεγμονώδους αντίδρασης του περιβάλλοντος ιστού. Επιπλέον, υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο πρωτοπαθής όγκος απουσιάζει, ο λεγόμενος «Καρκίνος Αγνώστου Πρωτοπαθούς Εστίας-ΚΑΠΕ» (Cancer of Unknown Primary-CUP). Το ερώτημα για την τοπική επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου απαντάται καλύτερα στην αξονική τομογραφία με ενίσχυση αντίθεσης (CeCT) ή στην MRI (393). Η πιθανή διήθηση των μαλακών ιστών, η περινευρική εξάπλωση, η διήθηση της βάσης του κρανίου, η ενδοκρανιακή επέκταση, η αγγείωση και η πιθανή εμπλοκή των οστών αξιολογούνται καλύτερα με MRI (394). Οι σαρώσεις CeCT παρέχουν εξαιρετική ανάλυση, είναι γρήγορες και δείχνουν ακριβείς λεπτομέρειες στις οστικές δομές. Στην κλινική εξέταση, η ανίχνευση βαθύτερης τοπικής διήθησης ή διήθησης σε δομές κοντά σε καρκίνους είναι περιορισμένη. Επιπλέον, η CeCT είναι ιδιαίτερα χρήσιμη επειδή μπορεί να απεικονίσει στοιχεία για την ταξινόμηση T4 ενός όγκου, όπως η διήθηση των οστών ή των χόνδρων (395). Η προσθήκη σκιαγραφικού είναι κρίσιμη, καθώς οι κυστικές ή νεκρωτικές αλλοιώσεις μπορεί να μην εντοπιστούν με μια απλή CT (396).

Στην περίπτωση του ΚΑΠΕ, πρόσφατες μελέτες μπόρεσαν να δείξουν το όφελος της χρήσης της μεταβολικής απεικόνισης. Σε 30% των περιπτώσεων με εμπλοκή τραχηλικών λεμφαδένων χωρίς αντίστοιχο πρωτοπαθή όγκο, όταν η κλινική εξέταση και η συμβατική απεικόνιση (CT, MRI) δεν είναι σε θέση να αποκαλύψουν τον πρωτοπαθή όγκο, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με 18F φθορο-2-δεοξυ-D-γλυκόζη σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (18F-FDG PET/CT) είναι σε θέση να τον ανιχνεύσει (397) με αποτέλεσμα την τροποποίηση του σχεδίου της θεραπείας. Η κλασική προσέγγιση για την ανίχνευση ενός ΚΑΠΕ για έναν ωτορινολαρυγγολόγο είναι η διενέργεια πανενδοσκόπησης (συμπεριλαμβανομένης της άμεσης στοματοφαρυγγοσκόπησης, λαρυγγοσκόπησης, οισοφαγοσκόπησης και τραχειοβρογχοσκόπησης), η λήψη τυφλών βιοψιών από τη βάση της γλώσσας και του ρινοφάρυγγα, η διενέργεια ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης αμυγδαλεκτομής και η διενέργεια οποιουδήποτε είδους απεικόνισης κεφαλής και τραχήλου. Η ύπαρξη μιας 18F-FDG-PET/CT σάρωσης που υποδεικνύει στον χειρουργό πού να αναζητήσει και να κάνει βιοψία για τον πιθανό πρωτοπαθή όγκο μειώνει σημαντικά το ποσοστό της μη ανεύρεσης των πρωτοπαθών όγκων, τη νοσηρότητα που προκαλείται από τις τυφλές βιοψίες και, ως εκ τούτου, την επιβάρυνση του ασθενούς. Συνεπώς, το χρυσό πρότυπο σε περίπτωση ΚΑΠΕ είναι η διενέργεια μιας 18F-FDG-PET/CT σάρωσης πριν από την πανενδοσκόπηση με τις απαραίτητες βιοψίες (398).

Η τοπική λεμφική εμπλοκή για ασθενείς που πάσχουν από HNSCC είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας σε αυτούς τους ασθενείς (399). Οι ασθενείς χωρίς λεμφαδενική εμπλοκή έχουν 5ετή επιβίωση από 63% έως 86%, ενώ σημειώνονται ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 20-36% για ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις (400). Η κλινική εξέταση και η κατάλληλη απεικόνιση οδηγούν σε βέλτιστη κλινική σταδιοποίηση και ταξινόμηση του τραχήλου, η οποία έχει σημαντικό αντίκτυπο στην απόφαση θεραπείας σχετικά με τις χειρουργικές και μη χειρουργικές επιλογές θεραπείας. Η USgFNAC φαίνεται να συσχετίζεται καλύτερα με την ακριβή ιστολογική σταδιοποίηση (Εικόνα 67) (401). Η ευαισθησία της εξέτασης αυτής εξαρτάται από την εμπειρία και τις δεξιότητες του ιατρού που την εκτελεί (402).



Εικόνα 67: Υπερηχογραφική απεικόνιση ψηλαφητού λεμφαδένα σε ασθενή με μικρό πλακώδες καρκίνωμα της δεξιάς πλάγιας επιφάνειας γλώσσας. Η απουσία ηχογενούς πύλης, το μέγεθος >1,5 cm και το σχήμα του λεμφαδένα τον καθιστούν υπερηχογραφικά ύποπτο. Το κυτταρολογικό αποτέλεσμα μετά από USgFNAC επιβεβαιώνει την παρουσία ετερόπλευρου θετικού λεμφαδένα.
(πηγή: https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1915/2712)

Στον U/S οι ύποπτοι λεμφαδένες έχουν χαρακτηριστικά σφαιρική εικόνα, είναι συχνά υποηχοϊκοί και σε περίπτωση εξωκαψικής διασποράς παρατηρείται ασαφοποίηση των ορίων.

Η CeCT και η MRI είναι οι μέθοδοι επιλογής για την αξιολόγηση του πρωτοπαθούς όγκου, αλλά η ακρίβειά τους για τις λεμφαδενικές μεταστάσεις συζητείται (403). Στη CT και την MRI θεωρούνται θετικοί οι σφαιρικοί λεμφαδένες, με μέγεθος μεγαλύτερο από 1 cm και στους σφαγιτιδοδιγαστορικούς με μέγεθος μεγαλύτερο από 1.5 cm, οι λεμφαδένες με εικόνα κεντρικής νέκρωσης ανεξαρτήτως μεγέθους, και οι λεμφαδένες χωρίς σαφή από

τους πέριξ ιστούς όρια κάτι που μπορεί να υποδηλώνει εξωκαψική διασπορά. Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν τη διενέργεια US τραχήλου και, εάν είναι απαραίτητο, της USgFNAC, για τη σταδιοποίηση του κλινικού τραχήλου N0. Σε χειρουργικές περιπτώσεις, στους ασθενείς με κλινικό τράχηλο N0 θα πρέπει να διενεργείται η ελάχιστα επεμβατική βιοψία φρουρού λεμφαδένα (Sentinel Node Biopsy-SNB) (404) ή εκλεκτικός τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός για σκοπούς ακριβούς σταδιοποίησης.

Υπάρχει διαφορετικός αλγόριθμος εάν οι ασθενείς προσέρχονται με κλινικά θετική εμπλοκή του τραχήλου. Οι περισσότεροι από ένας εμπλεκόμενοι λεμφαδένες (N2b ή N2c) ή ένας εμπλεκόμενος λεμφαδένας με μέγιστη διάμετρο μεγαλύτερη από 3 cm (N2a ή N3) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο απομακρυσμένων μεταστάσεων και, ως εκ τούτου, η 18F-FDG-PET/CT ενδείκνυται για τον αποκλεισμό τέτοιων μεταστάσεων (398). Για τους υποψηφίους για χειρουργική επέμβαση, η τελική σταδιοποίηση θα ολοκληρωθεί μετά από ιστολογική αξιολόγηση του ιστοτεμαχίου που λαμβάνεται από τον τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς που θα λάβουν πρωτογενή CHRT, η σταδιοποίηση του τραχήλου θα πρέπει να βασιστεί «αποκλειστικά» στη διενέργεια μεταβολικής απεικόνισης και αυτό για δύο λόγους: Πρώτον, οι μεταβολικές πληροφορίες που ανακτώνται από μια 18F-FDG-PET/CT μπορούν να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω για τον καθορισμό της δόσης στη φάση σχεδιασμού και, δεύτερον, η ανταπόκριση στη θεραπεία μετά τη θεραπεία μπορεί να αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας το μεταβολικό μέρος της πολυτροπικής απεικόνισης (405).

Γενικά, οι προχωρημένου σταδίου όγκοι (T3/T4 και/ή N2/3), οι λαρυγγοφαρυγγικοί όγκοι και οι χαμηλού επιπέδου λεμφαδενικές μεταστάσεις (επίπεδο III/IV) ενέχουν υψηλό κίνδυνο απομακρυσμένης νόσου και για όλους τους ασθενείς με τέτοια νόσο, θα πρέπει να προστεθεί σάρωση 18F-FDG-PET/CT για τον αποκλεισμό απομακρυσμένης μετάστασης (398). Επιπλέον, λόγω της κατάχρησης αλκοόλ και καπνίσματος που συναντάται συχνά σε ασθενείς με HNSCC, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σύγχρονου και μετασύγχρονου SCC σε άλλες περιοχές του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (406). Επομένως, και πάλι, θα πρέπει να προστεθεί μεταβολική απεικόνιση για τον αποκλεισμό δεύτερων πρωτοπαθών όγκων σε προχωρημένους σταδιοποιημένους όγκους. Σε περιπτώσεις προχωρημένων όγκων και αρνητικού 18F-FDG-PET/CT σχετικά με τους δεύτερους πρωτοπαθείς όγκους, η πανενδοσκόπηση μπορεί να περιοριστεί σε ενδοσκοπική αξιολόγηση μόνο του πρωτοπαθούς όγκου.

3.1.10.2.2.2 Απεικόνιση μετά τη θεραπεία και Επανασταδιοποίηση

Η απεικόνιση μετά τη θεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και για την ανίχνευση επίμονης ή υποτροπιάζουσας νόσου. Οι ασθενείς που έλαβαν πιθανή θεραπευτική αγωγή για το HNSCC διατρέχουν κίνδυνο υποτροπής μεταξύ 10-48% (407). Οι υποτροπιάζουσες νόσοι, οι δεύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι ή οι μεταστάσεις εμφανίζονται εντός 2-3 ετών μετά την αρχική θεραπεία (408). Η πρώιμη υποτροπή του όγκου μπορεί να είναι δύσκολο να ξεχωρίσει από τις αλλαγές στους ιστούς που προκαλούνται από τη θεραπεία.

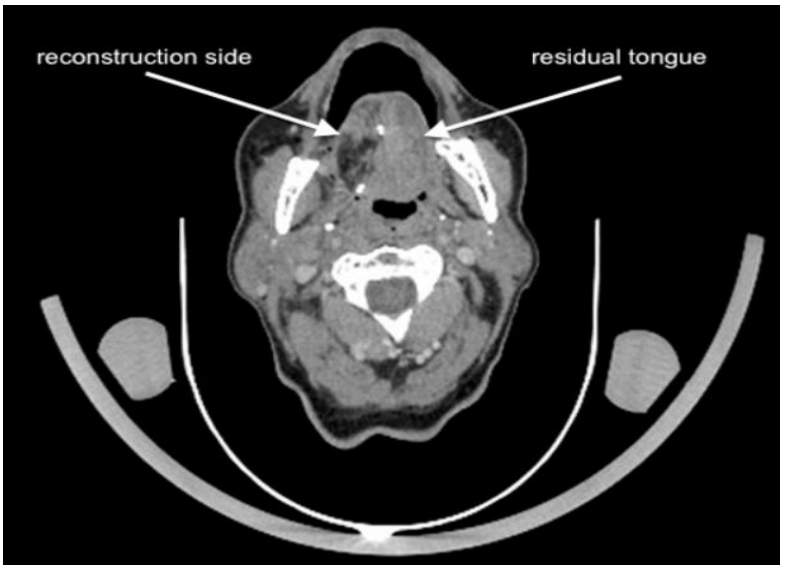
Για πρώιμου σταδίου νόσο, χωρίς καμία εμπλοκή του τραχήλου, η μετεγχειρητική απεικόνιση μπορεί να μην είναι απαραίτητη ως ρουτίνα. Για μικρές παθήσεις με λεμφική εμπλοκή, η συμβατική απεικόνιση (CT ή MRI) του πρωτοπαθούς όγκου θα είναι η πρώτη επιλογή για μετεγχειρητική απεικόνιση. Ο τράχηλος αντιμετωπίζεται καλύτερα με USgFNAC ως αρχική και επακόλουθη απεικόνιση (409). Η USgFNAC σε σύγκριση με τη CT δείχνει ανώτερη αποτελεσματικότητα στην παρακολούθηση του θεραπευμένου τραχήλου, αλλά και στην ανίχνευση υποτροπιάζουσας νόσου (409,410). Γενικά, η ίδια απεικονιστική μέθοδος πριν από τη θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως επακόλουθη απεικόνιση 3-6 μήνες μετά τη θεραπεία (411). Η απεικόνιση αυτή καταδεικνύει αλλαγές στον ιστό που προκαλούνται από τη θεραπεία, οι οποίες καθιστούν δύσκολη την ακριβή ερμηνεία μεταξύ των αλλαγών στη θεραπεία και της υπολειμματικής νόσου (412). Μέρος της ρουτίνας παρακολούθησης του HNSCC είναι η απεικόνιση του θώρακα για την ανίχνευση πνευμονικών μεταστάσεων και δεύτερων πρωτοπαθών όγκων στον πνεύμονα (413). Η CT έχει αποδειχθεί ανώτερη ως εργαλείο διαλογής για την ανίχνευση κακοηθειών του πνεύμονα σε σύγκριση με μια φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος (414). Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ο θώρακας θα εξεταστεί στο πλαίσιο της 18F-FDG-PET/CT.

Μετά την CHRT, η υποτροπή του όγκου εμφανίζεται ως μάζα ιστού στην πρωτοπαθή θέση στη CT ή MRI. Ωστόσο, η διάκριση μεταξύ επίμονου βιώσιμου ιστού όγκου και μεταθεραπευτικών αλλαγών μπορεί να είναι δύσκολη. Η MRI συνιστάται για ασθενείς με όγκους βάσης γλώσσας, παραρρινίων κόλπων, βάσης κρανίου και ρινοφαρυγγικού βλεννογόνου και με υποψία περινευρικής διήθησης ή ενδοκρανιακής εξάπλωσης (415). Η MRI διάχυσης (Diffusion-weighted MRI, DW-MRI) έχει αποδειχθεί ακόμη ανώτερη από την ανατομική απεικόνιση (416). Η 18F-FDG-PET/CT έχει επίσης βρει ευρεία αποδοχή για την επανασταδιοποίηση μετά από RT και CHRT (417). Η αποτελεσματικότητά της

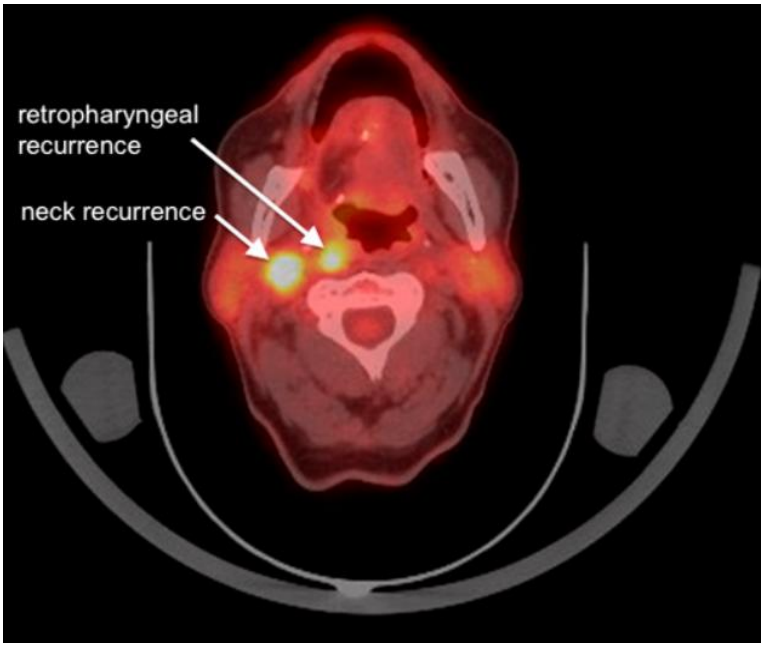
στην ανίχνευση υποτροπής οδηγεί σε ειδικότητα 94%, θετική προγνωστική αξία 75%, αρνητική προγνωστική αξία 95% και μεγαλύτερη ευαισθησία για σαρώσεις που πραγματοποιούνται μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας (418,419). Η ακρίβεια της 18F-FDG-PET/CT για απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ασθενείς με καρκίνο του λάρυγγα είναι σχεδόν 100%. Η 18F-FDG-PET από μόνη της παρουσιάζει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με υποψία υποτροπιάζουσας νόσου. Ο συνδυασμός της 18F-FDG-PET με CeCT μειώνει αυτά τα ποσοστά ψευδώς θετικών κατά 50% και άνω σε σύγκριση με την CT μόνη της (420). Η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία υποδηλώνει ότι η χειρουργική επέμβαση διάσωσης μπορεί να αποφευχθεί σε πολλές περιπτώσεις (420,421).

Στην περίπτωση συνδυασμένης θεραπείας για προχωρημένες αλλοιώσεις, ενδείκνυται επαναλαμβανόμενη σάρωση 18F-FDG-PET/CT για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την περαιτέρω παρακολούθηση. Δεδομένου ότι η μεταβολική απεικόνιση ενδείκνυται κατά τη στιγμή της διάγνωσης για τον αποκλεισμό απομακρυσμένης νόσου ή δεύτερων πρωτοπαθών βλαβών, είναι πλεονεκτικό να επαναλαμβάνεται η ίδια σάρωση μετά τη θεραπεία για σύγκριση. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για τον βέλτιστο χρόνο της 18F-FDG-PET/CT μετά τη θεραπεία. Συνολικά, πρόσφατες μελέτες δείχνουν μια τάση προς μεγαλύτερη ευαισθησία για την 18F-FDG PET/CT που πραγματοποιείται 10 εβδομάδες ή περισσότερο μετά τη θεραπεία. Επομένως, δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται νωρίτερα από 2-3 μήνες μετά τη θεραπεία (418,422). Δεδομένου ότι υπάρχουν κάποιες δυσκολίες στην ερμηνεία αυτών των σαρώσεων λόγω ουλών και φλεγμονής μετά από χειρουργική επέμβαση, καθώς και ακτινοβόλησης του ιστού, μπορεί να ενδείκνυνται επαναλαμβανόμενες σαρώσεις. Επιπλέον, οι σύνθετες ανακατασκευές μπορεί να οδηγήσουν σε διάχυτη πρόσληψη FDG, καθιστώντας δύσκολη την οριστική διάγνωση και μπορεί να είναι απαραίτητες οι βιοψίες των ύποπτων περιοχών.

Η περαιτέρω παρακολούθηση μέσω της απεικόνισης βασίζεται στα προηγούμενα απεικονιστικά ευρήματα. Δεδομένου ότι η τοπικοπεριοχική υποτροπή παρατηρείται συχνά κατά τα πρώτα δύο χρόνια μετά την αρχική θεραπεία, υπάρχει βάσιμος λόγος για μια ακόμη επόμενη σάρωση, π.χ., μετά από 12 και 24 μήνες. Η 18F-FDG-PET/CT έχει αποδειχθεί ακριβέστερη από την συμβατική απεικόνιση για όσον αφορά το ποσοστό ανίχνευσης υποτροπών (Εικόνα 68 και 69) (423). Οποιεσδήποτε πρόσθετες απεικονιστικές μέθοδοι θα πρέπει να εκτελούνται με βάση τα κλινικά σημεία. Οι ύποπτοι λεμφαδένες μπορούν να αξιολογηθούν καλύτερα με USgFNAC.



Εικόνα 68: Απεικονιστικός έλεγχος CT με ενισχυμένη αντίθεση 6 μήνες μετά από δεξιά μερική γλωσσεκτομή, τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό και ανακατασκευή της γλώσσας με ελεύθερο κερκιδικό κρημνό του αντιβραχίου για πλακώδες καρκίνωμα pT2 pN1. Η πρωτοπαθής εντόπιση δεν μπορεί να αξιολογηθεί με ακρίβεια όσον αφορά την τοπική υποτροπή. Δεν υπάρχουν εμφανείς ύποπτοι λεμφαδένες προς ανίχνευση. (πηγή: https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1915/2712)



Εικόνα 69: Απεικονιστική σάρωση με 18F-FDG-PET/CT της ίδιας κλινικής περίπτωσης με την παραπάνω εικόνα, δείχνει ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις τοπικής υποτροπής στο σημείο ανακατασκευής, ωστόσο υπάρχουν δύο ιδιαίτερα ύποπτοι λεμφαδένες επιπέδου IIb σε ομόπλευρο και οπισθοφαρυγγικό επίπεδο. (πηγή: https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1915/2712)

3.1.10.3 Βιοψία, Ιστολογική εξέταση και Ιστοπαθολογικά ευρήματα

3.1.10.3.1 Προγνωστικοί παράγοντες δειγματοληψίας για την επίτευξη ακριβούς διάγνωσης

Η βιοψία ιστού με παθολογική επιβεβαίωση είναι υποχρεωτική πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα. Η ακριβής ιστολογική διάγνωση απαιτεί κατάλληλη και επαρκή δειγματοληψία ιστών από μια περιοχή με την πιο σοβαρή νόσο ή με τις πιο σημαντικές αλλοιώσεις (424).

Σε μια κλινικά ύποπτη βλάβη, εάν ο καρκίνος δεν διαγνωστεί (μπορεί να διαγνωστεί ως καλοήθης πάθηση ή ανεπαρκής για οριστική διάγνωση καρκίνου) κατά την πρώτη προσπάθεια βιοψίας, πρέπει να πραγματοποιηθεί επαναλαμβανόμενη βιοψία μέχρι να επιβεβαιωθεί ο καρκίνος, κάτι που μπορεί να προκαλέσει καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία, καθώς και να αυξήσει το κόστος και τον χρόνο που καταναλώνεται για όλα τα εμπλεκόμενα μέρη, συμπεριλαμβανομένου του ασθενούς, του ιατρού και του ιδρύματος. Η βιοψία ιστού είναι μια επεμβατική διαδικασία με πιθανό κίνδυνο επιπλοκών όπως αιμορραγία, λοίμωξη ή διάνοιξη τραύματος (425). Επομένως, η λήψη επαρκούς δείγματος ιστού για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό του καρκίνου κατά την πρώτη βιοψία είναι σημαντική.

Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει διάφορους παράγοντες δειγμάτων ιστών, που μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια της διάγνωσης προκαρκινικών και καρκινικών στοματικών/στοματοφαρυγγικών βλαβών.

Οι κακοήθεις στοματικές/στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις μπορεί να εμφανιστούν με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, όπως λευκοπλακία, σκλήρυνση, έλκος ή ελκώδη-μυκητιακή μάζα. Η γενική σύσταση είναι η χρήση πολλαπλών δειγμάτων ιστού για μεγάλες ή μη ομοιογενείς αλλοιώσεις γιατί έχουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες για επιτυχή βιοψία (424,426). Με βάση μια μεγάλη μελέτη, οι Lee et al. διαπίστωσαν ότι οι πολλαπλές βιοψίες είχαν χαμηλότερο ποσοστό υποδιάγνωσης καρκίνου από μια μόνο βιοψία (11,9 έναντι 29,5%) ιδίως μιας μη ομοιογενούς λευκοπλακικής βλάβης (427). Ωστόσο, οι πολλαπλές βιοψίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο επιπλοκών και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κατάλληλη φροντίδα μετά τη βιοψία (425).

Μεταξύ των τριών παραμέτρων μεγέθους ιστού, έχει διαπιστωθεί ότι η λήψη ενός μεγάλου θραύσματος ιστού τουλάχιστον 2,6 mm, ανεξάρτητα από τον αριθμό των θραυσμάτων ιστού, συσχετίζεται με επιτυχή βιοψία. Επιπλέον, συνιστάται η διενέργεια της punch

βιοψίας διαμέτρου 4 ή 5 mm για να επιτραπεί η συρρίκνωση του ιστού μετά τη στερέωση με φορμόλη. Το μέσο ποσοστό συρρίκνωσης μεταξύ φρέσκων και ιστολογικών δειγμάτων ανέρχεται στο 11,4% (428). Έτσι, συνιστάται η λήψη δείγματος ιστού τουλάχιστον 2,9 mm για να διασφαλιστεί μια επιτυχής βιοψία.

Οι Jeong et al. τεκμηρίωσαν ως σφάλματα λανθασμένης δειγματοληψίας, τον μικρό όγκο ιστού, την εφαπτομένη τομή και την επιφανειακή βιοψία, που αποτελούν και τις τρεις συνήθεις αιτίες υποδιάγνωσης της λευκοπλακίας της γλώσσας (429).

Οι Chen et al. ανέφεραν ότι ο μεγαλύτερος όγκος ιστού σχετίζεται με ταύτιση αποτελεσμάτων μεταξύ της αρχικής βιοψίας και του δείγματος εκτομής (1,53 έναντι 0,42 cm^3) (430). Μια συνολική επιφάνεια ιστού 12,7 mm^2 έχει περίπου τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες για επιτυχή βιοψία για διάγνωση καρκίνου.

Ο επιφανειακός ιστός από βιοψίες βλεννογόνου είναι ένα κοινό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι παθολογοανατόμοι στη καθημερινότητα. Οι επιφανειακές βιοψίες αντιπροσωπεύουν το ένα τρίτο των αδιάγνωστων περιπτώσεων καρκίνου (33,8%). Αυτό συμβαίνει επειδή μια ρηχή βιοψία που δεν περιέχει το υποκείμενο στρώμα δεν επαρκεί για την αξιολόγηση της διηθητικότητας των καρκίνων του βλεννογόνου, όπως το SCC ή το ακροχορδώδες καρκίνωμα.

Εκτός από την ποσοτική πτυχή των δειγμάτων ιστών, έχουν επίσης βρεθεί ποιοτικά μικροσκοπικά χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στη διάγνωση του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των τεχνουργημάτων σύνθλιψης ιστών και της απόκρυψης της φλεγμονής (431). Η κρυφή φλεγμονή συμβάλλει σε έως και 15% των σφαλμάτων βιοψίας στοματικών βλαβών (430,432). Ένας μεγαλύτερος βαθμός φλεγμονής συσχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου κατά τη διάρκεια μιας αρχικής βιοψίας. Η μέτρια έως σοβαρή φλεγμονή είναι πιο συχνή σε κακώς διαφοροποιημένους όγκους παρά σε καλά διαφοροποιημένους όγκους (35,7% έναντι 13,4%). Με βάση τις τρέχουσες αντιλήψεις για την καρκινογένεση, τα καρκινικά κύτταρα καθώς και τα περιβάλλοντα στρωματικά και φλεγμονώδη κύτταρα εμπλέκονται σε πολύπλοκες αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις για να σχηματίσουν ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον όγκου που μπορεί να προωθήσει όλα τα στάδια της ογκογένεσης (206). Επομένως, η φλεγμονή μπορεί να μην αποτελεί εμπόδιο στη διάγνωση του καρκίνου του στοματικού/στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου. Αντίθετα, οι παθολογοανατόμοι θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για την πιθανότητα κρυφών καρκινικών κυττάρων, ιδιαίτερα σε κακώς διαφοροποιημένους όγκους.

3.1.10.3.2 Διαδικασία βιοψίας και Αξιολόγηση δείγματος ιστού

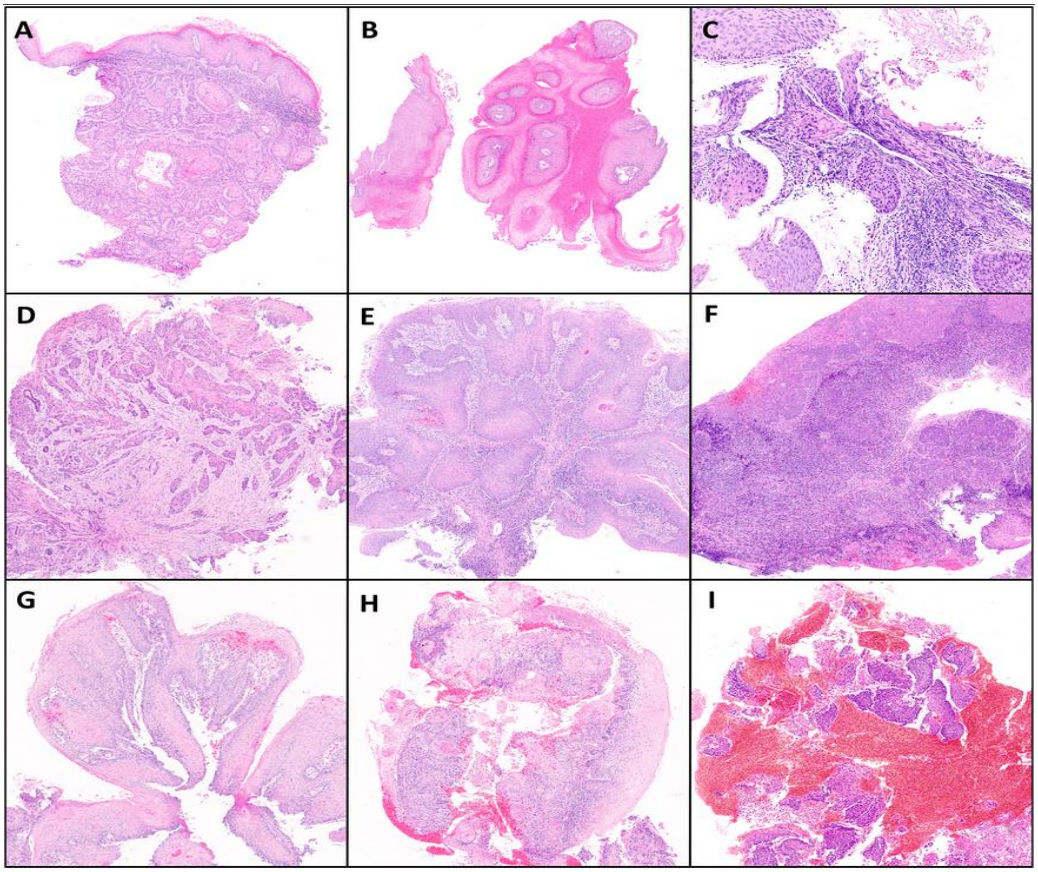
Οι βιοψίες για ύποπτες κακοήθεις αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα πραγματοποιούνται υπό τοπική αναισθησία στην πλειοψηφία. Διενεργείται punch ή σφηνοειδής βιοψία στην άκρη της βλάβης για να συμπεριληφθούν τόσο η βλάβη όσο και ο φυσιολογικός ιστός. Το ληφθέν δείγμα τοποθετείται αμέσως σε ένα αποστειρωμένο δοχείο παθολογικού δείγματος που περιέχει 10% φορμόλη σε ρυθμιστικό διάλυμα για στερέωση. Μετά τη λήψη του δείγματος ιστού, ελέγχεται η αιμορραγία με τοπική συμπίεση ή συρραφή ή διαθερμία. Το τραύμα βιοψίας επανεκτιμάται πριν από το εξιτήριο του ασθενούς και σε όλες τις περιπτώσεις χορηγούνται αντιβιοτικά από το στόμα για την πρόληψη της μόλυνσης του τραύματος.

Μια ιστοπαθολογική απάντηση θεωρείται έγκαιρη και έγκυρη όταν έχουν δοθεί στους παθολογοανατόμους πληροφορίες για τον προσανατολισμό του παρασκευάσματος, τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και του τραχηλικού λεμφαδενικού, με επισήμανση των σημαντικότερων δομών αλλά και των επιπέδων.

Τα στοιχεία που πρέπει να αναφέρονται σε μια ιστολογική έκθεση, σημαντικής προγνωστικής σημασίας, είναι:

1. Το μέγεθος και η μακροσκοπική εικόνα της βλάβης.
2. Ο ιστολογικός τύπος και η διαφοροποίηση του νεοπλάσματος.
3. Το βάθος διήθησης (ή η επέκταση στους γύρω ιστούς).
4. Η τυχόν διήθηση μυών, νεύρων, αγγείων, οστού, χόνδρων.
5. Τυχόν αλλοιώσεις στην περιφέρεια του όγκου (δυσπλασία, ατυπία, in situ καρκίνωμα, φλεγμονή).
6. Τα όρια της εκτομής.
7. Οι μεταστατικές εστίες στους λεμφαδένες και η τυχόν εξωκαψική διασπορά.

Τόσο τα ποσοτικά όσο και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων ιστού αξιολογούνται μικροσκοπικά σε ιστολογικές αντικειμενοφόρες πλάκες με χρώση αιματοξυλίνη και ηωσίνη. Ο αριθμός των θραυσμάτων ιστού σε κάθε αντικειμενοφόρα πλάκα μετριέται με φωτεινό μικροσκόπιο σε χαμηλή μεγέθυνση.



Εικόνα 70: Μικροσκοπικά ποιοτικά χαρακτηριστικά βιοψίας του στοματικού βλεννογόνου. (A) βαθιά βιοψία (B) επιφανειακή βιοψία (C) σύνθλιψη (D) ήπια φλεγμονή (E) μέτρια φλεγμονή (F) σοβαρή φλεγμονή (G) ελάχιστη αιμορραγία (H) μέτρια αιμορραγία (I) σοβαρή αιμορραγία. Χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση 20 για όλες τις φωτογραφίες.
(πηγή: https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2772906022000073-gr2_lrg.jpg)

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά που αξιολογούνται περιλαμβάνουν το βάθος του ιστού, το τεχνητό θραύσμα, τη φλεγμονή και την αιμορραγία (Εικόνα 70). Το βάθος του ιστού ορίζεται ως βαθύ ή επιφανειακό, ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία του υποκείμενου υποβλεννογόνιου στρώματος. Το τεχνητό θραύσμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία εμφανών παραμορφώσεων ιστού. Η φλεγμονή και η αιμορραγία αξιολογούνται ως ποσοστό της περιοχής φλεγμονής ή αιμορραγίας και βαθμολογούνται ως απουσία (0–25%), ήπια (25–50%), μέτρια (50–75%) και σοβαρή (>75%) (433).

Η λήψη περισσότερων από δύο θραυσμάτων ιστού ή ενός μεγάλου θραύσματος ιστού τουλάχιστον 2,6 mm ή βάθους ιστού τουλάχιστον 2,3 mm, το οποίο περιλαμβάνει υποκείμενο στρώμα, αποτελούν ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για μια επιτυχημένη βιοψία για τη διάγνωση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα (433).

3.1.10.3.3 Ιστοπαθολογικά ευρήματα

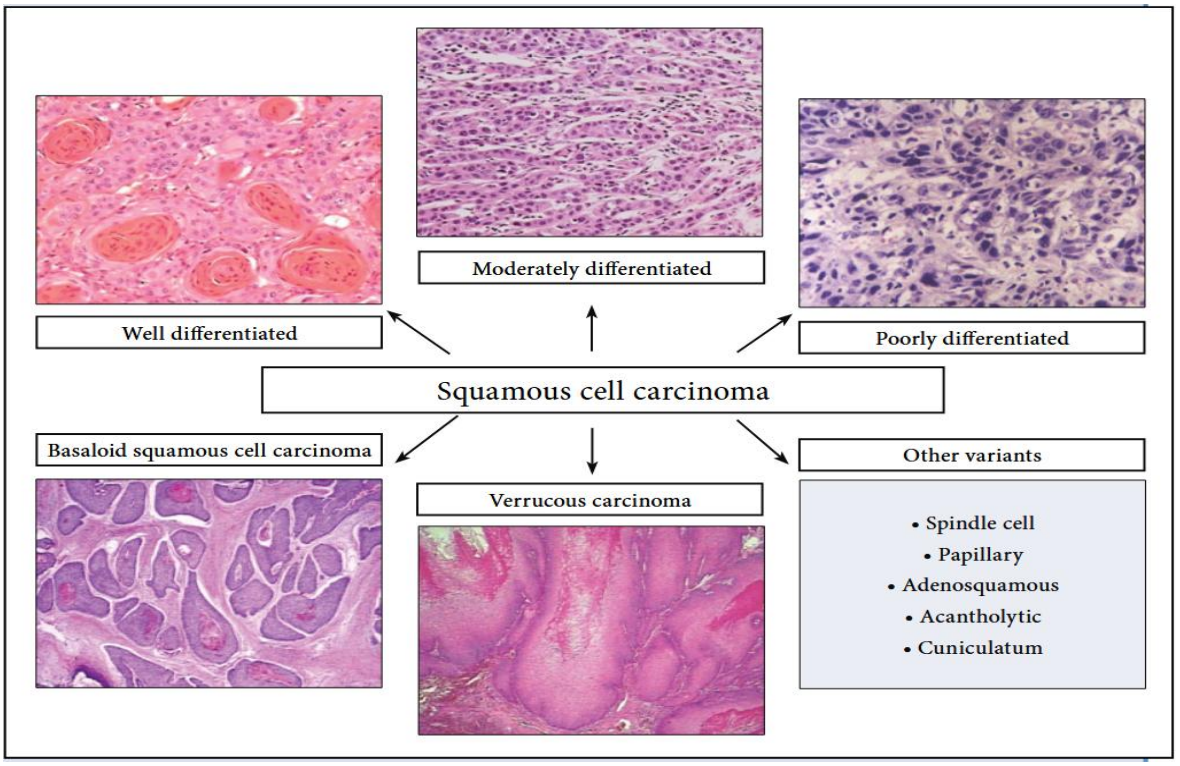
Το επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου και του στοματοφάρυγγα είναι πολύστιβο πλακώδες και αποτελείται από 3-4 στιβάδες κυττάρων (βασική, ακανθωτή, κοκκώδης, κερατίνη). Η δομική ακεραιότητά του διατηρείται μέσω της διαδικασίας διαρκούς κυτταρικής ανανέωσης, κατά την οποία τα κύτταρα παράγονται με μιτωτική διαίρεση στα βαθύτερα στρώματα και μεταναστεύουν στην επιφάνεια. Παράλληλα όμως διαφοροποιούνται και ωριμάζουν για να αντικαταστήσουν τα κύτταρα που αποπίπτουν. Η ωρίμανση αυτή ακολουθεί δύο κύρια πρότυπα: την κερατινοποίηση και τη μη κερατινοποίηση, η οποία εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη θέση του επιθηλίου αλλά και από το βαθμό διαφοροποίησης που υπάρχει σε αυτή τη θέση. Μεταξύ των βασικών και κατώτερων ακανθωτών κυττάρων του επιθηλίου βρίσκονται ορισμένα κύτταρα που δεν είναι επιθηλιακής προέλευσης τα οποία ονομάζονται διαυγή κύτταρα ή κερατινοκύτταρα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα λευκοκύτταρα, τα μελανινοκύτταρα, τα κύτταρα Merckel, τα κύτταρα Langerhans (378,434).

Κατά την ιστοπαθολογική εξέταση, στο πλακώδες καρκίνωμα παρατηρούνται αθροίσματα καρκινικών επιθηλιακών κυττάρων τα οποία με τη μορφή χορδών, νησιδίων ή μικρότερων κυτταρικών ομάδων, διηθούν καταρχήν τη βασική μεμβράνη, στη συνέχεια το χόριο και μετά τους υποκείμενους ιστούς. Τα νεοπλασματικά αυτά κύτταρα παρουσιάζουν διάφορες ατυπίες οι οποίες εκφράζουν το βαθμό διαφοροποίησής τους ενώ παραλλήλως αποτελούν τα κριτήρια για τον καθορισμό της αναπλασίας ενός όγκου (377).

Τα κύτταρα του πλακώδους καρκινώματος του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας είναι μεγάλα πολυγωνικά ή με ανώμαλο σχήμα και περιέχουν πυρήνες με ωοειδές ή ανώμαλο σχήμα, φυσαλιδώδεις ή βαθυχρωματικούς, με ανώμαλη κατανομή της χρωματίνης και μεγάλα ή πολλαπλά πυρήνια. Παρατηρείται επίσης απώλεια του αξονικού προσανατολισμού, απώλεια της συνοχής των κυττάρων και ατομική κερατινοποίηση.

Σύμφωνα με τους Pindborg et al., τα SCCs ταξινομούνται μικροσκοπικά με βάση μια μέθοδο που λαμβάνει υπόψη μια υποκειμενική αξιολόγηση του βαθμού κερατινοποίησης, του κυτταρικού και πυρηνικού πλειομορφισμού και της μιτωτικής δραστηριότητας (372). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προσδιορίζει τρεις ιστολογικές βαθμίδες του SCC με βάση τις βαθμίδες Broder: καλά διαφοροποιημένο (Well-Differentiated, WD-SCC), μέτρια διαφοροποιημένο (Moderately Differentiated, MD-SCC) και κακώς διαφοροποιημένο (Poorly Differentiated, PD-SCC) (435) (Εικόνα 71). Οι καλά και μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι μπορούν να ομαδοποιηθούν ως χαμηλού βαθμού και οι κακώς

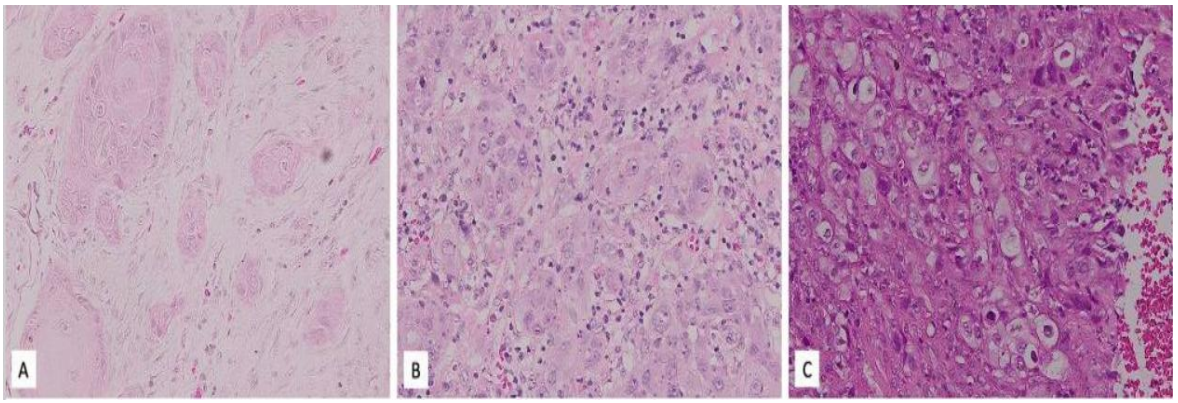
διαφοροποιημένοι και οι αδιαφοροποίητοι όγκοι ως υψηλού βαθμού. Αν και αυτή η ταξινόμηση δεν συσχετίζεται με την πρόγνωση του SCC, η ανάλυση της ιστολογικής διαφοροποίησης συμβάλλει στην παθολογική διάγνωση και μπορεί να αντανακλά την επιθετικότητα του όγκου (436).



Εικόνα 71: Ιστολογικοί βαθμοί διαφοροποίησης και υπότυποι SCC.
(πηγή: www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-4/339.html)

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και ανώμαλες μιτώσεις αναλόγως του βαθμού διαφοροποίησής τους. Τα καλής διαφοροποίησης καρκινώματα είναι όγκοι με αρκετά ώριμα κύτταρα που προσομοιάζουν τον ιστό από τον οποίο προήλθαν. Αναπτύσσονται με σχετικά βραδύ ρυθμό και δίνουν μεταστάσεις πολύ αργότερα. Εμφανίζουν σφαιρικές αθροίσεις κερατινοποιημένων κυττάρων, τις κεράτινες ή μαργαριταροειδείς σφαίρες. Τα μέσης διαφοροποίησης καρκινώματα χαρακτηρίζονται από διακριτή πυρηνική πολυμορφία, μιτωτική δραστηριότητα, ανώμαλες μιτώσεις και συνήθως λιγότερη κερατινοποίηση (370). Στα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα κυριαρχούν τα ανώριμα κύτταρα, με πολυάριθμες τυπικές και άτυπες μιτώσεις και ελάχιστη κερατινοποίηση (370). Οι όγκοι αυτοί μεγαλώνουν γρήγορα και δίνουν πρώιμα μεταστάσεις (373) (Εικόνα 72). Γενικά, όσο μειώνεται η διαφοροποίηση, παρατηρείται αύξηση του μεγέθους του πυρήνα, χαμηλή περιεκτικότητα σε ετεροχρωματίνη και πυρηνικά σωμάτια, καλά αναπτυγμένα πυρήνια, παρουσία ενδο- και περι-χρωματινικών

κοκκίων, αφθονία κυτταρικών οργανιλίων και ιδίως των πολυριβοσωματίων, απώλεια δεσμοσωματίων και μεσοκυττάριων συνάψεων (437).

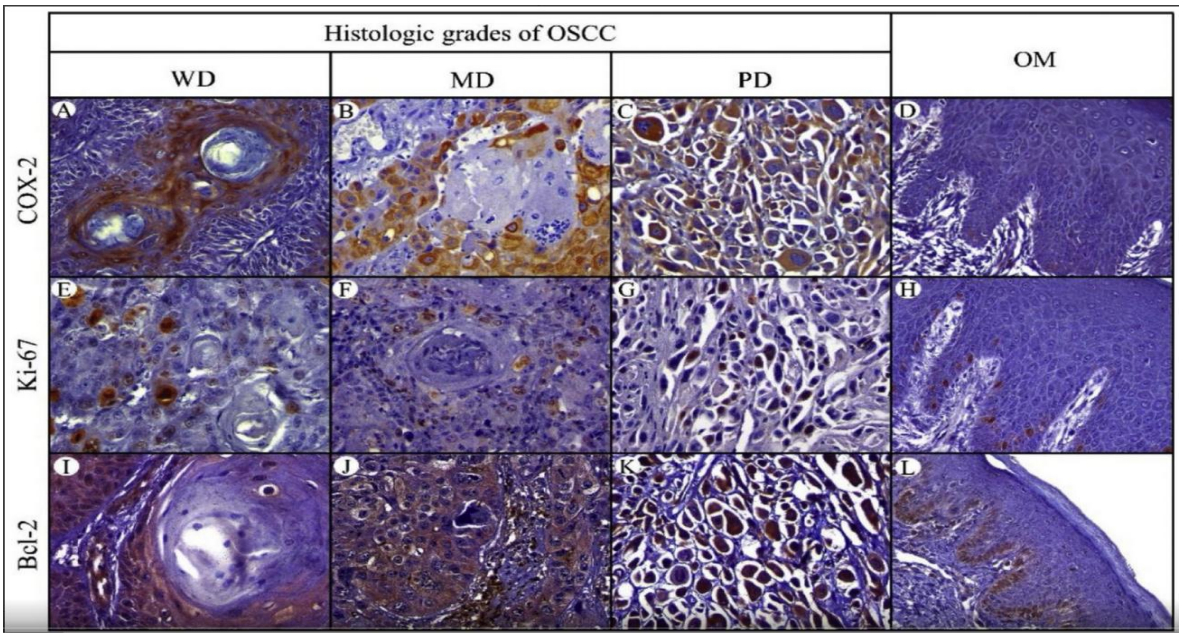


Εικόνα 72: Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά διαφορετικών βαθμών OSCC στη γλώσσα.
(A) Καλά διαφοροποιημένο OSCC που δείχνει άφθονη δημιουργία μαργαριταριών κερατίνης.
(B) Μέτρια διαφοροποιημένο OSCC με πολυμορφικούς πυρήνες, υπερχρωματικούς και μερικώς κυστικούς πυρήνες, και μιτωτικές μορφές, μικρή δημιουργία μαργαριταριών κερατίνης.
(C) Φτωχά διαφοροποιημένο OSCC παρουσιάζει ινοκολλαγόνο συνδετικό στρώμα, που διηθείται από πολυάριθμα φλεγμονώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων λεμφοκυττάρων και ιστιοκυττάρων, εντός των υποεπιθηλιακών στρωμάτων. Ο όγκος εμφανίζεται ως μάζα που αποτελείται από μεγάλα, στρογγυλά, οβάλ και πολυγωνικά κύτταρα που παρουσιάζουν υπερπλαστική ανάπτυξη, συμπύκνωση και συσσωμάτωση. Οι πυρήνες των κυττάρων είναι πλειομορφικοί, υπερχρωματικοί και μερικώς κυστικοί. (πηγή: doi: 10.2147/CMAR.S476557)

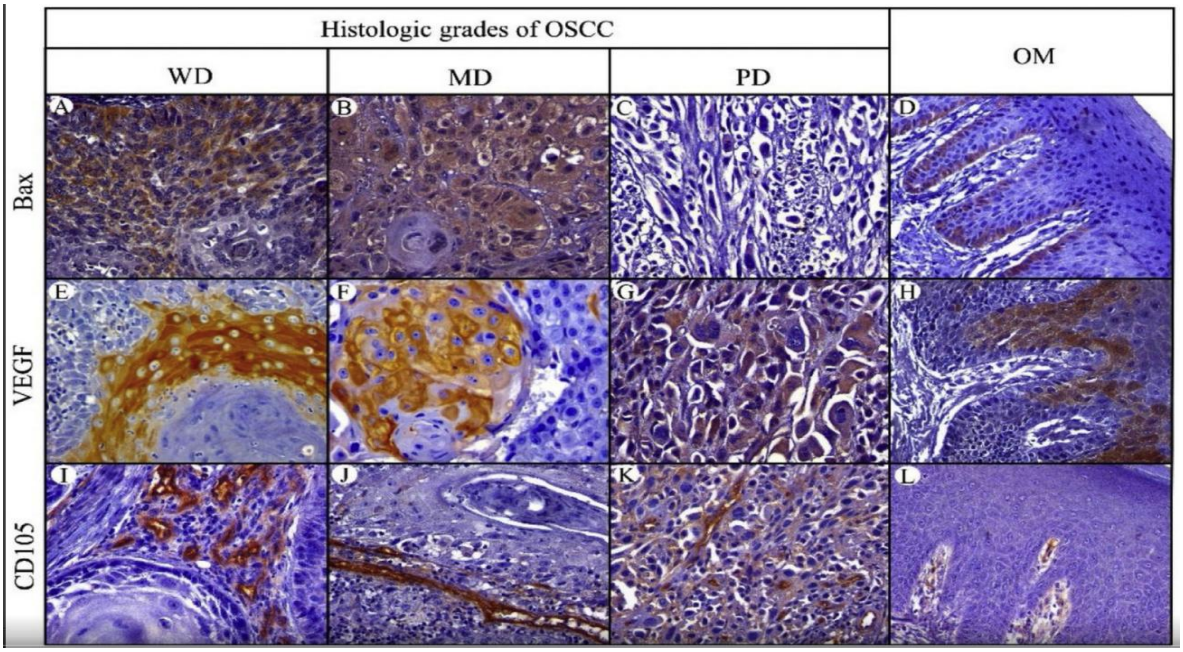
Αρκετοί δείκτες σχετίζονται με τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων (Ki-67), την ικανότητα επιβίωσης και απόπτωσης των κυττάρων (Bax και Bcl-2), την αγγειογένεση (VEGF και CD105) και την ανοσοκαταστολή στο μικροπεριβάλλον του όγκου (TME) του OSCC (206). Εκτεταμένη έρευνα έχει δείξει σχέση μεταξύ μιας επίμονης έκφρασης του επαγώγιμου ενζύμου κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και της ανάπτυξης και εξέλιξης του OSCC (438). Το COX-2, καθώς και οι πρωτεΐνες Ki-67, Bcl-2 και VEGF, εκφράζονται όλο και περισσότερο σε λιγότερο διαφοροποιημένες ιστολογικές βαθμίδες OSCC, ειδικά σε κακώς διαφοροποιημένο OSCC (439) (Εικόνα 73 και 74).

Ο έλεγχος για την κατάσταση του HPV θεωρείται πλέον ρουτίνα για τη διάγνωση και προϋπόθεση για την σταδιοποίηση του OPSCC. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο HPV δεν έχουν ακόμη καθοριστεί και, ως εκ τούτου, οι πρακτικές διαφέρουν ανά χώρα. Οι διαθέσιμες εξετάσεις περιλαμβάνουν την ανίχνευση DNA HPV μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, τον υβριδισμό in situ, και την ανοσοχρώση για πρωτεΐνη p16 (μεγαλύτερη αναφορά και περιγραφή στο αντίστοιχο κεφάλαιο για τις Μεθόδους ανίχνευσης του ιού HPV). Μεταξύ των βιώσιμων αλγορίθμων, η p16-θετική ανοσοχρώση ακολουθούμενη από PCR για HPVDNA θεωρείται η πιο χρήσιμη για τον

OPSCC. Για να χαρακτηριστεί ως p16-θετική, πρέπει να παρατηρείται διάχυτα ισχυρή πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση στο 70% των καρκινικών κυττάρων (359).



Εικόνα 73: Ανοσοϊστοχημική πρωτεϊνική έκφραση των COX-2, Ki-67 και Bcl-2 σε: Καλά διαφοροποιημένο (WD), Μέτρια διαφοροποιημένο (MD), Ασθενώς διαφοροποιημένο (PD) OSCC. και Στοματικό βλεννογόνο (OM) (400×). (πηγή: DOI: 10.1016/j.patol.2023.02.005)

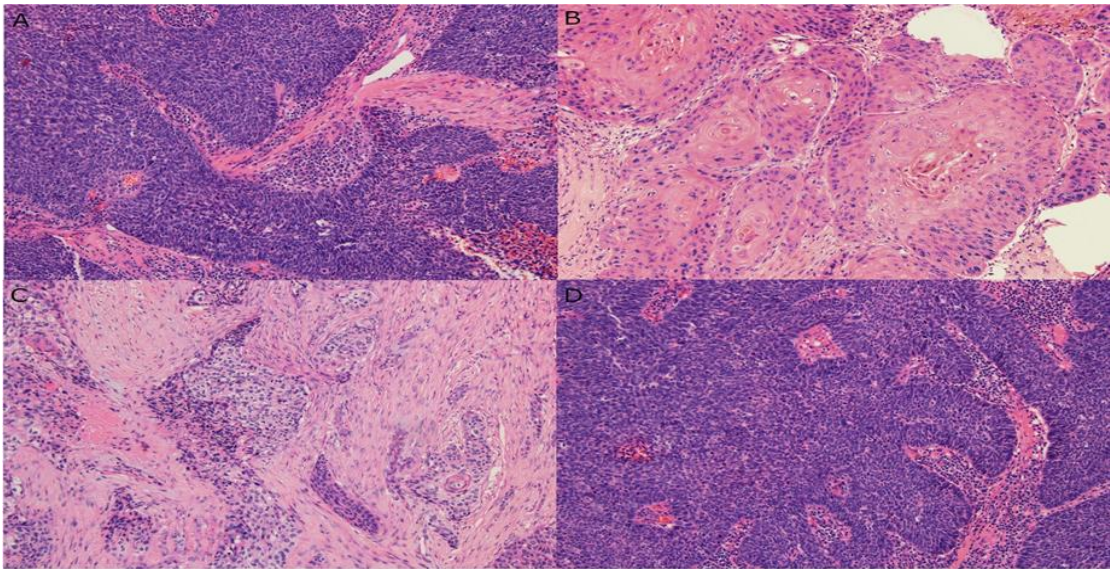


Εικόνα 74: Ανοσοϊστοχημική πρωτεϊνική έκφραση των Bax, VEGF και CD105 σε: Καλά διαφοροποιημένο (WD), Μέτρια διαφοροποιημένο (MD), Ασθενώς διαφοροποιημένο (PD) OSCC. και Στοματικό βλεννογόνο (OM). (400×) (πηγή: DOI: 10.1016/j.patol.2023.02.005)

Εντός των HPV-θετικών όγκων, υπάρχει μεγάλη μορφολογική ποικιλομορφία με πολυάριθμους ιστολογικούς υποτύπους SCC. Υπάρχουν επίσης ποικίλοι βαθμοί κερατινοποίησης, αναπλασίας, στρωματικής ίνωσης και ωρίμανσης πλακώδους διαφοροποίησης. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η γενετική ποικιλομορφία εντός του γονιδιώματος του HPV μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας της καρκινογόνου διαδικασίας και του ιστολογικού αποτελέσματος.

Οι ασθενείς με HPV αρνητικούς όγκους κερατινοποιούνται συχνότερα σε σχέση με άλλους τύπους (65,7%) και επομένως είναι πιο πιθανό να έχουν μεγαλύτερη ωρίμανση πλακώδους διαφοροποίησης και στρωματικής δεσμοπλασίας (440).

Η τυποποίηση του «συμβατικού» SCC (Εικόνα 75) πραγματοποιείται ως εξής:



Εικόνα 75: Ιστολογικοί τύποι SCC με βάση την πλακώδη ωρίμανση και την στρωματική δεσμοπλασία: Α) Μη κερατινοποιημένο SCC χωρίς ώριμη πλακώδη διαφοροποίηση (μεγέθυνση 10Χ). Β) Κερατινοποιημένο SCC με 100% ώριμη πλακώδη διαφοροποίηση (μεγέθυνση 20Χ). C) Κερατινοποιημένο SCC με εκτεταμένη στρωματική δεσμοπλασία (μεγέθυνση 10Χ). D) Μη κερατινοποιημένο SCC χωρίς στρωματική δεσμοπλασία (μεγέθυνση 10Χ)
(πηγή: https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-021-01318-4/figures/2)

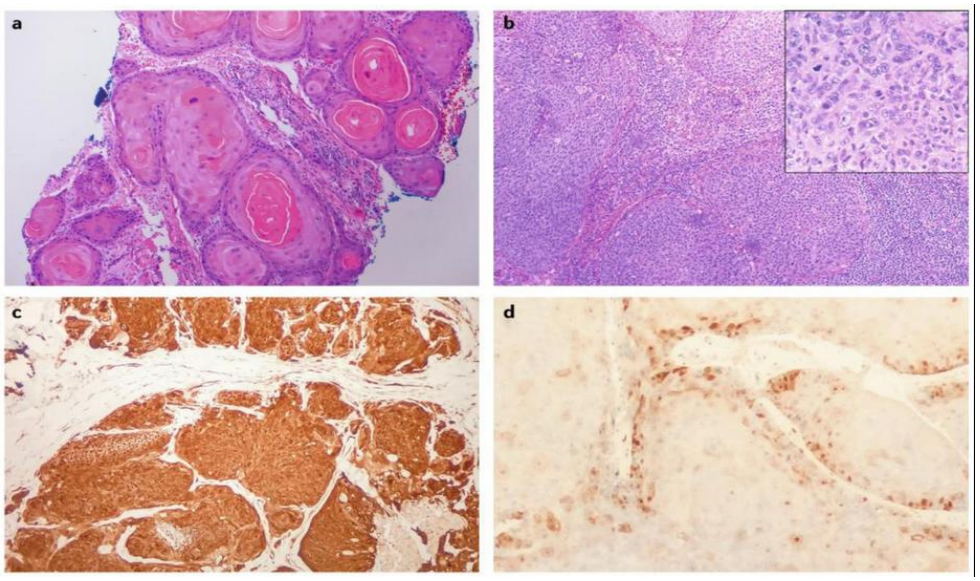
Το SCC κερατινοποιούμενου τύπου αποτελείται εξ ολοκλήρου από ώριμο πλακώδες επιθήλιο χωρίς περιοχές με ΝΚ ή «βασική» μορφολογία. Τα κύτταρα έχουν πολυγωνικά σχήματα με άφθονο, ηωσινοφιλικό (κερατινοποιούμενο) κυτταρόπλασμα, διακριτά κυτταρικά όρια και μεσοκυττάριες γέφυρες. Οι φωλιές είναι συνήθως γωνιώδεις και ακανόνιστες, και συχνά υπάρχει έντονη στρωματική δεσμοπλασία. Το κυτταρόπλασμα των ώριμων πλακωδών κυττάρων είναι γεμάτο με ενδιάμεσα νημάτια κερατίνης που τους προσδίδουν μια πυκνή εμφάνιση.

Το μη κερατινοποιητικό SCC χωρίς πλακώδη ωρίμανση αποτελείται από φύλλα, φωλιές ή δοκίδες οβάλ και συχνά ατρακτοειδών, υπερχρωματικών κυττάρων με δυσδιάκριτα

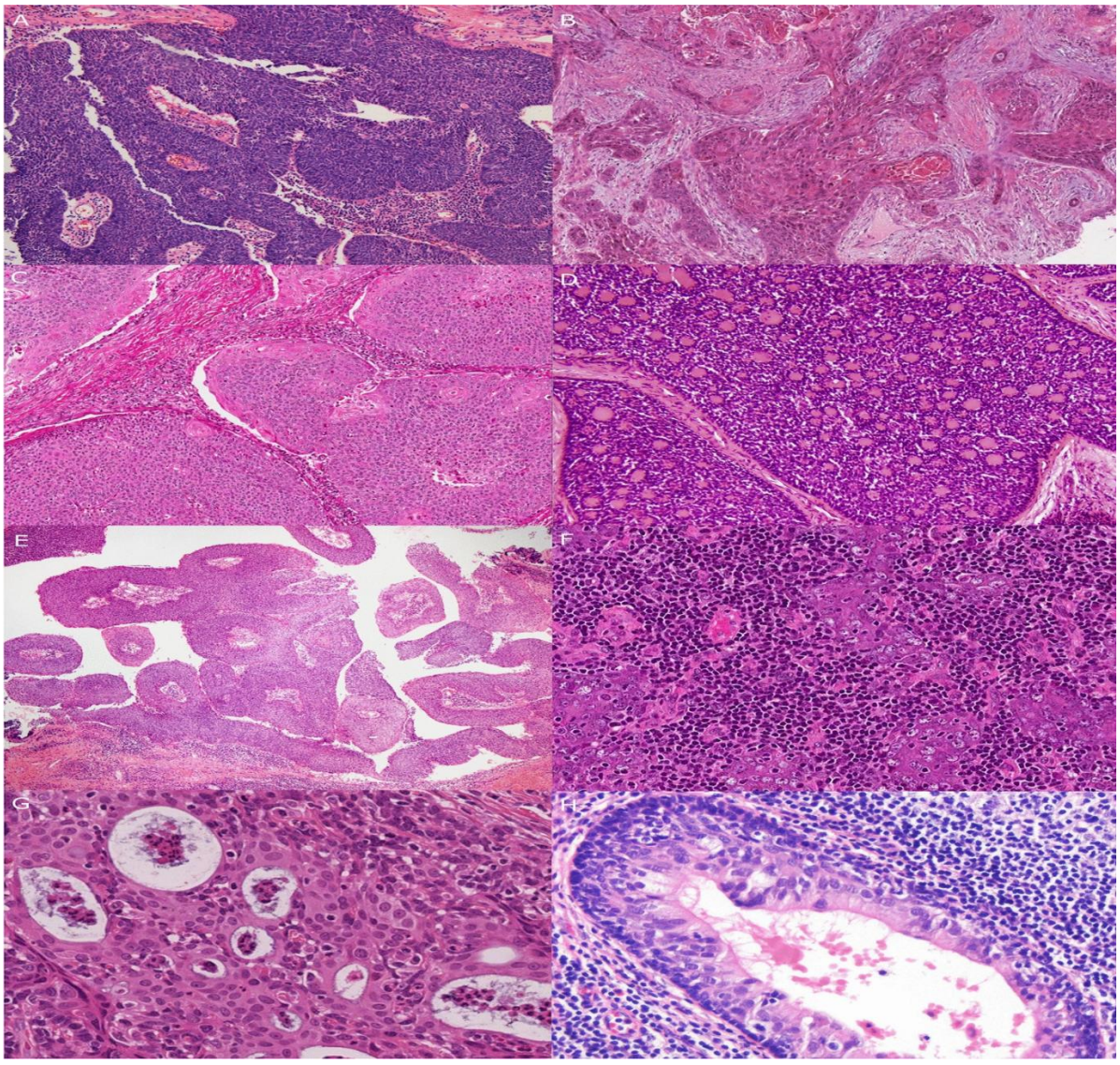
κυτταρικά όρια και χωρίς εμφανή πυρήνια. Έχουν πολύ λίγες ή μόνο μέτριες ποσότητες ηωσινοφιλικού κυτταροπλάσματος. Συνήθως υπάρχει έντονη μιτωτική δραστηριότητα και δεν υπάρχει (ή υπάρχει ελάχιστη) στρωματική αντίδραση στον εισβάλλοντα όγκο. Μπορεί να υπάρχουν και ώριμες περιοχές που αποτελούν λιγότερο από 10% της συνολικής επιφάνειας, οι οποίες εμφανίζουν πλακώδη ωρίμανση, που χαρακτηρίζεται από πολυγωνικά κύτταρα με ώριμο, ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, διακριτά κυτταρικά όρια, μεσοκυττάριες γέφυρες και μαργαριτάρια κερατίνης.

Το μη κερατινοποιητικό SCC με ωρίμανση είναι μια ενδιάμεση κατηγορία και αποτελείται από οριστικές περιοχές με μη κερατινοποιητική μορφολογία SCC, αλλά που έχει επίσης ώριμη πλακώδη διαφοροποίηση που περιλαμβάνει περισσότερο από 10% της επιφάνειας του όγκου. Συχνά επίσης εμφανίζει «αντίστροφη ωρίμανση», όπου τα βασικά εμφανιζόμενα κύτταρα βρίσκονται στο κέντρο των φωλιών, αλλά τα κύτταρα στην περιφέρεια εμφανίζουν πλακώδους ωρίμανση, ένα μοτίβο αντίθετο από αυτό που παρατηρείται στο συμβατικό κερατινοποιημένο SCC (441-442).

Με βάση την διαφοροποίηση και την πλακώδη ωρίμανση, την κερατινοποίηση και την έκφραση ή όχι της p16INK4A με ανοσοϊστοχημεία υπάρχουν διάφοροι συνδυασμοί της ιστολογικής εικόνας του SCC (Εικόνα 76).



Εικόνα 76: Ιστοπαθολογία του SCC. α | Καλά διαφοροποιημένο πλακώδες καρκίνωμα της γλώσσας, που παρουσιάζει ώριμα κύτταρα με ημιοργανωμένη κερατινοποίηση και χαρακτηρίζεται από «κερατινένιο μαργαριτάρι» (10x). β | Κακώς διαφοροποιημένο πλακώδες καρκίνωμα της βάσης της γλώσσας (10x). Το ένθετο δείχνει ανώριμα κύτταρα με πυρηνικό πολυμορφισμό και άτυπες μιτώσεις χωρίς εμφανή στρωμάτωση ή κερατινοποίηση (40x). γ | p16INK4A-θετικό στοματοφαρυγγικό πλακώδες καρκίνωμα που χαρακτηρίζεται από διάχυτη πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση για την πρωτεΐνη κυτταρικού κύκλου p16INK4A με ανοσοϊστοχημεία, ενδεικτικό HPV-θετικής νόσου (10x). δ | p16INK4A-αρνητικό στοματοφαρυγγικό πλακώδες καρκίνωμα παρουσιάζει ελάχιστη χρώση από το ίδιο αντίσωμα κατά του p16INK4A, μια ένταση χρώσης που υποδηλώνει HPV-αρνητική νόσο (40x). Στα μέρη α και β, η χρώση γίνεται με αιματοξυλίνη και ηωσίνη.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243986/#&gid=article-figures&pid=figure-6-uid-5)



Εικόνα 77: Κύριοι τύποι και υπότυποι OPSCC: A) Μη κερατινοποιημένος (μεγέθυνση 10X) B) Κερατινοποιημένος (μεγέθυνση 6X) C) Μη κερατινοποιημένος με ωρίμανση (μεγέθυνση 10X) D) Βασαλοειδές (μεγέθυνση 20X) E) Θηλώδες (μεγέθυνση 4X) F) Λεμφοεπιθηλιακός (μεγέθυνση 10X) G) Αδενοπλακώδες (μεγέθυνση 20X) H) Κροσσωτός αδενοπλακώδες (μεγέθυνση 20X) (πηγή: https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-021-01318-4/figures/1)

3.1.11 TNM ταξινόμηση και σταδιοποίηση κατά AJCC

3.1.11.1 Εισαγωγή

Η σταδιοποίηση του καρκίνου έχει παράσχει ένα πλαίσιο για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης και τον σχεδιασμό θεραπείας βασισμένης σε κατευθυντήριες γραμμές για κάθε στάδιο. Το σύγχρονο σύστημα πήρε την αρχική του μορφή στις αρχές του 1900, περιγράφοντας τον καρκίνο ως τοπική, περιφερειακή ή απομακρυσμένη νόσο. Μεταξύ 1943 και 1952, ο Pierre Denoix της Γαλλίας βασίστηκε σε αυτήν την ιδέα ταξινομώντας

τους καρκίνους με βάση την ανατομική τους θέση και την έκτασή τους, πρωτοπορώντας στο σύγχρονο σύστημα TNM (T=tumor, N=node, M=metastasis). Αυτό το σύστημα υιοθετήθηκε γρήγορα από την Ένωση για τον Διεθνή Έλεγχο του Καρκίνου (Union for International Cancer Control-UICC) της Ευρώπης το 1953 (445). Λίγο αργότερα, το 1959, ιδρύθηκε η Αμερικανική Κοινή Επιτροπή Καρκίνου (American Joint Committee on Cancer-AJCC), υιοθετώντας το σύστημα σε τροποποιημένη μορφή για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) (446).

Καθώς και τα δύο συστήματα κέρδισαν ευρεία αποδοχή, οι επιτροπές TNM της AJCC και της UICC διαμόρφωσαν ένα ενιαίο σύστημα το 1982 (288,445). Η προκύπτουσα σειρά συστημάτων σταδιοποίησης AJCC/UICC μαζί με κατευθυντήριες γραμμές και συστάσεις θεραπείας βασισμένες σε στοιχεία, συμπεριλαμβανομένου του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) των ΗΠΑ, έχουν προσφέρει συνεχή εικόνα για τη βέλτιστη πορεία διαχείρισης του HNC. Ωστόσο, καθώς το τοπίο γνώσης υφίσταται αλλαγές, οι κατηγοριοποιήσεις φυσικά απαρχαιώνονται, απαιτώντας βελτίωση και προσαρμογή. Ιδιαίτερα, κατά την εμφάνιση του OPSCC που σχετίζεται με τον HPV και κατά τη διάρκεια της βελτίωσης των αποτελεσμάτων, μελέτες υπέδειξαν ότι μπορεί να είναι απαραίτητη μια τροποποίηση του συστήματος σταδιοποίησης (447) με σαφέστερους διαχωρισμούς στις προγνωστικές κατηγοριοποιήσεις του OSCC και του OPSCC. Στη συνέχεια, η AJCC δημοσίευσε πρόσφατα το εγχειρίδιο σταδιοποίησης της 8ης έκδοσης, με ισχύ από την 1η Ιανουαρίου 2018 (448).

3.1.11.2 Σύστημα TNM

Το σύστημα σταδιοποίησης AJCC/UICC είναι ένα σημαντικό εργαλείο στην ογκολογία, που χρησιμοποιείται σήμερα παγκοσμίως για την κλινική, παθολογική σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση της νόσου. Τα πλακώδη καρκινώματα (SCC) της κεφαλής και του τραχήλου είναι μια ετερογενής νόσος. Η ταξινόμηση TNM προσφέρει μια αξιόπιστη μέθοδο για την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με HNSCC με βάση ορισμένα χαρακτηριστικά του όγκου. Χρησιμοποιείται επίσης στον σχεδιασμό της θεραπείας, και έχει βοηθήσει στην τυποποίηση του τρόπου με τον οποίο σταδιοποιείται ο καρκίνος και αναφέρονται τα αποτελέσματα της θεραπείας σε όλο τον κόσμο. Αν και το αρχικό σύστημα TNM βασιζόταν αποκλειστικά στην ανατομική έκταση του όγκου, άλλες μη ανατομικές παράμετροι έχουν προστεθεί σε αυτό. Το σύστημα TNM σταδιοποίησης εξαρτάται από τρία βασικά κλινικά χαρακτηριστικά:

1. T=tumor, μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου σε εκατοστά
2. N=nodes, διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων
3. M=metastasis, απομακρυσμένες μεταστάσεις

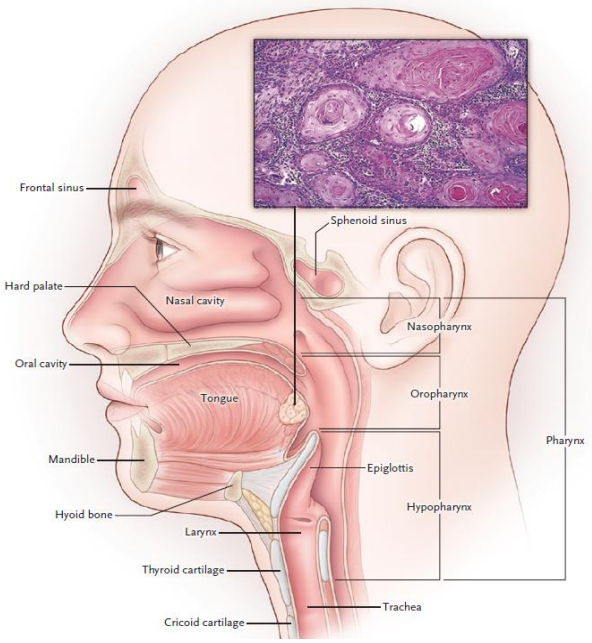
Τα πρώτα συστήματα TNM σε γενικές γραμμές δεν λαμβάναν υπόψη αρκετούς παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση όπως :

1) Το βάθος διήθησης
2) Η μορφή του νεοπλάσματος (εξωφυτικό ή διηθητικό)
3) Ο βαθμός διαφοροποίησης
4) Ο ιστολογικός τύπος
5) Η έκταση της επέκτασης στους παρακείμενους ιστούς
6) Οι χαρακτήρες των λεμφαδενικών μεταστάσεων (καθηλωμένοι, εξέλκωση του υπερκείμενου δέρματος)
7) Η παρουσία περινευρικής διήθησης
8) Η εξωκαψική διήθηση

Η AJCC χρησιμοποιεί το σύστημα σταδιοποίησης TNM, μαζί με το σύστημα της UICC, για την ταξινόμηση της νόσου και τον καθορισμό της θεραπείας για τον HNSCC. Η σταδιοποίηση διαφέρει σε κάθε ανατομική θέση.

Η AJCC έχει καθορίσει τα όρια της στοματικής κοιλότητας ως εκτεινόμενα από το όριο μεταξύ ερυθρού κρασπέδου και δερματικής μοίρας των χειλέων πρόσθια, ως το όριο μαλθακής και σκληρής υπερώας οπίσθια άνω, το γευστικό λάμδα οπίσθια κάτω και τις πρόσθιες παρίσθμιες καμάρες οπίσθια πλάγια. Μέσα στην στοματική κοιλότητα καθόρισε επτά περιοχές: 1) το χείλος, ουσιαστικά χωρίς τη βλεννογόνιο μοίρα του, 2) τον παρειακό βλεννογόνο, 3) την άνω και την κάτω φατνιακή απόφυση, 4) το οπισθογόμφιο τρίγωνο το οποίο αφορά μια τριγωνική περιοχή βλεννογόνου, ο οποίος επαλείφει τον κλάδο της κάτω γνάθου πίσω από τον τελευταίο γομφίο, 5) το έδαφος του στόματος, 6) την σκληρά υπερώα και 7) τη γλώσσα η οποία ουσιαστικά αντιστοιχεί στα δύο πρόσθια τριτημόριά της, μπροστά από το γευστικό λάμδα και η οποία αποτελείται από την κορυφή, τα δύο πλάγια χείλη της, τη ράχη και την κοιλιακή επιφάνεια της. Ο στοματοφάρυγγας βρίσκεται όπισθεν της στοματικής κοιλότητας και περιλαμβάνει το οπίσθιο τριτημόριο της γλώσσας ή βάση της γλώσσας, τη μαλθακή υπερώα, τις παρίσθμιες αμυγδαλές και το πλάγιοπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα (Εικόνα 78) (275).

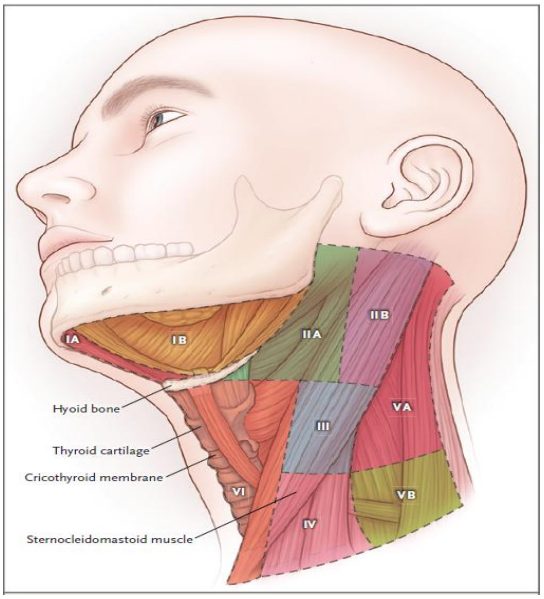
Το Τ αφορά τον πρωτοπαθή όγκο, την εντόπιση, την μέγιστη διάμετρό του και τη διήθηση των γειτονικών δομών.



Εικόνα 78: Κύριες Ανατομικές Εντοπίσεις του HNSCC μεταξύ αυτών η Στοματική Κοιλότητα και ο Στοματοφάρυγγας. (πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402180/)

Ο τράχηλος χωρίζεται σε έξι χειρουργικά επίπεδα βασισμένα σε ανατομικές δομές. Κάθε ανατομική περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου έχει προβλέψιμη λεμφική παροχέτευση στους πάνω από 300 λεμφαδένες του τραχήλου. Η Επιτροπή της Χειρουργικής και Ογκολογίας Κεφαλής και Τραχήλου της Αμερικάνικης Ακαδημίας Ωτορινολαρυγγολογίας -Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου (Committee for the Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, AAO-HNS) ομαδοποιεί τους λεμφαδένες στον τράχηλο σε έξι επίπεδα προσφέροντας τη δυνατότητα συνεννόησης μεταξύ των ιατρών και του καλύτερου σχεδιασμού της χειρουργικής επέμβασης (Εικόνα 79 και Πίνακας 10) (275).

Το επίπεδο Ι απαρτίζεται από τα υποεπίπεδα ΙΑ και ΙΒ. Το επίπεδο ΙΑ περιλαμβάνει τους υπογενείδιους λεμφαδένες και αφορίζεται προς τα πίσω από το υοειδές οστό και προς τα πλάγια από την πρόσθια γαστέρα του διγάστορα μυός μέχρι και την γενειακή σύμφυση εμπρός. Το επίπεδο ΙΒ ή αλλιώς υπογνάθιο τρίγωνο περιλαμβάνει τους υπογνάθιους λεμφαδένες, αφορίζεται από την πρόσθια γαστέρα του διγάστορα μυός προς τα εμπρός, τον βελονοϋοειδή μυ προς τα πίσω και το κάτω χείλος του σώματος της κάτω γνάθου προς τα επάνω.



Εικόνα 79: Ομάδες Τραχηλικών Λεμφαδένων. (πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402180/)

Το επίπεδο ΙΙ απαρτίζεται από τα υποεπίπεδα ΙΙΑ και ΙΙΒ και περιλαμβάνει τους ανώτερους σφαγιτιδικούς λεμφαδένες καθώς και τους λεμφαδένες πέριξ του παραπληρωματικού νεύρου. Το επίπεδο ΙΙ αφορίζεται προς τα κάτω από ένα οριζόντιο επίπεδο που περνά από το κάτω χείλος του υοειδούς οστού, προς τα άνω από το επίπεδο της βάσης του κρανίου, προς τα πίσω από το οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός και προς τα εμπρός από τον βελονοϋοειδή μυ. Χωρίζεται σε υποεπίπεδο ΙΙΑ προς τα εμπρός και ΙΙΒ πίσω από το παραπληρωματικό νεύρο.

Το επίπεδο ΙΙΙ περιλαμβάνει τους μέσους σφαγιτιδικούς λεμφαδένες, και αφορίζεται από ένα οριζόντιο επίπεδο στο ύψος του κάτω χείλους του κρικοειδούς χόνδρου ως κατώτερο όριο, από ένα οριζόντιο επίπεδο στο κάτω χείλος του υοειδούς οστού ως ανώτερο όριο, από ένα πρόσθιο χείλος που αντιστοιχεί στον στερνοϋοειδή μυ και από ένα οπίσθιο όριο που αντιστοιχεί στο οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός.

Το επίπεδο ΙV περιλαμβάνει τους κατώτερους σφαγιτιδικούς λεμφαδένες. Το κατώτερο όριο αφορίζεται από την κλείδα, το ανώτερο όριο από το οριζόντιο επίπεδο στο ύψος του κάτω χείλους του κρικοειδούς χόνδρου, το πρόσθιο όριο από τον στερνοϋοειδή μυ και το οπίσθιο όριο από το οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός.

Το επίπεδο V το οποίο ονομάζεται και οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο αφορά όλους τους λεμφαδένες ανάμεσα στο οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, το πρόσθιο χείλος του τραπεζοειδούς μυός και την κλείδα. Χωρίζεται δε σε VA προς τα άνω και VB προς τα κάτω, από το οριζόντιο επίπεδο στο ύψος του κρικοειδούς χόνδρου.

Επίπεδο	Περιεχόμενο	Χειρουργικά όρια
I	Υπογνάθιοι και υπογενείδιοι λεμφαδένες	Άνω όριο: κάτω χείλος του σώματος της κάτω γνάθου. Οπίσθιο όριο: βελονοϋοειδής μυς. Κάτω όριο: υοειδές οστό.
II	Ανώτεροι σφαγιτιδικοί λεμφαδένες	Άνω όριο: βάση του κρανίου. Πρόσθιο όριο: βελονοϋοειδής μυς. Κάτω όριο: οριζόντιο επίπεδο από το κάτω χείλος του υοειδούς οστού. Οπίσθιο όριο: το οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστειδούς μυός.
III	Μέσοι σφαγιτιδικοί λεμφαδένες	Άνω όριο: οριζόντιο επίπεδο από το υοειδές οστό. Πρόσθιο όριο: ο σύστοιχος στερνοϋοειδής μύς. Κάτω όριο: οριζόντιο επίπεδο στο κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου. Οπίσθιο όριο: το οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστειδούς μυός.
IV	Κατώτεροι σφαγιτιδικοί λεμφαδένες	Άνω όριο: οριζόντιο επίπεδο στο κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου. Πρόσθιο όριο: ο σύστοιχος στερνοϋοειδής μύς. Κάτω όριο: η κλείδα. Οπίσθιο όριο: οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστειδούς μυός.
V	Λεμφαδένες οπισθίου τριγώνου	Οπίσθιο όριο: το πρόσθιο χείλος του τραπεζοειδούς. Κάτω όριο: η κλείδα. Πρόσθιο όριο: οπίσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστειδούς μυός.
VI	Πρόσθιο διαμέρισμα του τραχήλου	Άνω όριο: το υοειδές οστό. Κάτω όριο: η στερνική εντομή. Πλάγια όρια: το προς τη μέση γραμμή όριο του καρωτιδικού ελύτρου.
VII	Ανώτεροι λεμφαδένες του μεσοπνευμονίου	Αφορίζεται από τις δύο τραχειοοισοφαγικές αύλακες και ένα οριζόντιο επίπεδο στο ύψος της ανωνύμου αρτηρίας.

Πίνακας 10. Ανατομικά όρια και περιεχόμενο των επιπέδων του τραχήλου.

Τέλος υπάρχει το επίπεδο VI το οποίο συμπεριλαμβάνει τους προτραχειακούς, τους παρατραχειακούς και τους προλαρυγγικούς λεμφαδένες και τοπογραφικά αφορίζεται από τα καρωτιδικά έλυτρα επί τα εκτός, από την στερνική εντομή προς τα κάτω και από το υοειδές οστό προς τα άνω. Το επίπεδο VI ονομάζεται και πρόσθιο διαμέρισμα.

Αυτό που έχει σημασία για τον καθορισμό του N είναι η ύπαρξη θετικότητας στον τράχηλο, το μέγεθος και ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων και η πλευρά εντόπισης στον τράχηλο (σε σχέση με την βλάβη). Τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα μέσα για την εκτίμηση της πιθανότητας μεταστάσεων στους λεμφαδένες του τραχήλου αποτελεί παραδοσιακά η ψηλάφηση, η CT με λεπτές τομές σε διάφορους άξονες από τη βάση του εγκεφαλικού κρανίου ως και τις κλείδες με απαραίτητη βέβαια τη χρήση του σκιαγραφικού για τον διαχωρισμό των λεμφαδενικών από τις αγγειακές δομές (449), η MRI με την ακολουθία T1 με καταστολή του λίπους (450) και τέλος ο U/S σε συνδυασμό με FNAC με εξαιρετικά αποτελέσματα στη διάγνωση (449).

Το M αφορά την απομακρυσμένη μετάσταση και πιο συγκεκριμένα την ύπαρξή της ή όχι. Οι περιοχές, στις οποίες ο καρκίνος του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας μεθίσταται συχνότερα είναι οι πνεύμονες, τα οστά, το ήπαρ και οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Επειδή η απλή ακτινογραφία του θώρακα παρέχει χαμηλή ευαισθησία και αποτυγχάνει να καταδείξει την παρουσία πνευμονικών εντοπίσεων σε >2/3 των ασθενών,

συνιστάται πάντα να γίνεται έλεγχος με CT θώρακα συμπεριλαμβανόμενης και της άνω κοιλίας που θα καταδεικνύει βλάβες τόσο στον υποκλείδιο βόθρο όσο και στο πνευμονικό παρέγχυμα, συμπεριλαμβανομένου και του σύγχρονου δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μεταστάσεων είναι αυξημένος, όταν η νόσος είναι αρκετά εκτεταμένη κατά την πρώτη προσέλευση, καθώς και σε περιστατικά με προχωρημένη μεταστατική λεμφαδενοπάθεια.

3.1.11.3 8η έκδοση TNM ταξινόμησης και σταδιοποίησης κατά AJCC

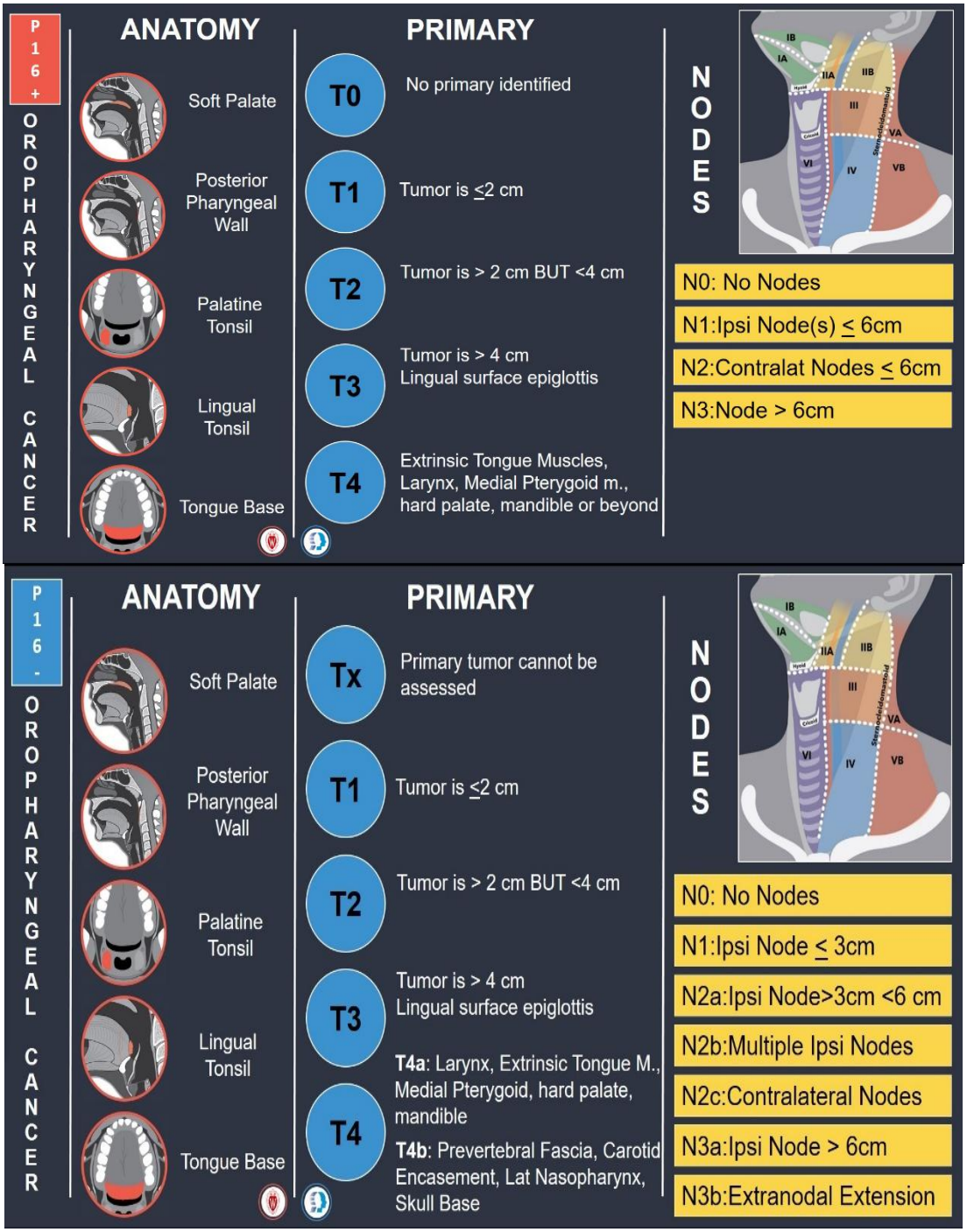
Το σημερινό TNM σύστημα σταδιοποίησης είναι βασισμένο στο τελευταίο AJCC σύστημα που εκδόθηκε το Ιανουάριο 2018. Αυτό χρησιμοποιεί ως βάση την Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση που ονομάζεται και Διεγχειρητική Σταδιοποίηση.

Η Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται σε πληροφορίες οι οποίες προέρχονται από την παθολογοανατομική εξέταση των ιστών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Είναι ακριβέστερη όσον αφορά τον προσδιορισμό της έκτασης του όγκου και της προσβολής επιχωρίων λεμφαδένων. Μερικές φορές, όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή για διάφορους λόγους, γίνεται στο καρκίνο μία Κλινική αντί για Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση.

Η Κλινική Σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται σε όλες τις πληροφορίες οι οποίες συλλέγονται πριν από τη λήψη της απόφασης για την επιλογή της θεραπείας και στα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης, της ενδοσκόπησης, της βιοψίας και του απεικονιστικού ελέγχου. Αυτή χρησιμοποιείται για τον θεραπευτικό σχεδιασμό. Μερικές φορές όμως, ο καρκίνος μπορεί να έχει επεκταθεί παραπάνω από αυτό που η κλινική σταδιοποίηση έχει εκτιμήσει και η πρόγνωση του ασθενούς να μην είναι τόσο ακριβής όσο είναι με την παθολογοανατομική σταδιοποίηση.

Η σταδιοποίηση του OPSCC απαιτεί αξιολόγηση της κατάστασης του HPV, η οποία περιλαμβάνει τεχνικές υβριδισμού in situ ή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για τον προσδιορισμό του DNA του HPV ή του ιικού φορτίου, ή ανοσοϊστοχημικό έλεγχο για την ανίχνευση της έκφρασης πρωτεΐνης p16, η οποία είναι ένας υποκατάστατος δείκτης για τη θετικότητα στον HPV. Οι ασθενείς με OPSCC που σχετίζεται με τον HPV (p16-θετικό) είναι νεότεροι, στην πλειοψηφία λευκοί, με λιγότερα χρόνια καπνίσματος στο ιστορικό τους, με μικρότερους πρωτοπαθείς όγκους, με καλύτερα αποτελέσματα από τους ασθενείς

με HPV-αρνητική νόσο, καθώς και υψηλότερο 8ετές συνολικό ποσοστό επιβίωσης (70,9% έναντι 30,2%) (451). Το 2017, η AJCC και η UICC εισήγαγαν ένα ξεχωριστό σύστημα σταδιοποίησης για ασθενείς με HPV-θετικό OPSCC, σε αναγνώριση της βελτιωμένης πρόγνωσης για αυτήν την υποομάδα (Εικόνα 80, Πίνακες 11 και 12) (452,453).



Εικόνα 80: Ταξινόμηση του OPC με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά (T, N) και το p16. (πηγή: https://x.com/tabby_kennedy/status/1459540883452436483)

Tumor–Node–Metastasis Classification of HPV–Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer.		
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

Πίνακας 11. Ταξινόμηση TNM των OPSCCs από την AJCC και την UICC, 8η έκδοση.
(πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402180/)

Prognostic Stages According to the TNM Classification.						
Stage	**HPV-Positive Oropharyngeal Cancer**			**HPV-Negative Oropharyngeal Cancer**		
	Tumor	Node Metastasis	Metastasis	Tumor	Node	
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
	T4	N0, N1, N2, or N3	M0			
IV	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

Πίνακας 12. Η ταξινόμηση των προγνωστικών σταδίων των OPSCCs από την AJCC και την UICC, 8η έκδοση. (πηγή: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402180/)

Η σταδιοποίηση του OSCC διαφοροποιείται από αυτή του OPSCC σε μερικά σημεία του TNM συστήματος (454):

Η κατηγοριοποίηση του όγκου με βάση το μέγεθός του (T-staging) βασίζεται στις διαστάσεις που αυτός καταλαμβάνει αλλά και στην εν τω βάθει διήθησή του (Depth of Invasion-DOI). Το DOI αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, τόσο σχετικά με τον κίνδυνο ύπαρξης απομακρυσμένων μεταστάσεων, όσο και με τα ποσοστά επιβίωσης από τον συγκεκριμένο κακοήθη όγκο. Κάθε 5mm κάθετης φάσης διήθησης αυξάνεται η κατάταξη κατά μία κλίμακα μεγέθους όγκου (T) (Πίνακας 13).

Η κατηγοριοποίηση του όγκου με βάση τις λεμφαδενικές μεταστάσεις (N-staging) στηρίζεται στην ύπαρξη, την εντόπιση και τον αριθμό παθολογικών τραχηλικών λεμφαδένων, καθώς και στην αμφοτερόπλευρη ή μη παρουσία τους. Στην 8^{η} έκδοση του TNM συστήματος, στην κατάταξη N προστέθηκε και ο όρος της εξωλεμφαδενικής επέκτασης (ExtraNodal Extension-ENE), η οποία σχετίζεται με το βαθμό μεταστατικής ικανότητας του όγκου. Η εξωλεμφαδενική επέκταση του όγκου, με βάση την τελευταία αναθεώρηση, κατηγοριοποιεί το νεόπλασμα αυτομάτως στο στάδιο N3b (Πίνακας 13 και 14).

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for the Oral Cavity (including mucosa of lip) (8th ed., 2017)
(Nonepithelial tumors such as those of lymphoid tissue, soft tissue, bone, and cartilage, mucosal melanoma, and cutaneous squamous cell carcinoma of the vermilion lip are not included)

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm with depth of invasion (DOI)* ≤5 mm
T2	Tumor ≤2 cm, with DOI* >5 mm and ≤10 mm *or* tumor >2 cm and ≤4 cm, with DOI* ≤10 mm
T3	Tumor >2 cm and ≤4 cm, with DOI* >10 mm *or* tumor >4 cm, with DOI* ≤10 mm
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease Tumor >4 cm, with DOI* >10 mm *or* tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.
T4b	Very advanced local disease Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery

*DOI is depth of invasion and *not* tumor thickness.

Regional Lymph Nodes (N)

Clinical N (cN)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension ENE(–)
N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); *or* metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); *or* in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); *or* metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L).
Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(–) or ENE(+).

Πίνακας 13. Τ και κλινική Ν σταδιοποίηση του OSCC με βάση την 8η έκδοση κατά AJCC (πηγή: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437)

Ανάλογα, λοιπόν με την κατάταξη σε κάθε επιμέρους τμήμα του TNM αλλά και τον μεταξύ τους συνδυασμό προκύπτει η τελική σταδιοποίηση του νεοπλάσματος βάση της 8ης έκδοσης της AJCC (Πίνακας 14).

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for the Oral Cavity (including mucosa of lip) (8th ed., 2017)
(Nonepithelial tumors such as those of lymphoid tissue, soft tissue, bone, and cartilage, mucosal melanoma, and cutaneous squamous cell carcinoma of the vermilion lip are not included)

Regional Lymph Nodes (N)

Pathological N (pN)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(–)
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); *or* larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); *or* metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); *or* in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(–)
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension, and ENE(+); *or* a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)
N2b	Metastases in multiple ipsilateral node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); *or* metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); *or* multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+); *or* a single contralateral node of any size and ENE (+)
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); *or* multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+); *or* a single contralateral node of any size and ENE (+)

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L).
Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(–) or ENE(+).

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Histologic Grade (G)

GX	Cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated

Prognostic Stage Groups

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Stage IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Πίνακας 14. Παθολογοανατομική Ν σταδιοποίηση, Μ σταδιοποίηση, Βαθμός διαφοροποίησης (grade) και προγνωστικό στάδιο του OSCC με βάση την 8η έκδοση κατά AJCC. (πηγή: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437)

3.1.11.4 Σημαντικές τροποποιήσεις στην 8η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης TNM για OSCC και OPSCC

Τα τελευταία 20 χρόνια, με κάθε νέα έκδοση, το TNM σύστημα σταδιοποίησης έχει εξελιχθεί με την προσθήκη νέων προγνωστικών παραγόντων. Η 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης AJCC-UICC που δημοσιεύθηκε τον Οκτώβριο του 2016 έχει ενσωματώσει πιο ουσιαστικές αλλαγές από αρκετές προηγούμενες εκδόσεις. Υπάρχουν σημαντικές τροποποιήσεις, συγκριτικά με την προηγούμενη 7η έκδοση, στη σταδιοποίηση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, του καρκίνου του στοματοφάρυγγα και των άγνωστων πρωτοπαθών καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου (Πίνακας 15).

Change	7th Ed. (2010)	8th Ed. (2017)		
		Oral Cavity	Oropharynx (p16-negative)	Oropharynx (p16-positive)
T-Classification	**TX:** primary tumor cannot be assessed **T0:** no primary **Tis:** carcinoma *in situ* **T1:** size ≤2 cm **T2:** size 2-≤4 cm **T3:** size >4 cm or extension to lingual surface of epiglottis **T4:** ◦ **T4a:** moderately advanced (extrinsic tongue muscle involvement constituted T4a) ◦ **T4b:** very advanced	**T1:** size ≤2 cm and **DOI ≤5 mm** **T2:** size ≤2 cm and **DOI 5-≤10 mm** or size 2-≤4 cm and **DOI ≤10 mm** **T3:** size >4 cm or **any tumor > 10 mm DOI**		**T0** if provenp16+ disease without evidence of primary tumor All locally advanced combined to **T4**
N-Classification	**NX:** regional node involvement cannot be assessed **N0:** no LN involved **N1:** single ipsi LN ≤3 cm in size **N2:** **N2a:** single ipsi LN, 3-≤6 cm in size **N2b:** multiple ipsi LNs, all ≤6 cm in size **N2c:** any bi or ctr LNs, all ≤6 cm in size **N3:** any LN >6 cm in size	**Clinical** **N0–N2:** same as previous and **ENE(-)** **N3** now with subcategories: **N3a:** previous N3 (size >6 cm) and **ENE(-)** **N3b:** any **ENE(+)**, either clinical or radiographic **Pathologic** **Criteria for pathologic ENE(+):** Oral cavity: only macroscopic (>2 mm) Oropharynx: micro- (≤2 mm) or macroscopic (>2 mm) **N1–N2:** same as previous and **ENE(-)** with exception: **N2a** includes lymph node **≤3 cm, ENE(+) LN** **N3** now with subcategories: **N3a** is previous N3 (size >6 cm) and **ENE(-)** **N3b: ≥3 cm and ENE(+) LN** or **> 1 ENE(+) LNs**		• Previous N1, N2a, N2b combined to **N1 (≤6 cm with or without ENE)** • Previous N2c isN2 (≤6 cm with or without ENE) • **ENE status not incorporated** •**N1:** ≤4 LNs involved •**N2:** >4 LNs involved
TNM Stage Grouping	Clinical or pathological TNM used for same grouping system	Same as previous		**Separate clinical and pathological TNM groupings**

DOI: depth of invasion; LN: lymph node; ENE(+): extranodal extension present; ENE(-): extranodal extension absent; ipsi: ipsilateral; bi: bilateral; ctr: contralateral.

Πίνακας 15. Σύνοψη σύγκρισης της 7ης και 8ης έκδοσης AJCC σταδιοποίησης των OSCC και OPSCC. (πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7221211/pdf/main.pdf)

Καρκίνος στοματοφάρυγγα

Επί του παρόντος, στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, ο OPC που σχετίζεται με τον HPV παρουσιάζει την ταχύτερα αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ όλων των

καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Ο OPC που σχετίζεται με τον HPV είναι μια εντελώς διαφορετική ασθένεια από την παραδοσιακή αντίστοιχή της (OPC που προκαλείται από τον καπνό), με μοναδική βιολογική συμπεριφορά. Ενώ η 7η έκδοση της σταδιοποίησης TNM του OPC αντικατοπτρίζει επαρκώς τη συμπεριφορά των OPCs που συνήθως σχετίζονται με την κατάχρηση καπνού και αλκοόλ (που δεν προκαλούνται από τον HR-HPV), δεν περιγράφει σωστά τη νόσο HR-HPV σε σχέση με την πρόγνωση ή τη συμπεριφορά (455-457). Καθώς ο αριθμός των OPC που προκαλούνται από τον HPV αυξήθηκε, ο αλγόριθμος σταδιοποίησης της 7ης έκδοσης έχασε την ικανότητα διαφοροποίησης μεταξύ των σταδίων (διάκριση κινδύνου) και η αριθμητική ισορροπία στρεβλώθηκε προς το στάδιο III και IV, μειώνοντας τα προγνωστικά χαρακτηριστικά οποιουδήποτε συγκεκριμένου σταδίου. Επομένως, χρειάστηκε ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης για τον OPC HR-HPV.

Επειδή η εντόπιση ή η ιστολογία από μόνες τους δεν μπορούν να διαφοροποιήσουν τις δύο οντότητες, ήταν επιτακτική ανάγκη να προσδιοριστεί μια ακριβής ή χαρακτηριστική δοκιμασία για τη διάκριση των δύο τύπων OPC. Μια επιλογή ήταν να ληφθεί υπόψη η έκθεση στον καπνό έναντι της μη έκθεσης στον καπνό για να οριστούν οι δύο τύποι νόσου του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, η χρήση καπνού εντοπίζεται σε ασθενείς με όγκους που σχετίζονται με τον HR-HPV, και όγκοι που δεν σχετίζονται με τον HR-HPV εμφανίζονται σε χρήστες που δεν καπνίζουν (αλλά συμπεριφέρονται όπως οι κλασικοί όγκοι που σχετίζονται με τον καπνό). Ως εκ τούτου, η έκθεση στον καπνό αποτυγχάνει ως διαφοροποιητικό χαρακτηριστικό. Η άμεση ανίχνευση HR-HPV μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δείγματα ιστών μέσω υβριδισμού in situ (ISH), αλλά είναι ακριβή και δεν είναι καθολικά διαθέσιμη, καθιστώντας την ISH μη βέλτιστη για παγκόσμια υιοθέτηση. Η ανοσοϊστοχημεία για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης καταστολής όγκων p16 είναι ένας καθιερωμένος, ισχυρός υποκατάστατος βιοδείκτης για την καρκινογένεση που προκαλείται από τον HPV. Είναι επίσης ένας ανεξάρτητος θετικός προγνωστικός παράγοντας στο πλαίσιο της OPC (114,457). Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη p16 είναι φθηνή, έχει σχεδόν καθολική διαθεσιμότητα και είναι σχετικά εύκολη στην ερμηνεία. Ως εκ τούτου, τα OPCs πλέον σταδιοποιούνται σύμφωνα με δύο διακριτά συστήματα, ανάλογα με το αν υπερεκφράζουν ή όχι την πρωτεΐνη p16 (458). Η σταδιοποίηση από το σύστημα OPC που σχετίζεται με τον HR-HPV θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας καθιερωμένα κριτήρια (459). Συγκεκριμένα, το σημείο αποκοπής για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 είναι η διάχυτη (≥75%) έκφραση όγκου, με τουλάχιστον μέτρια (+2/3)

ένταση ανοσοχρώσης. Αυτό συμπίπτει με το συνηθισμένο πρότυπο χρώσης που παρατηρείται στα OPC που σχετίζονται με τον HR-HPV. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 συνήθως εντοπίζεται στους πυρήνες και το κυτταρόπλασμα των καρκινικών κυττάρων, και η χρώση p16 που εντοπίζεται μόνο στο κυτταρόπλασμα θεωρείται μη ειδική και επομένως μη διαγνωστική (αρνητική).

Για να αντικατοπτριστούν οι πολύ διαφορετικές βιολογικές και αιτιολογικές διαφορές μεταξύ των ασθενειών που εμφανίζονται στον ρινοφάρυγγα, τον στοματοφάρυγγα και τον υποφάρυγγα, το Εγχειρίδιο Σταδιοποίησης Καρκίνου AJCC, 8η έκδοση, έχει χωριστεί σε 3 ξεχωριστά κεφάλαια - ρινοφάρυγγα, OPC που σχετίζεται με τον HR-HPV (p16-θετικό), υποφάρυγγα και μη HR-HPV (p16-αρνητικό) OPC.

Οι κατηγορίες T τόσο στον p16-θετικό, σχετιζόμενο με HR-HPV OPC όσο και στον p16-αρνητικό, μη σχετιζόμενο με HR-HPV OPC ήταν εξίσου έγκυρες από προγνωστικής άποψης και επομένως παραμένουν οι ίδιες με 2 εξαιρέσεις: η ταξινόμηση p16-θετικού δεν περιλαμβάνει καρκίνωμα in situ (Tis) (λόγω του μη επιθετικού προτύπου διηθητικού p16-θετικού OPC και της έλλειψης διακριτής βασικής μεμβράνης στο επιθήλιο του δακτυλίου Waldeyer), και η κατηγορία T4b έχει αφαιρεθεί από τον p16-θετικό OPC (επειδή οι καμπύλες των κατηγοριών T4a και T4b αποδείχθηκαν δυσδιάκριτες) (Πίνακες 16 και 17) (458). Οι p16-αρνητικοί καρκίνοι του στοματοφάρυγγα, όπως και άλλοι καρκίνοι που δεν σχετίζονται με HR-HPV στην κεφαλή και τον τράχηλο, όπως αυτοί της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του υποφάρυγγα και των παραρρινίων κόλπων, δεν περιλαμβάνουν πλέον κατηγορία T0. Δεν υπάρχει λογική που να υποστηρίζει τη διατήρηση του χαρακτηρισμού T0 εκτός των καρκίνων του στοματοφάρυγγα και του ρινοφάρυγγα που σχετίζονται με τον ιό HPV.

T CATEGORY	T CRITERIA
T0	No primary identified
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond [b]

Πίνακας 16. Κλινική και Παθολογική Κατηγορία T για σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-θετικό), με βάση την 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης AJCC-UICC.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

T CATEGORY	T CRITERIA
Tx	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible [b]
T4b	Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery

Πίνακας 17. Κλινική και Παθολογική Κατηγορία Τ για μη σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-αρνητικό), με βάση την 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης AJCC-UICC.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

Η ταξινόμηση cTNM του p16-θετικού, σχετιζόμενου με HR-HPV OPC ισχύει για όλους τους ασθενείς πριν από τη θεραπεία (ανεξάρτητα από την προβλεπόμενη μορφή θεραπείας). Το cTNM χρησιμοποιεί πληροφορίες από τη φυσική εξέταση και οποιαδήποτε απεικόνιση πραγματοποιείται. Οι κλινικά εμπλεκόμενοι λεμφαδένες, είτε ένας είτε πολλαπλοί, εφόσον είναι ομόπλευροι και <6 cm σε μέγεθος, έχουν παρόμοιο αντίκτυπο στην επιβίωση και επομένως περιλαμβάνονται στην ίδια κατηγορία N: N1. Η επιβίωση με κλινικά ψηλαφητούς ή/και ακτινογραφικά εμφανείς, αμφοτερόπλευρους ή ετερόπλευρους λεμφαδένες είναι διακριτά με χειρότερη έκβαση από την N1. Επομένως, οι ετερόπλευροι ή αμφοτερόπλευροι λεμφαδένες ταξινομούνται ως N2. Οι λεμφαδένες μεγαλύτεροι >6 cm προβλέπουν χειρότερη επιβίωση και επομένως δικαιολογούν την υψηλότερη κατηγορία N: N3. Αυτό αντιπροσωπεύει μια σημαντική αλλαγή από την κατηγορία N OPC που δεν σχετίζεται με HR-HPV (p16-αρνητικό) (Πίνακες 18 και 19) (458).

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N3	Lymph node(s) larger than 6 cm

Πίνακας 18. Κλινική N Κατηγορία για σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-θετικό), με βάση την 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης AJCC-UICC.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in any lymph node(s) and clinically overt ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE-positive

Πίνακας 19. Κλινική N Κατηγορία για μη σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-αρνητικό), με βάση την 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης AJCC-UICC.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

Η pTNM ταξινόμηση είναι προφανώς εφαρμόσιμη μόνο σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση (μετά από εξέταση των δειγμάτων που έχουν αφαιρεθεί). Ούτε το μέγεθος των λεμφαδένων (λεμφαδένες >6 cm στη μεγαλύτερη διάσταση δεν προσδίδει καμία διαφορά στην επιβίωση από έναν μικρότερο, μόνο λεμφαδένα) ούτε η παρουσία ετερόπλευρα στον τράχηλο είναι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης, σε αντίθεση με την περίπτωση των λεμφαδένων που λαμβάνουν θεραπεία με ακτινοβολία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια θεμελιώδης διαφορά στο αποτέλεσμα με βάση τον αριθμό των παθολογικά θετικών λεμφαδένων. Το σημείο καμπής στη συμπεριφορά εμφανίστηκε στους 1 έως 4 (N1) έναντι 5 ή περισσότερων (N2) λεμφαδένων (Πίνακας 20) (458). Επειδή η ακριβής μέτρηση του αριθμού των εμπλεκόμενων λεμφαδένων προεγχειρητικά δεν είναι δυνατή για μια ταξινόμηση κλινικού σταδίου πριν από τη θεραπεία, και επειδή αυτά τα δεδομένα προκύπτουν αποκλειστικά από την ανάλυση του αριθμού των παθολογικών λεμφαδένων, αυτή η προσέγγιση ταξινόμησης περιορίζεται στην pTNM ταξινόμηση. Επομένως, η 8η έκδοση για τους p16-θετικούς όγκους έχει δύο

ξεχωριστά συστήματα σταδιοποίησης, ένα για cTNM και ένα για pTNM. Η ασυνήθιστη διαφορά στη συμπεριφορά που παρατηρείται στον N3 μεταξύ των κλινικών και παθολογικών συνόλων δεδομένων (που αντικατοπτρίζει την RT και όχι τη χειρουργική εκτομή λεμφαδένων) είναι απροσδόκητη.

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Metastasis in 4 or fewer lymph nodes
pN2	Metastasis in more than 4 lymph nodes

Πίνακας 20. Παθολογική N Κατηγορία για σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-θετικό), με βάση την 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης AJCC-UICC.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

Ο συνδυασμός των T και N σε ομαδοποιήσεις σταδίων πραγματοποιείται στη συνέχεια χρησιμοποιώντας τόσο τα κλινικά όσο και τα παθολογικά σύνολα δεδομένων που περιγράφηκαν παραπάνω (Πίνακες 21, 22 και 23). Η σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση που παρατηρείται στο OPC που σχετίζεται με HR-HPV επιτρέπει πολύ πιο σαφή διάκριση σε τρεις καμπύλες που αντιπροσωπεύουν τα στάδια I, II και III. Το στάδιο IV συμπεριλαμβάνει ασθενείς με απομακρυσμένη μεταστατική νόσο, μια ομάδα που είναι γνωστό ότι έχει πολύ χειρότερη επιβίωση. Αυτό αντιπροσωπεύει μια έντονη αντίθεση με τους καρκίνους του στοματοφάρυγγα, του υποφάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας, των παραρρινίων κόλπων, του λάρυγγα και του σιελογόνου αδένα που δεν σχετίζονται με HR-HPV (p16-αρνητικούς), στους οποίους το στάδιο IV υποδιαιρείται σε IVA, IVB και IVC, και το IVC επιφυλάσσεται για απομακρυσμένη μεταστατική νόσο (Πίνακες 21, 22 και 23).

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

Πίνακας 21. Ανατομικό Στάδιο και Προγνωστικές Ομάδες της cTNM ταξινόμησης για σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-θετικό), 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

T CATEGORY	N CATEGORY		
	N0	N1	N2
T0	NA	I	II
T1	I	I	II
T2	I	I	II
T3	II	II	III
T4	II	II	III

Πίνακας 22. Ανατομικό Στάδιο και Προγνωστικές Ομάδες της pTNM ταξινόμησης για σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-θετικό), 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης. (πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

Πίνακας 23. Ανατομικό Στάδιο και Προγνωστικές Ομάδες της c & pTNM ταξινόμησης για μη σχετιζόμενο με HR-HPV OPC (p16-αρνητικό), 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης. (πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

Αλλαγές στην κατηγορία T

Η κατηγορία του πρωτοπαθούς όγκου (T) (για το μέγεθος/έκταση του πρωτοπαθούς όγκου) έχει αναθεωρηθεί στο καρκίνο στοματικής κοιλότητας (Oral Cavity Cancer-OCC). Η κατηγορία T για το OCC αναγνωρίζει τη διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των βαθιά διηθητικών αλλά μικρών όγκων και ενσωματώνει το βάθος διήθησης (DOI). Έχει αναγνωριστεί εδώ και δεκαετίες ότι η πρόγνωση του OCC επιδεινώνεται όταν ο όγκος είναι παχύτερος (460). Πιο πρόσφατα όμως δεδομένα υποδηλώνουν ότι το DOI είναι μια καλύτερη προγνωστική παράμετρος από το πάχος του όγκου (461).

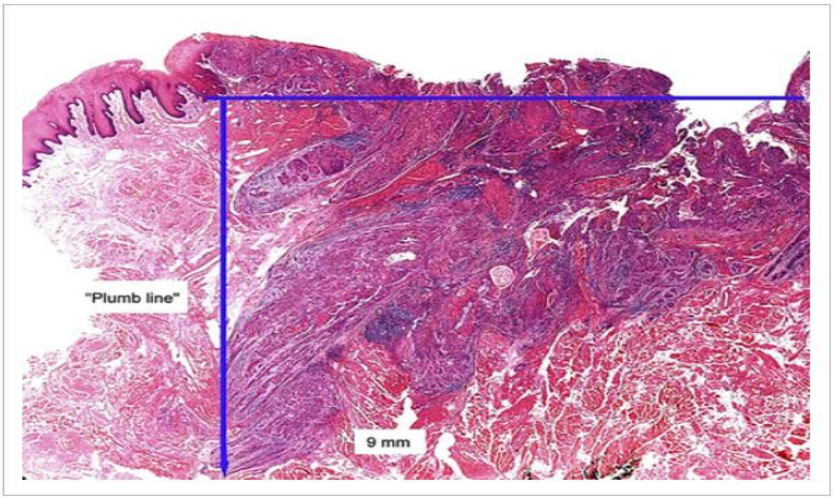
Η αξιολόγηση του DOI με κλινική εξέταση απαιτεί ψηλάφηση και προσοχή στη λεπτομέρεια. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να διακρίνουν έναν παχύ, εξωφυτικό, αλλά

λιγότερο διηθητικό όγκο από έναν που είναι ελκωμένος και βαθιά διηθητικός μέσω προσεκτικής ψηλάφησης που συμπληρώνεται από απεικονιστική αξιολόγηση. Από την έναρξη του συστήματος TNM, οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν τη φυσική εξέταση για να αντικατοπτρίζουν ανεπαίσθητες διαφορές στο μέγεθος και την έκταση των όγκων, επομένως η διάκριση των λιγότερο διηθητικών αλλοιώσεων (≤5 mm), από εκείνες με μέτριο βάθος (από >5 έως ≤10 mm) ή βαθιά διηθητικών καρκίνων (>10 mm) δεν θα πρέπει να αποτελεί πρόβλημα. Το DOI επηρεάζει την κατηγορία T, τονίζοντας τη διάκριση μεταξύ επιφανειακών ή εξωφυτικών όγκων και εκείνων που είναι πιο διηθητικοί. Η σταδιοποίηση δεν εξαρτάται πλέον αποκλειστικά από τη μεγαλύτερη διάσταση της επιφάνειας (Πίνακας 24) (458).

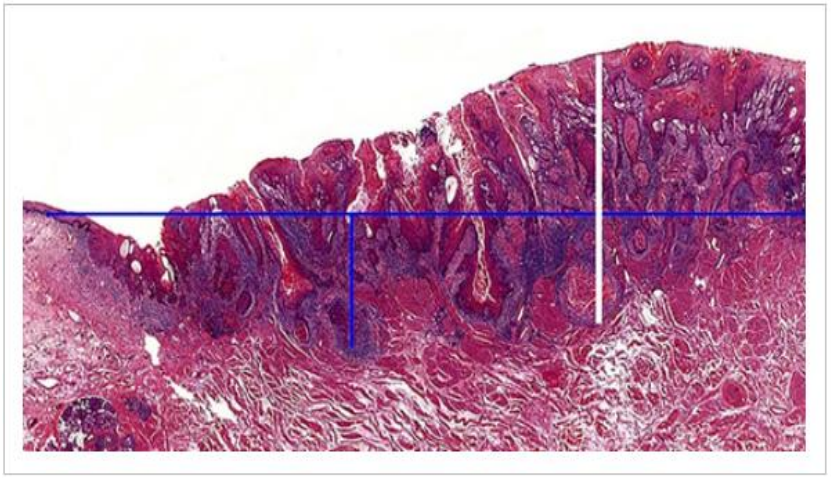
T CATEGORY	T CRITERIA
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤2 cm, ≤5 mm depth of invasion (DOI) (DOI is depth of invasion and not tumor thickness)
T2	Tumor ≤2 cm, DOI >5 mm and ≤10 mm *or* tumor >2 cm but ≤4 cm, and ≤10 mm DOI
T3	Tumor >4 cm *or* any tumor >10 mm DOI
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease: (lip) tumor invades through cortical bone or involves the inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face (ie, chin or nose); (oral cavity) tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face); note that superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4
T4b	Very advanced local disease; tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery

Πίνακας 24. Κατηγορία T για τον OCC, 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης. (πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

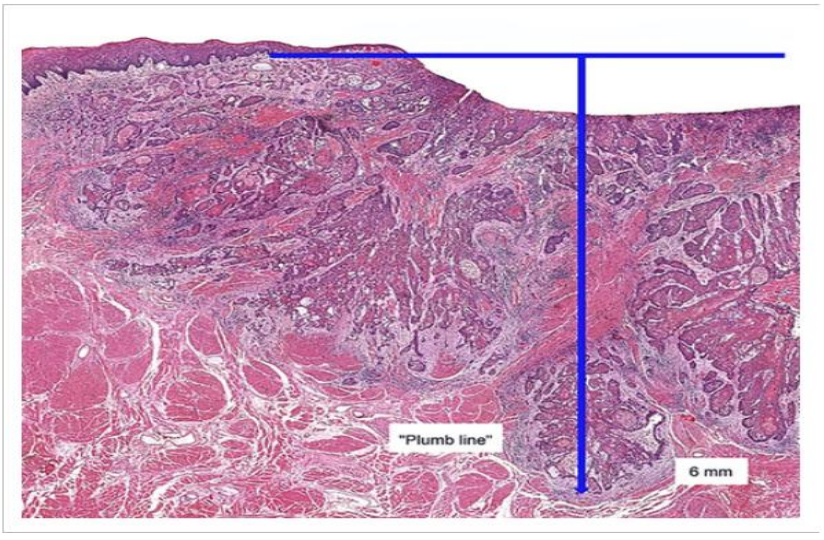
Επειδή τα δεδομένα από μια μεγάλη διεθνή μελέτη για το OCC κατέδειξαν μια σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ όγκων T1 με DOI μεγαλύτερο από 5 mm και όγκων T2 έως T4 με DOI μεγαλύτερο από 10 mm, η κατηγορία T για το OCC τροποποιείται στην 8η έκδοση για να βελτιωθεί η διάκριση κινδύνου (462). Επομένως, για κάθε αύξηση 5 mm στο DOI, τόσο οι κατηγορίες cT όσο και pT αυξάνονται κατά ένα επίπεδο. Παθολογικά, ο DOI μετριέται από το επίπεδο της βασικής μεμβράνης του πλησιέστερου γειτονικού φυσιολογικού βλεννογόνου. Μια «γραμμή κατακόρυφου» πέφτει από αυτό το επίπεδο μέχρι το βαθύτερο σημείο διείσδυσης του όγκου. Η κατηγορία T αυξάνεται με κάθε διάστημα 5 mm (Εικόνες 81-83).



Εικόνα 81: Ο όγκος αναβαθμίζεται σε T2 με βάση **το** DOI 9 mm.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)



Εικόνα 82: Μικρό, εξωφυτικό καρκίνο όπου το DOI είναι μικρότερο από το πάχος του όγκου.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)



Εικόνα 83: Μικρό, ελκωμένο καρκίνωμα, που αναβαθμίζεται σε T2 με βάση το DOI 6 mm.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

Το πάχος του όγκου υποτιμά το δυναμικό επιθετικότητας. Το DOI είναι ανώτερο από το πάχος του όγκου. Οι γενναιόδωρες προεγχειρητικές βιοψίες μικρών όγκων μπορεί να επηρεάσουν τον προσδιορισμό του DOI. Επομένως, είναι σημαντικό, όταν οι παθολόγοι εξετάζουν τις αρχικές βιοψίες, να στρέφεται η προσοχή στο DOI για να ενσωματώνονται όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες και να καταλήγουν στο πιο ακριβές DOI. Όπως και με κάθε είδους σταδιοποίηση, η γενική αρχή TNM της επιλογής του λιγότερο προηγμένου χαρακτηριστικού (σε αυτήν την περίπτωση, της λιγότερο σημαντικής κατηγοριοποίησης DOI) θα πρέπει πάντα να τηρείται όταν ο κλινικός ιατρός έχει αμφιβολίες. Η εξωγενής μυϊκή διήθηση δεν αποτελεί πλέον κριτήριο σταδιοποίησης για τον χαρακτηρισμό T4 στο OCC, επειδή η DOI την αντικαθιστά και η περιορισμένη εξωγενής μυϊκή διήθηση είναι δύσκολο να αξιολογηθεί (είτε κλινικά είτε παθολογοανατομικά).

Εξωλεμφαδενική επέκταση στην Κατηγοριοποίηση N

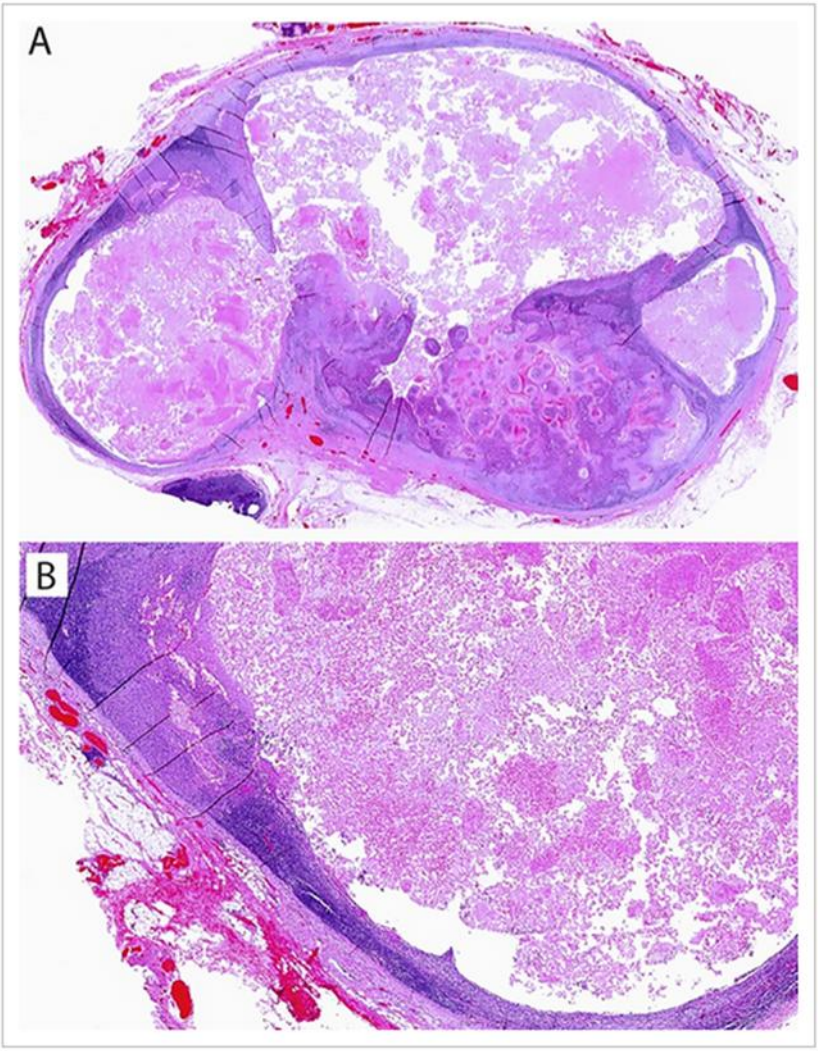
Η κατάσταση των περιφερικών λεμφαδένων στον HNC έχει τεράστια προγνωστική σημασία, επομένως οι τραχηλικοί λεμφαδένες πρέπει να αξιολογούνται για κάθε ασθενή. Η εξωλεμφαδενική επέκταση (ExtraNodal Extension-ENE) έχει προστεθεί ως προγνωστική μεταβλητή για τις περιφερικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, εκτός από τον αριθμό και το μέγεθος των λεμφαδενικών μεταστάσεων (Πίνακες 19 και 25) (458). Υπάρχουν στοιχεία εδώ και δεκαετίες ότι η ENE επηρεάζει βαθιά την πρόγνωση για τους HNCs, με την πρόσφατα αναγνωρισμένη εξαίρεση των p16-θετικών, σχετιζόμενων με HR-HPV OPC (463). Ο κίνδυνος οι νεότερες εκδόσεις σταδιοποίησης να μεταφέρουν τους ασθενείς που είχαν καρκίνους με χειρότερη έκβαση σε πιο προχωρημένα στάδια, δημιουργώντας έτσι τεχνητά καλύτερα αποτελέσματα σε πρώιμο στάδιο της νόσου (μια έννοια γνωστή ως μετανάστευση σταδίου), εξισορροπήθηκε με την ανάγκη για καλύτερη διάκριση κινδύνου και συνέπεια. Για την ελαχιστοποίηση της μετανάστευσης σταδίου, η ενσωμάτωση της ENE στο κλινικό σύστημα σταδιοποίησης απαιτεί υψηλό όριο για την συμπερίληψη. Οι τρέχουσες απεικονιστικές μέθοδοι έχουν σημαντικούς περιορισμούς και στερούνται ευαισθησίας και εξειδίκευσης στην ικανότητά τους να εντοπίζουν πρώιμα ή ελάσσονα ENE (464). Τα ακτινολογικά στοιχεία από μόνα τους μπορεί να είναι υποστηρικτικά, αλλά δεν επαρκούν. Συνεπώς, για την κλινική σταδιοποίηση, μόνο η σαφής ENE, όπως προσδιορίζεται με φυσική εξέταση (π.χ., διήθηση του δέρματος, διήθηση μυϊκού συστήματος/πυκνή πρόσδεση σε παρακείμενες δομές ή δυσλειτουργία ενός κρανιακού νεύρου, του βραχιόνιου πλέγματος, του συμπαθητικού συστήματος ή του φρενικού νεύρου) και υποστηρίζεται από ακτινολογικά στοιχεία, θα πρέπει να υπάρχει για να χαρακτηριστεί η ENE θετική.

N CATEGORY	N CRITERIA[b]
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; *or* more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; *or* metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; *or* metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; *or* metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; *or* metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive

Πίνακας 25. Παθολογική Ν Κατηγορία περιφερικών λεμφαδένων,
8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης.
(πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

Παθολογική ΕΝΕ ορίζεται η επέκταση μεταστατικού καρκινώματος από το εσωτερικό ενός λεμφαδένα μέσω της ινώδους κάψας στον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό, ανεξάρτητα από την παρουσία στρωματικής αντίδρασης. Το μεταστατικό καρκίνωμα που πιέζει την κάψα αλλά δεν την διαρρηγνύει δεν αποτελεί ΕΝΕ (Εικόνες 84Α και 84Β).

Ένα πρόσθετο χαρακτηριστικό της ΕΝΕ που πρέπει να συλλεχθεί είναι η μικρή ή η μεγάλη επέκτασή της. Μικρή ΕΝΕ (ENEmi) ορίζεται η επέκταση ≤2 mm από την κάψα. Μεγάλη ΕΝΕ (ENEma) ορίζεται είτε η επέκταση εμφανής με γυμνό μάτι και με την αφή του παθολόγου κατά την προσκόμιση του χειρουργικού δείγματος είτε η >2 mm επέκταση πέρα από την κάψα μικροσκοπικά. Η ENEma περιλαμβάνει επίσης εναποθέσεις καρκινώματος σε μαλακούς ιστούς χωρίς συνοδό αρχιτεκτονική λεμφαδένων. Οι δύο υποκατηγορίες για το ΕΝΕ προορίζονται μόνο για σκοπούς συλλογής δεδομένων και οποιαδήποτε από τις δύο θεωρείται ΕΝΕ-θετική για τον ορισμό του pN (464).



Εικόνα 84: Η ΕΝΕ είναι μια μεταβλητή που επηρεάζει τη σταδιοποίηση «Ν». Σε κυστική μετάσταση που τεντώνεται, αλλά δεν διαρρηγνύεται, η κάψα του λεμφαδένα ταξινομείται ως αρνητική για ΕΝΕ. (πηγή: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389)

3.1.12 Διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΟCC και ΟPC

3.1.12.1 Πολυεπιστημονική Ομάδα και Υποστηρικτικές Υπηρεσίες

Η αρχική αξιολόγηση, η ανάπτυξη ενός σχεδίου για τη θεραπεία και η ολοκληρωμένη φροντίδα ασθενών με HNC είναι πολύπλοκη και απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα παρόχων υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη φροντίδα αυτών των ασθενών. Ομοίως, η διαχείριση και η πρόληψη των επιπτώσεων μετά από χειρουργική επέμβαση, RT και συστηματική θεραπεία απαιτούν επαγγελματίες που είναι εξοικειωμένοι με τη νόσο. Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει πάντα μια ολοκληρωμένη εξέταση κεφαλής και τραχήλου. Σύμφωνα με το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο για τον Καρκίνο

(National Comprehensive Cancer Network-NCCN) (465) τα αποτελέσματα βελτιώνονται όταν οι ασθενείς με HNC αντιμετωπίζονται σε κέντρα μεγάλου όγκου που περιλαμβάνουν ειδικότητες όπως:

• Χειρουργική επέμβαση κεφαλής και τραχήλου
• Ακτινοθεραπευτική ογκολογία
• Παθολογική ογκολογία
• Διαγνωστική και επεμβατική ακτινολογία
• Πλαστική και επανορθωτική χειρουργική
• Εξειδικευμένη νοσηλευτική φροντίδα
• Οδοντιατρική/προσθετική
• Φυσική ιατρική και αποκατάσταση
(συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας για λεμφοίδημα του τραχήλου)
• Λογοθεραπεία και θεραπεία κατάποσης
• Κλινική κοινωνική εργασία
• Κλινική διατροφή
• Παθολογία
(συμπεριλαμβανομένης της κυτταροπαθολογίας)
• Συμπληρωματικές υπηρεσίες:

- Νευροχειρουργική
- Οφθαλμολογία
- Ψυχιατρική
- Υπηρεσίες εθισμού
- Ακοολογία
- Παρηγορητική φροντίδα
- Διαχείριση πόνου

Όλοι οι ασθενείς χρειάζονται πρόσβαση σε πλήρες φάσμα υπηρεσιών υποστήριξης και ειδικών με εξειδίκευση στην ολοκληρωμένη φροντίδα ασθενών με HNC για βέλτιστη θεραπεία και παρακολούθηση (465). Στις υπηρεσίες αυτές ανήκουν τα ακόλουθα:

- ✓ Γενική ιατρική περίθαλψη
  (Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για Διαχείριση Τοξικοτήτων που Σχετίζονται με Ανοσοθεραπεία)
- ✓ Διαχείριση πόνου και συμπτωμάτων
  (Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για τον Πόνο από Καρκίνο σε Ενήλικες)

- ✓ Διατροφική υποστήριξη Εντερική σίτιση Στοματική διατροφή
- ✓ Οδοντιατρική φροντίδα για τις επιπτώσεις της RT
- ✓ Διαχείριση ξηροστομίας
- ✓ Διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ
  (Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για τη Διακοπή Καπνίσματος)
- ✓ Λογοθεραπεία και θεραπεία κατάποσης
- ✓ Ακοολογία
- ✓ Τραχειοτομή φροντίδα
- ✓ Διαχείριση τραυμάτων
- ✓ Αξιολόγηση και διαχείριση κατάθλιψης
  (Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για τη Διαχείριση Δυσφορίας)
- ✓ Κοινωνική εργασία και διαχείριση περιστατικών
- ✓ Συντονισμός φροντίδας
- ✓ Υποστηρικτική φροντίδα
  (Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για την Παρηγορητική Φροντίδα)
- ✓ Φυσικοθεραπεία (διαχείριση λεμφοιδήματος)

3.1.12.2 Διαχείριση Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας με βάση τις Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025

Στις οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για την διαχείριση του OCC (465) ανήκουν:

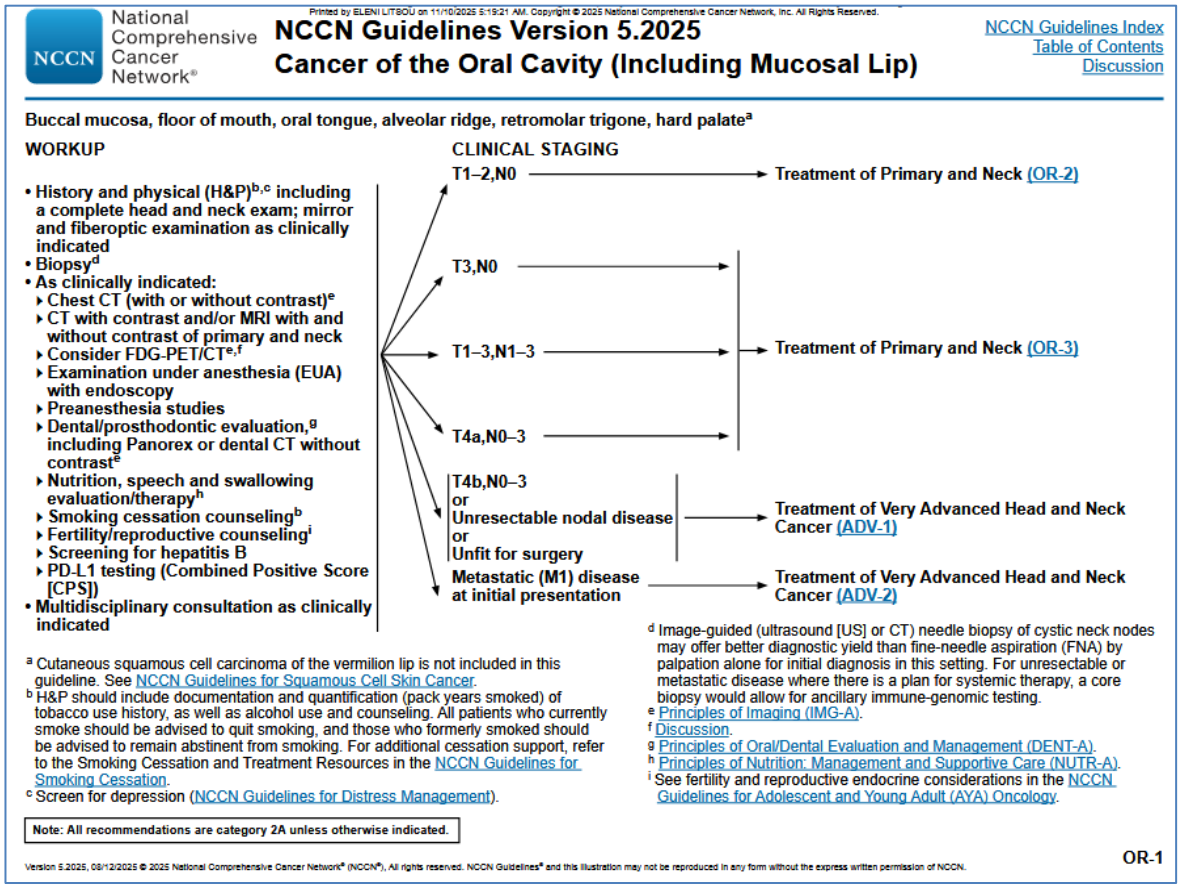
- Ιστορικό και πλήρη κλινική εξέταση κεφαλής και τραχήλου
- Εξέταση με καθρέφτη ή/και οπτική ίνα όπως κλινικά υποδεικνύεται
- Λήψη βιοψίας από τον πρωτοπαθή όγκο είτε με νυστέρι είτε με punch λαβίδα, με επαρκές υλικό και όχι νεκρωτικό.
- Έλεγχος του τραχήλου για μεταστατικούς λεμφαδένες και επιβεβαίωση με καθοδηγούμενη FNAC/FNAB μπορεί να πραγματοποιηθεί με υπερήχους. Ελέγχονται ο αριθμός, το μέγεθος, η υπογένεια της πύλης, το επίπεδο στο οποίο βρίσκεται και η σχέση των λεμφαδένων με τα αγγεία.
- Απεικονιστικός έλεγχος της πρωτοπαθούς βλάβης που περιλαμβάνει:
  1) την πανοραμική ψηφιακή ακτινογραφία που δίνει πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του οδοντικού φραγμού, το αν έχει διευρυνθεί το γενειακό τρήμα από διήθηση του κάτω φατνιακού νεύρου
  2) τη CT (αξονικές και στεφανιαίες τομές) με μικρότερη διακριτική ικανότητα στα

μαλακά μόρια, ασαφή όρια των ανατομικών δομών αλλά καλύτερο έλεγχο των οστικών δομών συγκριτικά με την MRI.

3) την MRI με T1 και T2 ακολουθίες για την καλύτερη ανάδειξη και εκτίμηση της ανατομίας της στοματικής κοιλότητας και του τραχήλου, των διαστάσεων του νεοπλάσματος της στοματικής κοιλότητας και των αντιδράσεων των παρακειμένων ιστών. Είναι περισσότερο διαγνωστική όταν γίνεται καταστολή του λίπους στην T1 ακολουθία. Οι ακολουθίες διάχυσης (Diffusion Weighted-DW) είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για ανακάλυψη μικρών βλαβών και για μετεγχειρητικό έλεγχο, κατόπιν ικανού διαστήματος από την επέμβαση. Η MRI ενδείκνυται σε αλλεργικούς στο σκιαγραφικό ή σε ασθενείς με ΧΝΑ. Αντενδείκνυται για κλειστοφοβικούς, για ασθενείς που φέρουν βηματοδότη, εγχειρητικά υλικά από σίδερο, μεταλλικά ξένα σώματα. Ο αυξημένος χρόνος διάρκειας (από 20-40 λεπτά), οι καταποτικές κινήσεις, η κίνηση της γλώσσας, του χείλους, η ομιλία, η ηλικία αλλά και οι οικονομικές παράμετροι αποτελούν μειονεκτήματα της MRI.

- Απεικονιστικός έλεγχος για την επιβεβαίωση ή όχι των δευτεροπαθών εντοπίσεων:
    - CT θώρακος (με ή χωρίς σκιαγραφικό)
    - Ενδεχομένως FDG-PET/CT. Σε ασθενείς σταδίων III και IV κλινικά και στους οποίους πραγματοποιήθηκε ολοσωματικό PET διαπιστώθηκε ότι 4% των ασθενών είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις και άλλο ένα 4% είχαν δεύτερο πρωτοπαθή. Η διενέργεια του PET προ οιασδήποτε θεραπείας μετέβαλε το σχέδιο θεραπείας.
- Προεγχειρητικές εξετάσεις
- Ενδοσκόπηση υπό αναισθησία
- Οδοντιατρική αξιολόγηση
- Αξιολόγηση/θεραπεία διατροφής, ομιλίας και κατάποσης
- Συμβουλευτική για τη διακοπή του καπνίσματος
- Συμβουλευτική γονιμότητας/αναπαραγωγικής ικανότητας
- Προληπτικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β
- Δοκιμασία PD-L1
- Διεπιστημονικό συμβούλιο όπως κλινικά υποδεικνύεται

Με βάση τα αποτελέσματα των παραπάνω γίνεται η Κλινική Σταδιοποίηση (cTNM, cStage) σύμφωνα με την 8η έκδοση TNM ταξινόμησης και σταδιοποίησης κατά AJCC (Εικόνα 85).



Εικόνα 85: Κλινική Σταδιοποίηση του Καρκίνου στοματικής κοιλότητας και οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή του.
(πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Ακολουθεί συζήτηση στο Ογκολογικό Συμβούλιο, όπου διερευνώνται οι θεραπευτικές επιλογές με κριτήρια: α) τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, β) τις δυνατότητες της χειρουργικής ομάδας για την ευρεία εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, τον λεμφαδενικό καθαρισμό του τραχήλου και τη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση του ελλείμματος, και γ) την επιθυμία του ασθενούς, εφόσον ενημερωθεί προηγουμένως για τις θεραπευτικές επιλογές που έχει.

Οδοντιατρικός έλεγχος και άμεση αποκατάσταση, κατά το δυνατόν πλήρης, της στοματικής υγιεινής επιβάλλεται να γίνει προ της οιασδήποτε αποφασισθείσας θεραπείας. Σε αυτή περιλαμβάνεται και η άμεση εξαγωγή δοντιών που δύνανται να προκαλέσουν φλεγμονή στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ή και διάσπαση του τραύματος από την τάση των εναπομεινάντων μετά τη χειρουργική εκτομή ιστών επάνω σε μεμονωμένα δόντια.
Η σίτιση των ασθενών με OCC και OPC, ιδίως των προχωρημένων σταδίων, πρέπει να είναι επαρκής, ακόμη και με συμπληρώματα διατροφής, για να αποφευχθεί η σημαντική απώλεια βάρους που συνήθως παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (466). Σε

ασθενείς με μη χειρουργήσιμους όγκους που πρόκειται να υποβληθούν σε RT±CHT, υπάρχει ένδειξη σίτισης και με διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy-PEG), λόγω της στοματοφαρυγγοδοντίας από τη προκαλούμενη από τη θεραπεία βλεννογονίτιδα. Άλλη κατηγορία ασθενών στους οποίους ενδείκνυται η σίτιση με PEG είναι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες επεμβάσεις με σύνθετους κρημνούς για αποκατάσταση εκτενών ελλειμμάτων, όταν έχουν υπερβεί το διάστημα ενός μήνα σίτισης με ρινογαστρικό καθετήρα. Η διακοπή του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών συστήνεται σε όλους τους ασθενείς γιατί μειώνουν σημαντικά τη δράση της θεραπείας που εφαρμόζεται. Η διακοπή αυτή λαμβάνει χώρα φυσιολογικά συνήθως στη μέση της θεραπείας όπου οι ασθενείς αναγκάζονται να τα διακόψουν, λόγω της νοσηρότητας από τη βλεννογονίτιδα που εγκαθίσταται.
Η θεραπεία εξαρτάται κυρίως από την εντόπιση, το μέγεθος του όγκου και τη δυνατότητα διατήρησης οργάνων σε ασθενείς με αρνητικά χειρουργικά όρια εκτομής. Συγκεκριμένα, η χειρουργική επέμβαση και η RT είναι οι συνιστώμενες επιλογές θεραπείας για τον OCC σε πρώιμο στάδιο και τον τοπικά προχωρημένο OCC. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση έχει παρόμοιο αποτέλεσμα με την RT σε όγκους πρώιμου σταδίου αλλά καλύτερο αποτέλεσμα σε τοπικά προχωρημένους όγκους. Ως εκ τούτου, είναι η προτιμώμενη μέθοδος στο OCC. Η διατήρηση οργάνων με συστηματική θεραπεία είναι μια λιγότερο προτιμώμενη επιλογή των περισσότερων μελών της διεπιστημονικής ομάδας.

Πρώιμος ή προχωρημένος πρωτοπαθής όγκος

Ο πρωτοπαθής όγκος αφαιρείται en block και κατά το δυνατόν με το λεμφαδενικό παρασκεύασμα του τραχήλου, εφόσον ο όγκος συνέχεται με τον τράχηλο. Διεγχειρητικά γίνεται έλεγχος για τυχόν διήθηση των νεύρων της περιοχής και εάν υπάρχει υποψία διήθησης νεύρου, γίνεται ταχεία βιοψία από το σημείο της διήθησης. Στην περίπτωση διήθησης της κάτω γνάθου, ανάλογα με την έκταση της νόσου, γίνεται περιφερική (marginal) ή τμηματική (segmental) γναθεκτομή.

Χειρουργικά όρια εκτομής πρωτοπαθούς όγκου

Υγιή θεωρούνται τα όρια που απέχουν από τον όγκο τουλάχιστον 5 mm και άνω. Ογκολογικά ασφαλή χαρακτηρίζονται τα όρια που απέχουν του όγκου 1,5-2 cm, σε όλες τις διαστάσεις, πλάγια και εν τω βάθει (467). Η ταχεία βιοψία χρησιμοποιείται κατά την

κρίση του χειρουργού διεγχειρητικά όταν χρειάζεται να διαπιστωθεί η εγγύτητα του όγκου από τα χείλη εκτομής και η αναγκαιότητα ευρύτερης εκτομής. Η ταχεία βιοψία λαμβάνεται συνήθως από πέντε θέσεις, 12η ώρα, 3η, 6η και 9η, καθώς και από τα εν τω βάθει χείλη εκτομής. Τα χειρουργικά χείλη εκτομής θεωρούνται διηθημένα ή θετικά όταν σε απόσταση < 1 mm υπάρχει σοβαρού βαθμού δυσπλασία ή καρκίνωμα in situ ή μικροδιηθητικό καρκίνωμα ή εν τω βάθει καρκινική φωλιά σε μυς, οστούν ή χόνδρο ή όγκος που διηθεί.

Χειρουργήσιμος ή μη χειρουργήσιμος όγκος

Ανεγχείρητο (T4 b) θεωρείται το καρκίνωμα που, τεχνικά, δεν μπορεί να αφαιρεθεί σε υγιή όρια ή μπορεί να προκαλέσει μείζονα, μη αποδεκτή, νοσηρότητα. Περιπτώσεις ανεγχείρητου όγκου είναι:

- Όταν ο όγκος διηθεί τους πτερυγοειδείς μυς, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από σοβαρού βαθμού τρισμό ή επεκτείνεται στον πτερυγοϋπερώιο βόθρο και διηθεί τα νεύρα που συναντώνται στην εν λόγω ανατομική περιοχή.
- Όταν ο όγκος επεκτείνεται προς τη βάση του κρανίου (διήθηση των πτερυγοειδών αποφύσεων ή διεύρυνση του στρογγύλου τρήματος).
- Όταν διηθείται η κοινή ή η έσω καρωτίδα (απεικονιστικά, όταν περιβάλλεται από τον όγκο > 270^0).
- Σε εκτεταμένη διήθηση του δέρματος στον τράχηλο (μπορεί να επιχειρηθεί η εκτομή, αλλά η πρόγνωση είναι δυσμενής).
- Όταν παρατηρούνται διάσπαρτα νεοπλασματικά οζίδια στο δέρμα
- Όταν διηθείται ο σφηνοειδής κόλπος (η Δ/Δ μεταξύ κατακράτησης και φλεγμονής και όγκου γίνεται με MRI).
- Όταν υπάρχει μείζων επέκταση προς τον υποκροτάφιο βόθρο.
- Σε διήθηση του βραχιονίου πλέγματος.
- Σε σύνδρομο Horner (διήθηση της συμπαθητικής αλύσου).
  Σε παράλυση της X εγκεφαλικής συζυγίας.
- Σε παράλυση του φρενικού νεύρου.
- Σε διήθηση προσπονδυλικών μυών και περιτονίας ή αυχενικών σπονδύλων.
- Σε απομακρυσμένες μεταστάσεις. Μοναδική πιθανή εξαίρεση αποτελεί το αδενοκυστικό καρκίνωμα, όπου ο ασθενής μπορεί να συμβιώσει –εφόσον γίνει επιθετική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου– με τις πνευμονικές μεταστάσεις για

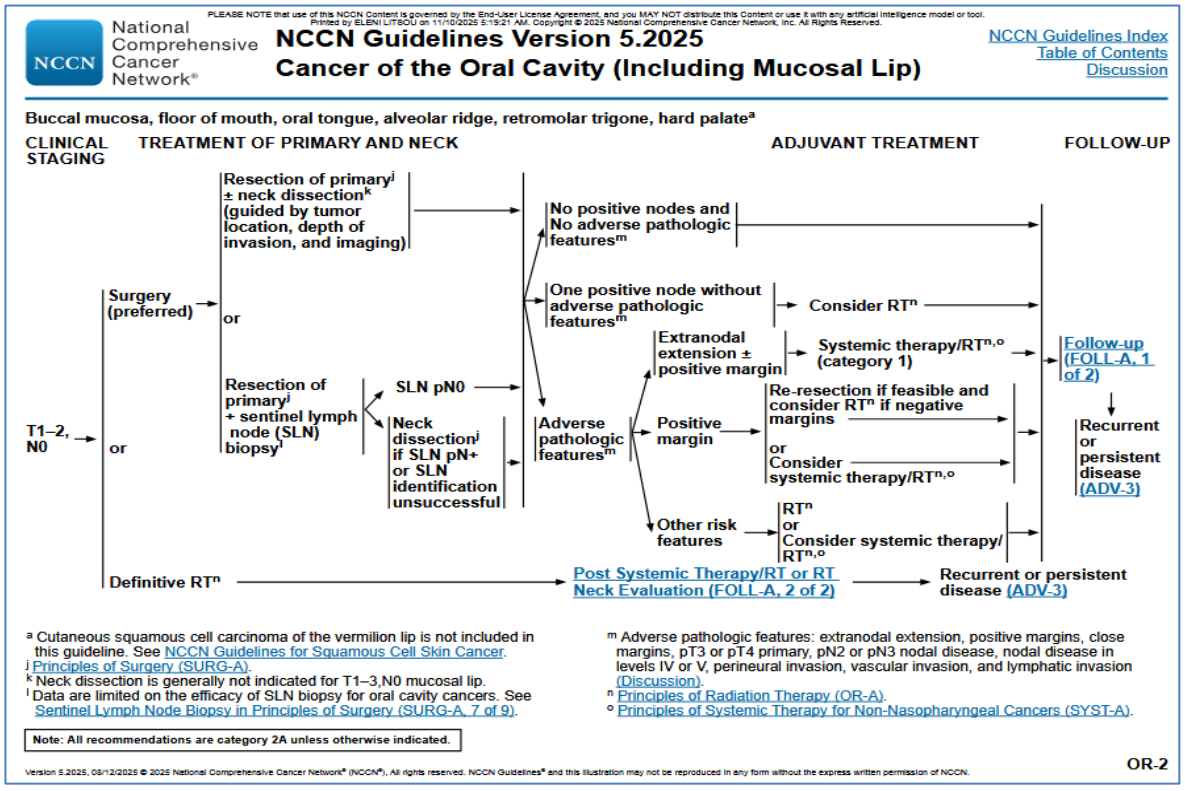
αρκετά χρόνια. Απομακρυσμένες μεταστάσεις συμβαίνουν συχνότερα στους πνεύμονες και, κατά δεύτερο λόγο, στα οστά (468).

Το ανεγχείρητο θα πρέπει να διαχωρίζεται από τον όγκο που δεν χειρουργείται γιατί:

- Η γενική κατάσταση του ασθενούς δεν το επιτρέπει.
- Ο ασθενής αρνείται να χειρουργηθεί.
- Έχει απομακρυσμένες μεταστάσεις, παρόλο που τοπικο-περιοχικά ο όγκος είναι χειρουργήσιμος (εξαιρείται το αδενοκυστικό καρκίνωμα).

Πρώιμο, εντοπισμένο OCC (T1–2, N0)

Η χειρουργική επέμβαση είναι η προτιμώμενη επιλογή μονοθεραπείας για OCC σε πρώιμο στάδιο (Εικόνα 86). Ο εκλεκτικός τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός (Selective Neck Dissection-SND) σε πρώιμους OCCs με αρνητικούς λεμφαδένες έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετικός καθώς προσφέρει μειωμένα ποσοστά υποτροπής και καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (469,470). Σε ασθενείς με OCC σταδίου T1N0 ή T2N0, η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ± ομόπλευρο/αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό και η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ± βιοψία του φρουρού λεμφαδένα (Sentinel Lymph Node-SLN) είναι οι δύο εναλλακτικές επιλογές για χειρουργική θεραπεία (469).



Εικόνα 86: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του πρώιμου εντοπισμένου OCC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Για την αξιολόγηση της παρουσίας λανθάνουσας μεταστατικής νόσου, συνιστάται η βιοψία SLN σε πρώιμο OCC (471).

Μετεγχειρητικά σε περίπτωση θετικών για μετάσταση αποτελεσμάτων σε ένα τραχηλικό λεμφαδένα χωρίς άλλα δυσμενή ιστολογικά παθολογικά χαρακτηριστικά, συνιστάται η επικουρική RT. Εάν υπάρχουν και άλλα ανεπιθύμητα ιστοπαθολογικά ευρήματα όπως : εξωλεμφαδενική επέκταση, θετικά όρια, στενά όρια, πρωτοπαθής pT3 ή pT4, λεμφαδενική νόσος pN2 ή pN3, λεμφαδενική νόσος σε επίπεδα IV ή V, περινευρική διήθηση, αγγειακή διήθηση και λεμφική διήθηση, συνιστάται η Επικουρική CHRT ή επανεκτομή εάν είναι εφικτή και Επικουρική RT (472).

Ριζική Ακτινοθεραπεία του OCC

Σε επιλεγμένους ασθενείς, οι οποίοι είναι ιατρικά ανεγχείρητοι ή αρνούνται χειρουργική επέμβαση ή σε περιπτώσεις βαρέων συννοσηροτήτων που δεν επιτρέπουν την διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να χορηγηθεί ριζική RT (Εικόνα 87), μια εναλλακτική επιλογή της χειρουργικής επέμβασης.

❖ Ως Μονοθεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει ανάλογα με τον κίνδυνο:

Υψηλός κίνδυνος: Πρωτοπαθής όγκος και εμπλεκόμενοι λεμφαδένες

- Συμβατική κλασματοποίηση (66 Gy [2,2 Gy/κλάσμα] έως 70 Gy [2,0 Gy/κλάσμα], καθημερινά Δευτέρα-Παρασκευή σε 6-7 εβδομάδες).
- Ταυτόχρονη ενισχυτική επιταχυνόμενη RT (72 Gy/6 εβδομάδες [1,8 Gy/κλάσμα, μεγάλο πεδίο· 1,5 Gy ενισχυτική ως δεύτερο ημερήσιο κλάσμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 ημερών θεραπείας]).
- Υπερκλασματοποίηση: 81,6 Gy/7 εβδομάδες (1,2 Gy/κλάσμα, δύο φορές την ημέρα)

Χαμηλός έως μεσαίος κίνδυνος: Θέσεις ύποπτης υποκλινικής εξάπλωσης

45–50 Gy (1,8 Gy/κλάσμα) έως 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/κλάσμα)

❖ Ως Βραχυθεραπεία λαμβάνεται υπόψη για επιλεγμένες περιπτώσεις

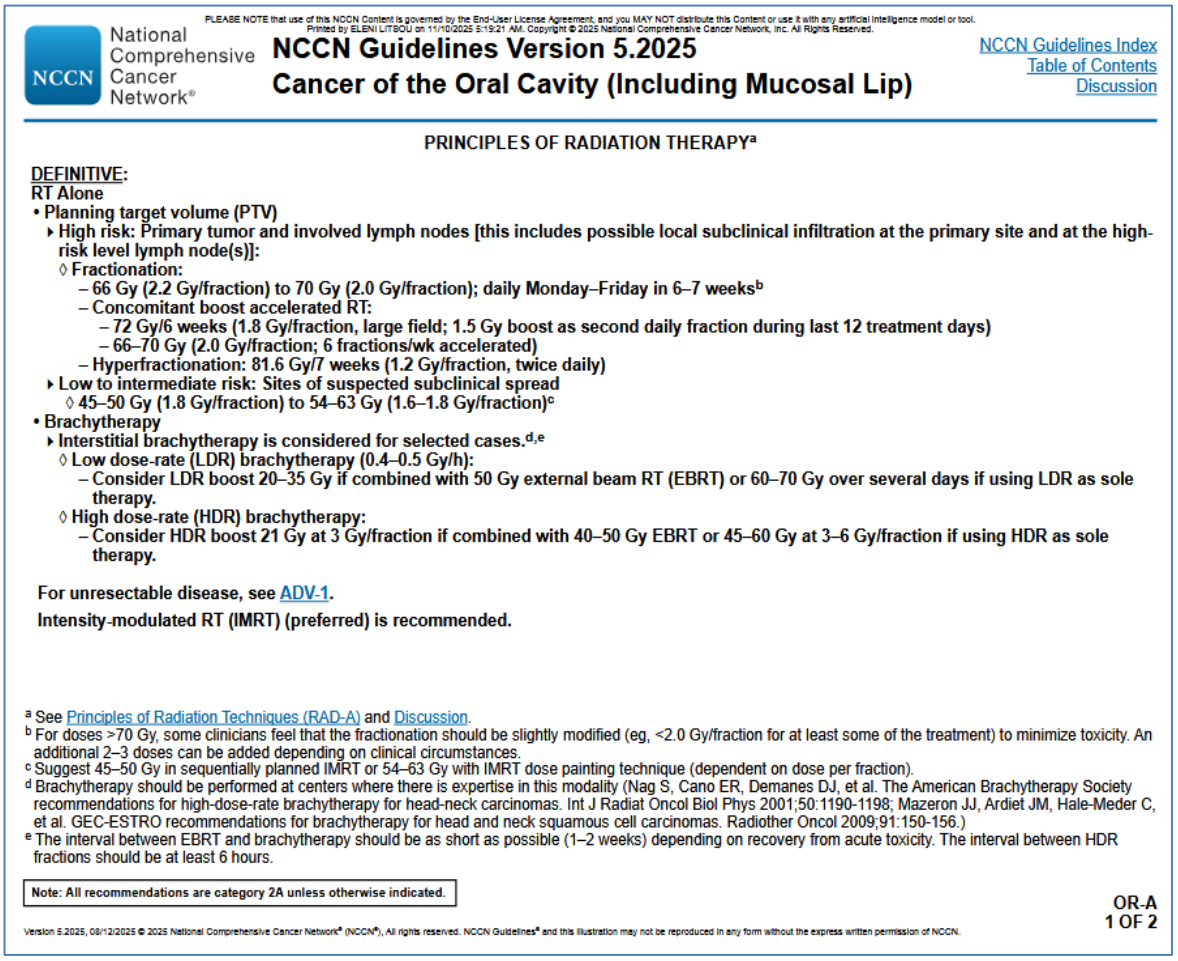
◊ Βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης (LDR) (0,4–0,5 Gy/h):

– Εξετάστε την ενίσχυση LDR 20–35 Gy εάν συνδυάζεται με εξωτερική δέσμη ακτινοθεραπείας (EBRT) 50 Gy ή 60–70 Gy για αρκετές ημέρες εάν χρησιμοποιείται LDR ως μοναδική θεραπεία.

◊ Βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (HDR):

– Εξετάστε την ενίσχυση HDR 21 Gy στα 3 Gy/κλάσμα εάν συνδυάζεται με EBRT 40–50 Gy ή 45–60 Gy στα 3–6 Gy/κλάσμα εάν χρησιμοποιείται HDR ως μοναδική θεραπεία.

❖ Για μη χειρουργήσιμη νόσο συνιστάται η RT με διαμόρφωση έντασης (Intensity Modulated RT-IMRT)



PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by ELENI LITSOU on 11/10/2025 5:19:21 AM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2025
Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY[a]

DEFINITIVE:
RT Alone
- **Planning target volume (PTV)**
  - **High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]:**
    - **Fractionation:**
      - **66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks[b]**
      - **Concomitant boost accelerated RT:**
        - **72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)**
        - **66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)**
      - **Hyperfractionation: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)**
  - **Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread**
    - **45–50 Gy (1.8 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)[c]**
- **Brachytherapy**
  - **Interstitial brachytherapy is considered for selected cases.[d,e]**
    - **Low dose-rate (LDR) brachytherapy (0.4–0.5 Gy/h):**
      - **Consider LDR boost 20–35 Gy if combined with 50 Gy external beam RT (EBRT) or 60–70 Gy over several days if using LDR as sole therapy.**
    - **High dose-rate (HDR) brachytherapy:**
      - **Consider HDR boost 21 Gy at 3 Gy/fraction if combined with 40–50 Gy EBRT or 45–60 Gy at 3–6 Gy/fraction if using HDR as sole therapy.**

For unresectable disease, see ADV-1.

Intensity-modulated RT (IMRT) (preferred) is recommended.

[a] See Principles of Radiation Techniques (RAD-A) and Discussion.
[b] For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.
[c] Suggest 45–50 Gy in sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).
[d] Brachytherapy should be performed at centers where there is expertise in this modality (Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1190-1198; Mazeron JJ, Ardiet JM, Hale-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2009;91:150-156.)
[e] The interval between EBRT and brachytherapy should be as short as possible (1–2 weeks) depending on recovery from acute toxicity. The interval between HDR fractions should be at least 6 hours.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 5.2025, 08/12/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Εικόνα 87: Κατευθυντήριες οδηγίες για την Ριζική Ακτινοθεραπεία του OCC.
(πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία του OCC

Ως μονοθεραπεία ή στα πλαίσια της Σύγχρονης CHRT (Εικόνα 88).

• Το προτιμώμενο διάστημα μεταξύ της εκτομής και της μετεγχειρητικής RT είναι ≤6 εβδομάδες.

Μπορεί να περιλαμβάνει ανάλογα με τον κίνδυνο:

Υψηλός κίνδυνος: Δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα όπως θετικά χειρουργικά όρια

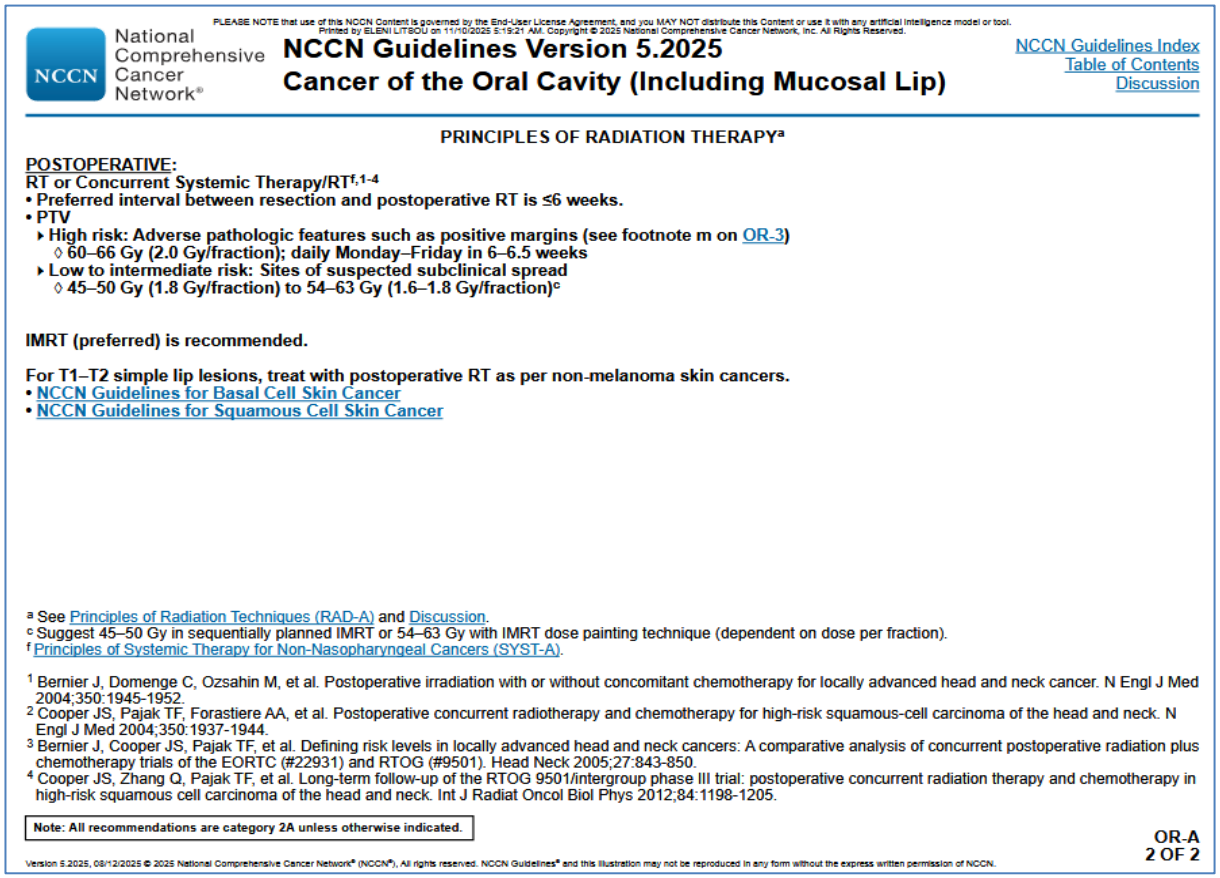
◊ 60–66 Gy (2,0 Gy/κλάσμα). καθημερινά Δευτέρα–Παρασκευή σε 6–6,5 εβδομάδες

Χαμηλός έως μεσαίος κίνδυνος: Θέσεις ύποπτης υποκλινικής εξάπλωσης

◊ 45–50 Gy (1,8 Gy/κλάσμα) έως 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/κλάσμα)

Συνιστάται η IMRT η οποία προτιμάται.

Για απλές αλλοιώσεις στα χείλη T1–T2, συνιστάται μετεγχειρητική RT όπως για τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος.



PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by ELENI LITSOU on 11/10/2025 5:19:21 AM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2025
Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY[a]

POSTOPERATIVE:
RT or Concurrent Systemic Therapy/RT[f,1-4]
- **Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.**
- **PTV**
  - **High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote m on OR-3)**
    - **60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks**
  - **Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread**
    - **45–50 Gy (1.8 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)[c]**

IMRT (preferred) is recommended.

For T1–T2 simple lip lesions, treat with postoperative RT as per non-melanoma skin cancers.
- **NCCN Guidelines for Basal Cell Skin Cancer**
- **NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer**

[a] See Principles of Radiation Techniques (RAD-A) and Discussion.
[c] Suggest 45–50 Gy in sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).
[f] Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

[1] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.
[2] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.
[3] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.
[4] Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

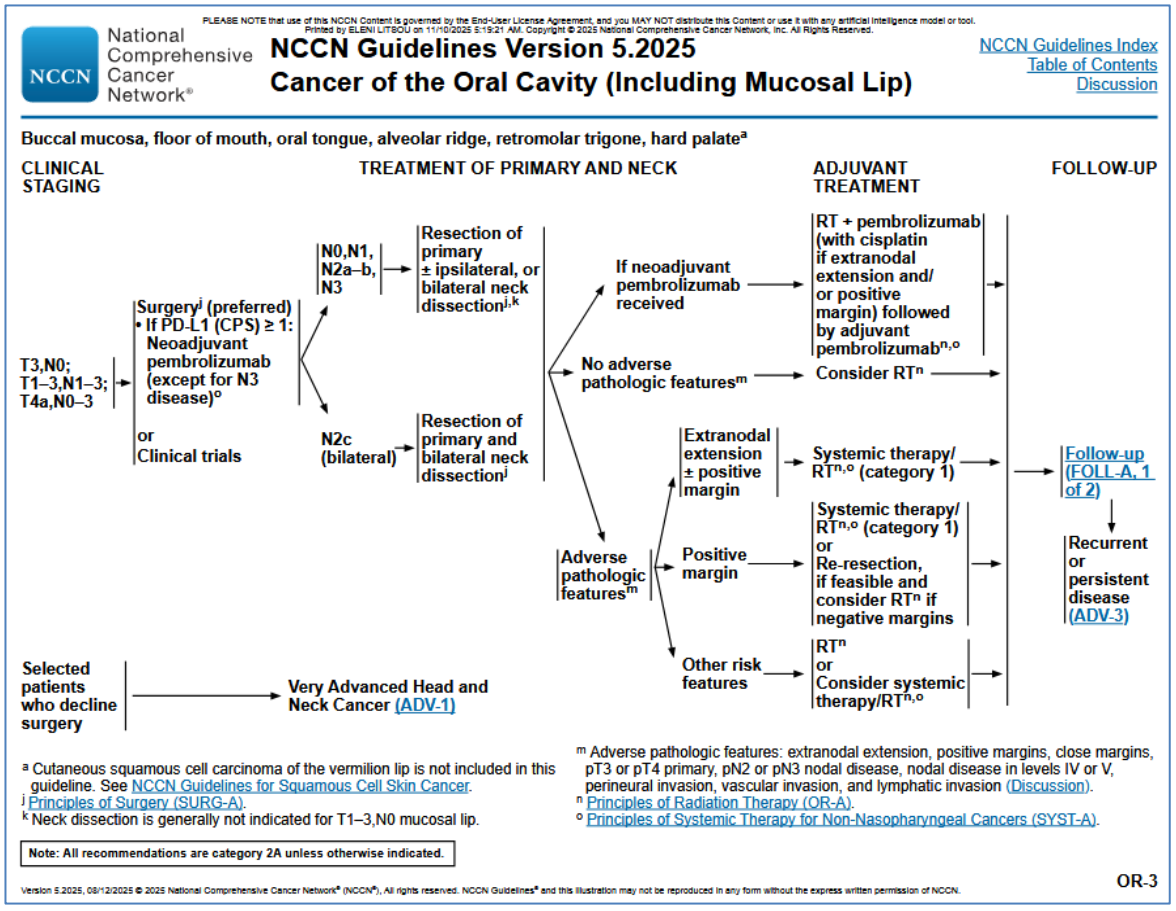
Version 5.2025, 08/12/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Εικόνα 88: Κατευθυντήριες οδηγίες για την Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία του OCC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Τοπικά Προχωρημένο OCC (T3,N0; T1–3,N1–3; T4a,N0–3)

Στους τοπικά OCCs συνιστάται χειρουργική επέμβαση η οποία προτιμάται ή συμμετοχή σε Κλινικές δοκιμές. Εισαγωγική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab πριν από την κύρια θεραπεία ενδεικνύεται εάν το PD-L1 (CPS) ≥ 1 (εκτός από τη νόσο N3) με στόχο την συρρίκνωση του όγκου, καθιστώντας τον πιο εύκολο στην αφαίρεση και ενδεχομένως επιτρέποντας μια λιγότερο εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση. Επί N0,N1, N2a–b, N3 εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ± ομόπλευρο/αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό και επί N2c (αμφοτερόπλευρα) εκτομή πρωτοπαθούς όγκου ± αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Εάν έλαβε εισαγωγική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab ακολουθεί RT + pembrolizumab (με cisplatin εάν βρεθεί εξωλεμφαδενική επέκταση ή/και θετικό όριο) ακολουθούμενη από επικουρική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab. Εάν δεν υπάρχουν δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα η επικουρική RT

είναι συζητήσιμη. Εάν υπάρχουν τέτοια ευρήματα και ιδίως εξωλεμφαδενική επέκταση ή θετικά χειρουργικά όρια η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με σύγχρονη CHRT ή επανεκτομή εάν είναι εφικτό και επικουρική RT εάν τα χειρουργικά όρια είναι αρνητικά (Εικόνα 89).



Εικόνα 89: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου OCC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Επικουρική θεραπεία

Η επιλογή της επικουρικής θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην παρουσία δυσμενών ιστοπαθολογικών ευρημάτων μετά την χειρουργική επέμβαση/τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό (473).

- Μεταξύ ασθενών με εξωλεμφαδενική επέκταση, συνιστάται σύγχρονη CHRT (Πίνακας 26).
- Μεταξύ ασθενών με θετικά όρια εκτομής, συνιστάται επανεκτομή ακολουθούμενη από RT και εάν αυτή δεν είναι εφικτή, τότε συνιστάται η CHRT.
- Και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου (pT3/pT4, N2/N3, λεμφαδένες στο IV ή V, περινευρική διήθηση, λεμφική διήθηση, αγγειακή εμβολή), συνιστάται η RT ή η CHRT (474).

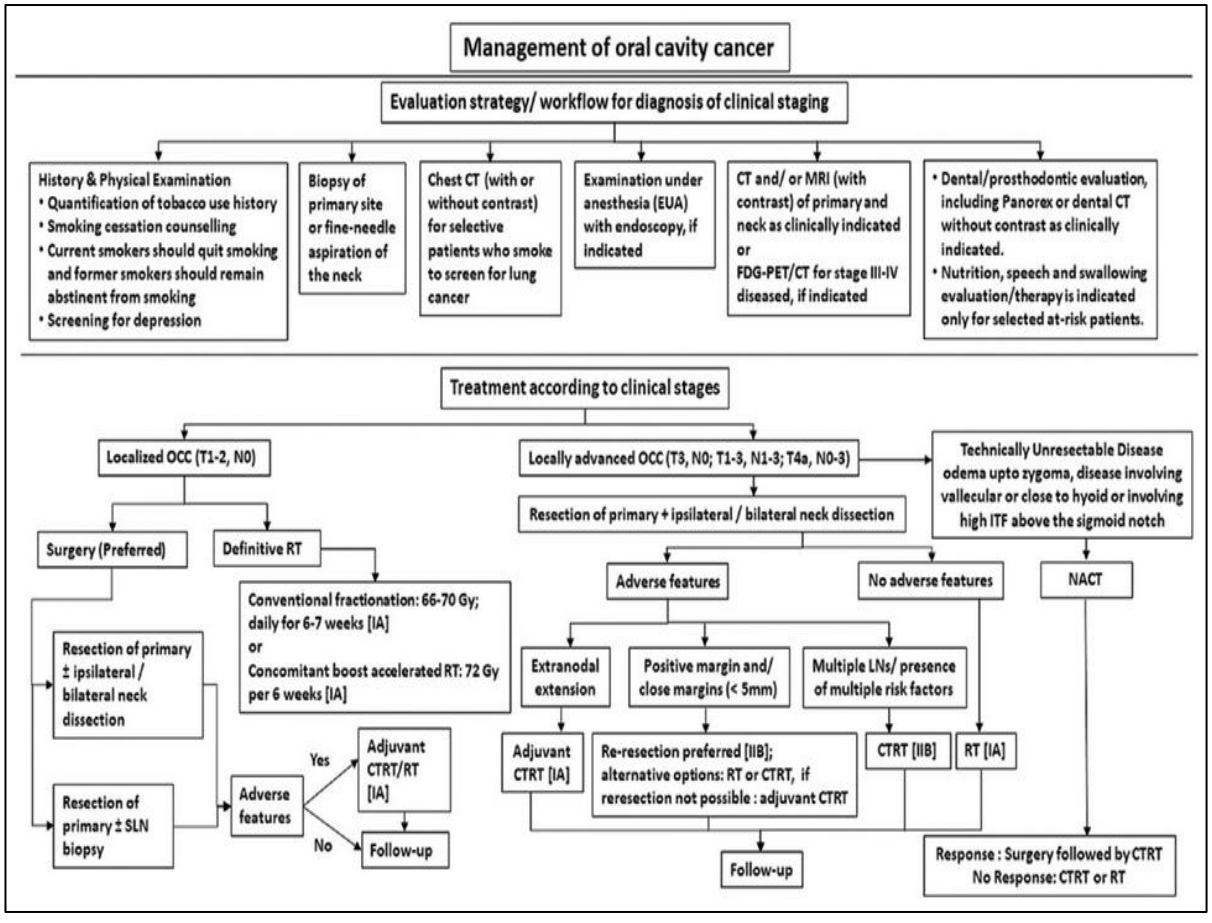
- Σε ασθενείς με υψηλότερο φορτίο λεμφαδένων (δύο ή περισσότεροι θετικοί λεμφαδένες), προτιμάται η CHRT.

CT: 100 mg three-weekly cisplatin/30 or 40 mg weekly cisplatin (EL 1; Grade A)
RT: Sites with adverse features such as positive margins should receive 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks (EL 1; Grade A)
Sites of suspected subclinical spread should receive 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction) (EL 2; Grade B)

Πίνακας 26. Κατάλληλα επικουρικά σχήματα CHRT για το OCC.
(πηγή: DOI: 10.4103/0019-509X.278975)

Τεχνικά μη εξαιρέσιμη νόσος

Σε τεχνικά μη χειρουργήσιμο όγκο η Εισαγωγική CHT είναι η θεραπεία εκλογής. Ο ασθενής που ανταποκρίνεται μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από σύγχρονη CHRT και εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση, τότε μπορεί να προσφερθεί CHRT ή RT ή παρηγορητική θεραπεία (Εικόνα 90) (475).

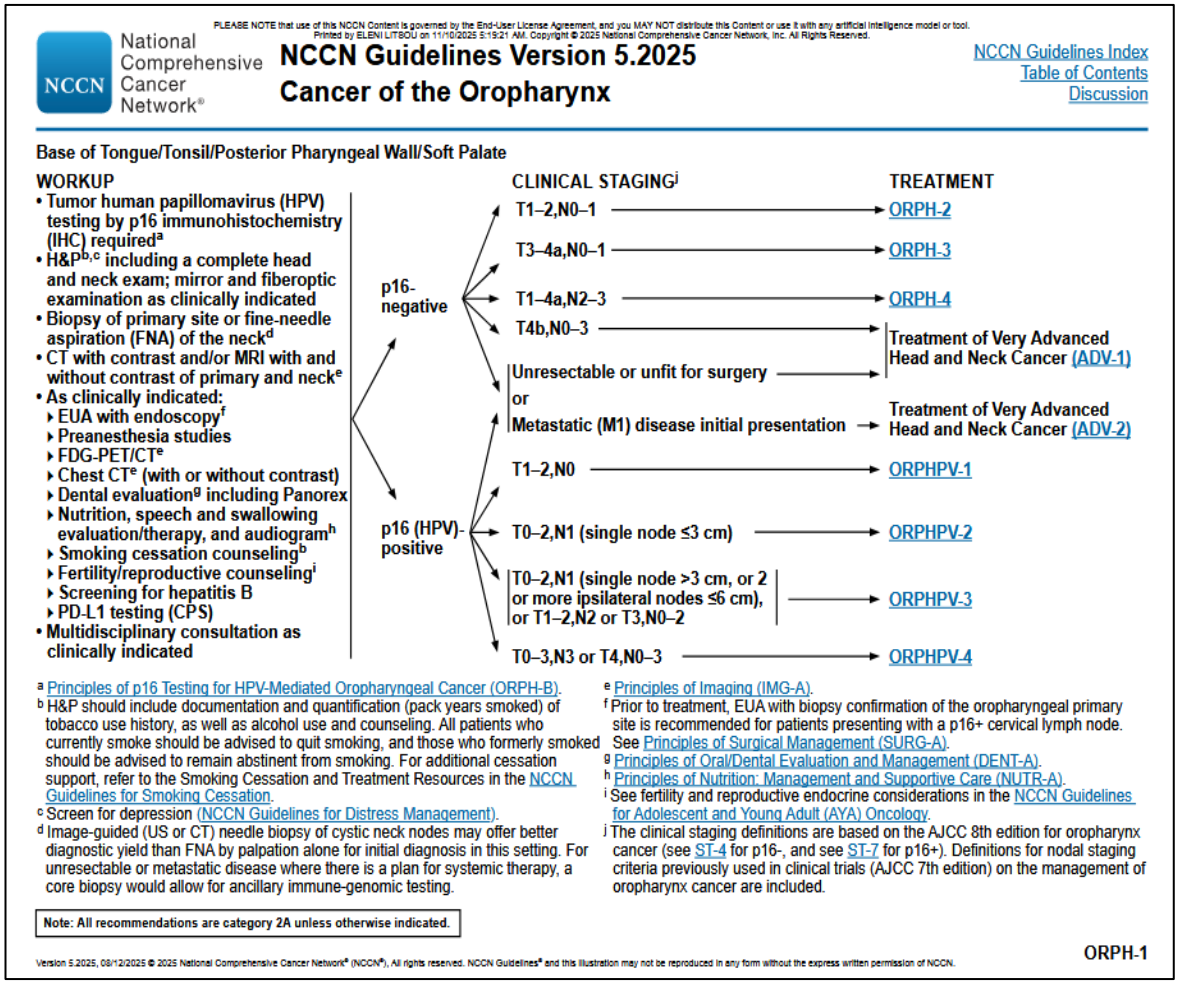


Εικόνα 90: Αλγόριθμος διαχείρησης του OCC.
(πηγή: DOI: **10.4103/0019-509X.278975**)

3.1.12.3 Διαχείριση Καρκίνου Στοματοφάρυγγα με βάση τις Οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025

Στις γενικές οδηγίες NCCN 5η Έκδοση 2025 για την διαχείριση του OPC (465) ανήκουν (Εικόνα 91):

- Ιστορικό και πλήρης ΩΡΛ Κλινική εξέταση με καθρέφτη και οπτικές ίνες.
- Ιστορικό καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ
- Προεγχειρητικός έλεγχος
- Προληπτικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β
- Βιοψία πρωτοπαθούς όγκου και επιλεκτικά ενδοσκόπηση υπό γενική αναισθησία
- Παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNA) του τραχήλου
- Απαιτείται έλεγχος ανίχνευσης του ιού HPV με Ανοσοϊστοχημεία p16 ή Μοριακό έλεγχο με PCR
- Έλεγχος PD-L1 (CPS)

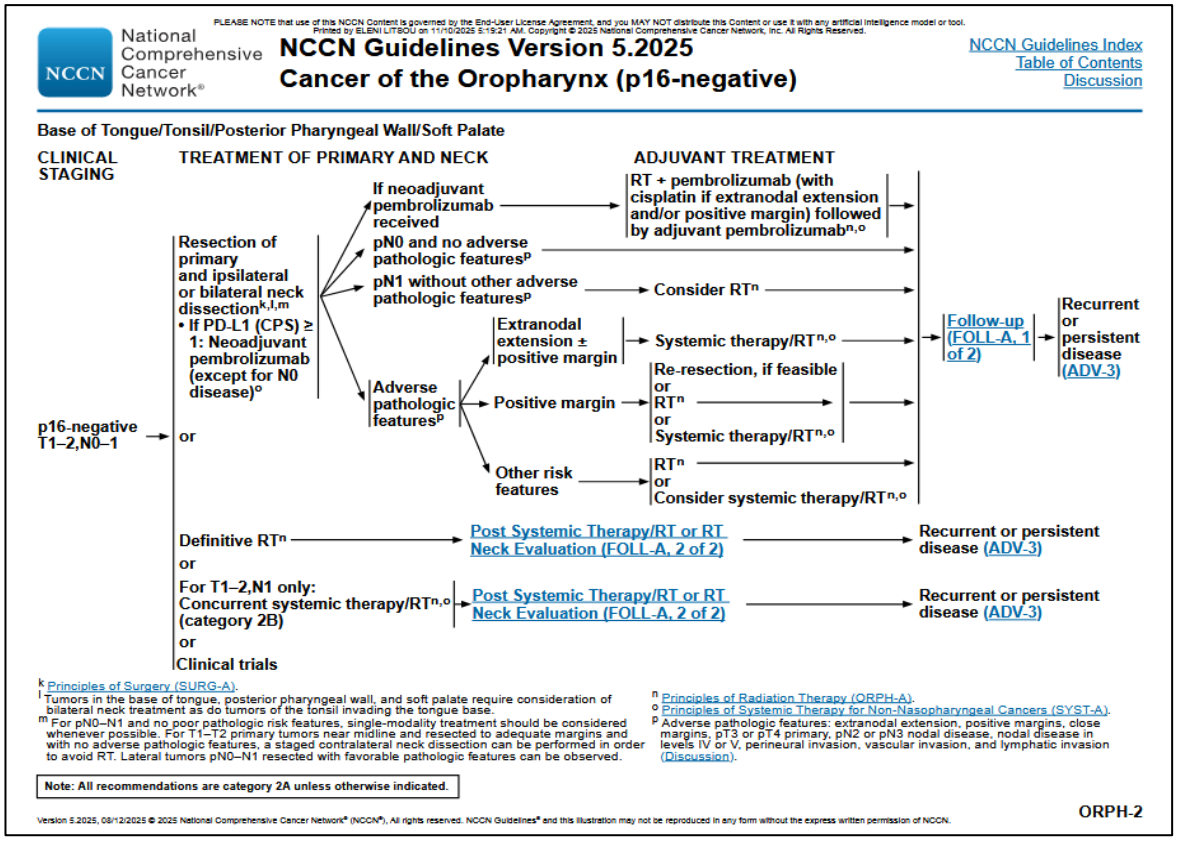


Εικόνα 91: Κλινική Σταδιοποίηση Καρκίνου στοματοφάρυγγα με βάση το p16 και πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή του.
(πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

- ❖ Απεικονιστικός έλεγχος (CT ή MRI με ή και χωρίς σκιαγραφικό) πρωτοπαθούς θέσης και τραχήλου.
- ❖ Αξονική τομογραφία θώρακος (με ή χωρίς σκιαγραφικό).
- ❖ Πανοραμική ακτινογραφία και οδοντιατρική εκτίμηση.
- ❖ PET/CT για προχωρημένη νόσο σταδίου III-IV.
- ❖ Αξιολόγηση/θεραπεία διατροφής, ομιλίας και κατάποσης από λογοθεραπευτή
- ❖ Συμβουλευτική για τη διακοπή του καπνίσματος
- ❖ Συμβουλευτική γονιμότητας/αναπαραγωγικής ικανότητας
- ❖ Ακοόγραμμα
- ❖ Διεπιστημονική συμβουλευτική όπως κλινικά ενδείκνυται

Νόσος T1-2, N0-1, p16-αρνητικό

Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Εάν το PD-L1 (CPS) ≥1: Εισαγωγική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab (εκτός από τη νόσο N0) ή Ριζική RT ή Μόνο για T1–2,N1: Σύγχρονη CHRT ή Κλινικές δοκιμές (Εικόνα 92).

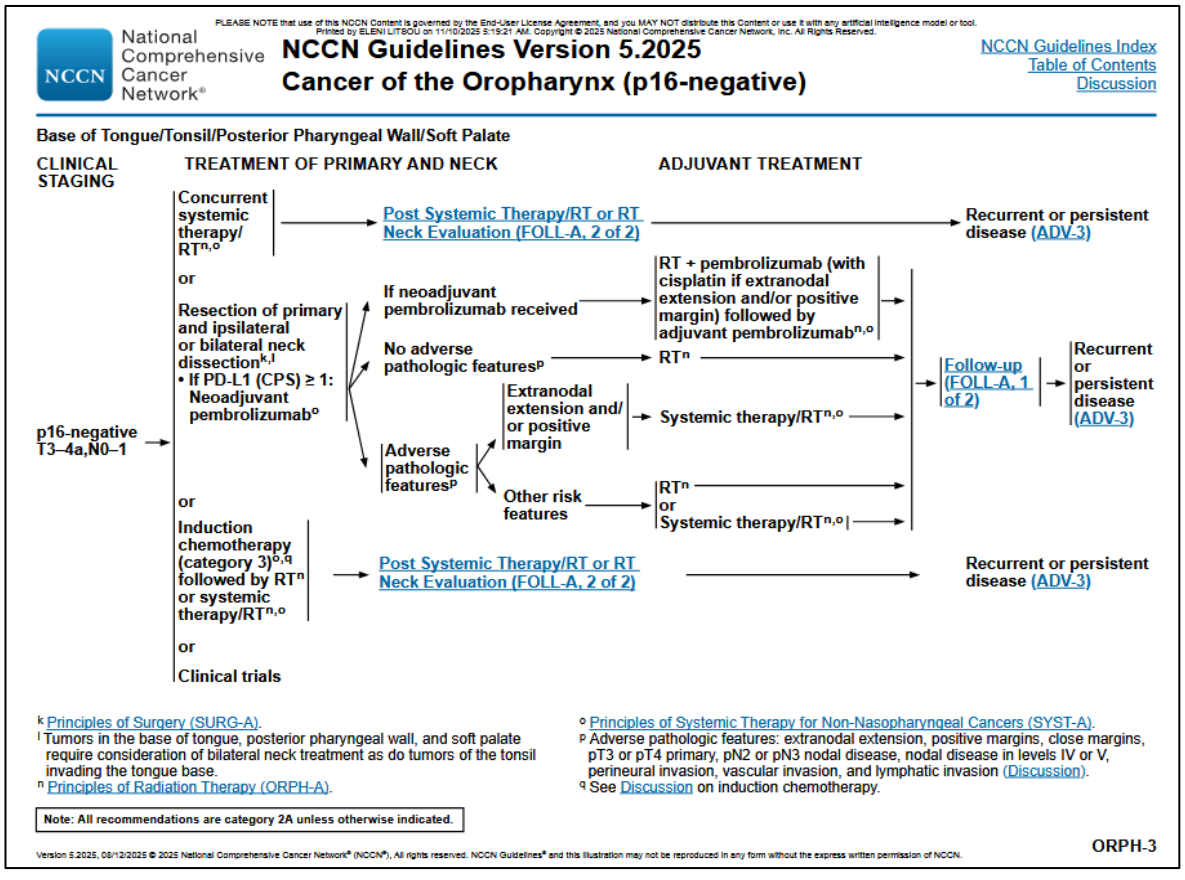


Εικόνα 92: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του T1-2, N0-1, p16-αρνητικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Εάν έλαβε εισαγωγική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab ακολουθεί RT + pembrolizumab (με cisplatin εάν βρεθεί εξωλεμφαδενική επέκταση ή/και θετικό όριο) ακολουθούμενη από επικουρική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab. Εάν δεν υπάρχουν δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα pN0 ή pN1 η επικουρική RT είναι συζητήσιμη. Εάν υπάρχουν τέτοια ευρήματα και ιδίως εξωλεμφαδενική επέκταση με ή χωρίς θετικά χειρουργικά όρια η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με σύγχρονη CHRT. Εάν υπάρχουν μόνο θετικά χειρουργικά όρια ή άλλοι προγνωστικοί παράγοντες η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με επανεκτομή εάν είναι εφικτή ή επικουρική RT ή σύγχρονη CHRT. Επί Ριζικής RT ή σύγχρονης CHRT ακολουθούνται άλλες συστάσεις παρακολούθησης που απεικονίζονται στην Εικόνα .

Νόσος T3-4, N0-1, p16-αρνητικό

Σύγχρονη χορήγηση συστηματικής θεραπείας με cisplatin και εξωτερική RT είναι η προτιμότερη θεραπεία. Σε πλήρη κλινική θεραπεία ακολουθεί παρακολούθηση, ενώ σε περίπτωση υπολειπόμενης νόσου, θα μπορούσε να ακολουθήσει χειρουργείο διάσωσης.

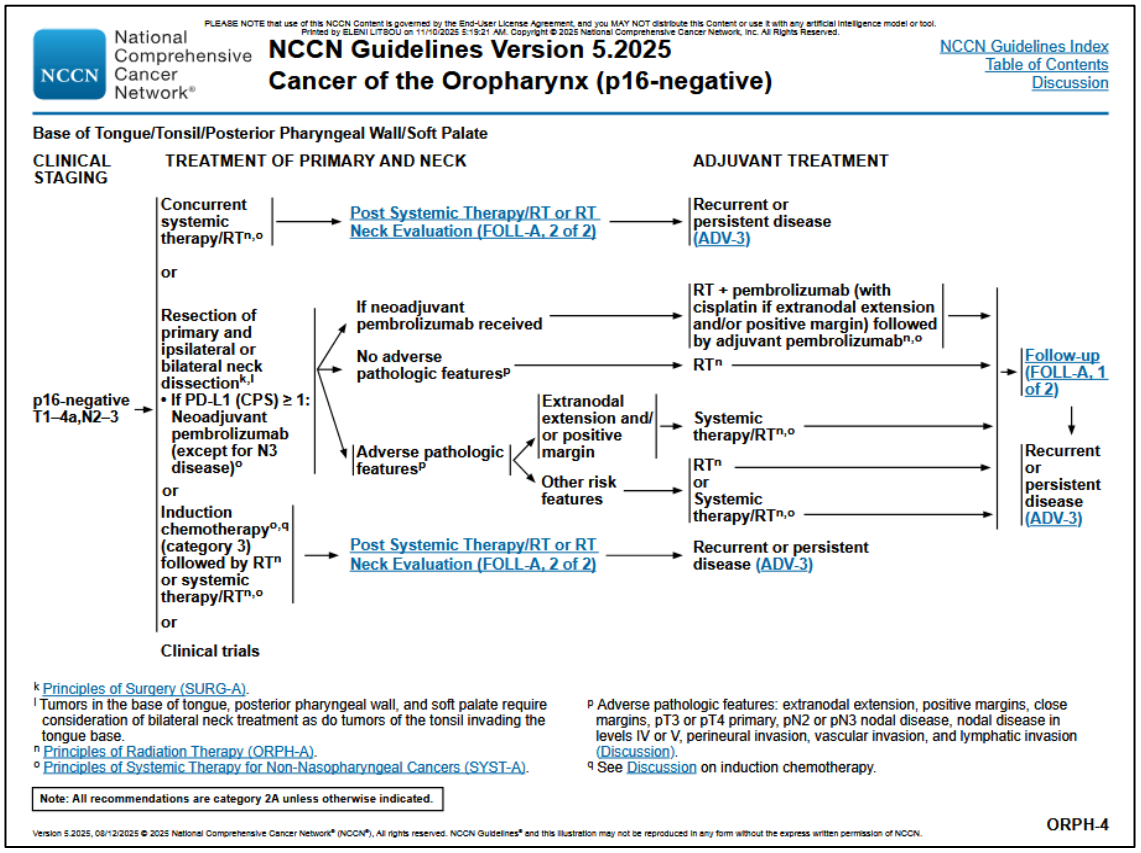


Εικόνα 93: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του T3-4, N0-1, p16-αρνητικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

ή Χειρουργική αφαίρεση πρωτοπαθούς όγκου και ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Εάν το PD-L1 (CPS) ≥1: Εισαγωγική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab. Εάν δεν υπάρχουν αρνητικοί προγνωστικοί χαρακτήρες, όπως εξωκαψική επέκταση με ή χωρίς θετικά όρια εκτομής, ακολουθεί Επικουρική RT. Σε περίπτωση εξωκαψικής επέκτασης ή/και θετικών ορίων, ακολουθεί σύγχρονη CHRT. Εάν υπάρχουν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες, όπως παθολογικά pT3, pT4 πρωτοπαθή νόσος, N2 ή N3 νόσος, νόσος στα λεμφαδενικά επίπεδα III ή IV, περινευρική διήθηση ή αγγειακά έμβολα, ακολουθεί Επικουρική RT ή σύγχρονη CHRT.
ή Εισαγωγική CHT ακολουθούμενη από εξωτερική RT ή σύγχρονη CHRT. Σε πλήρη κλινική θεραπεία, ακολουθεί παρακολούθηση, ενώ σε περίπτωση υπολειπόμενης νόσου, θα μπορούσε να ακολουθήσει χειρουργείο διάσωσης (Εικόνα 93).

Οποιοδήποτε T, N2-3, p16-αρνητικό

Σύγχρονη χορήγηση συστηματικής θεραπείας με cisplatin και εξωτερική RT



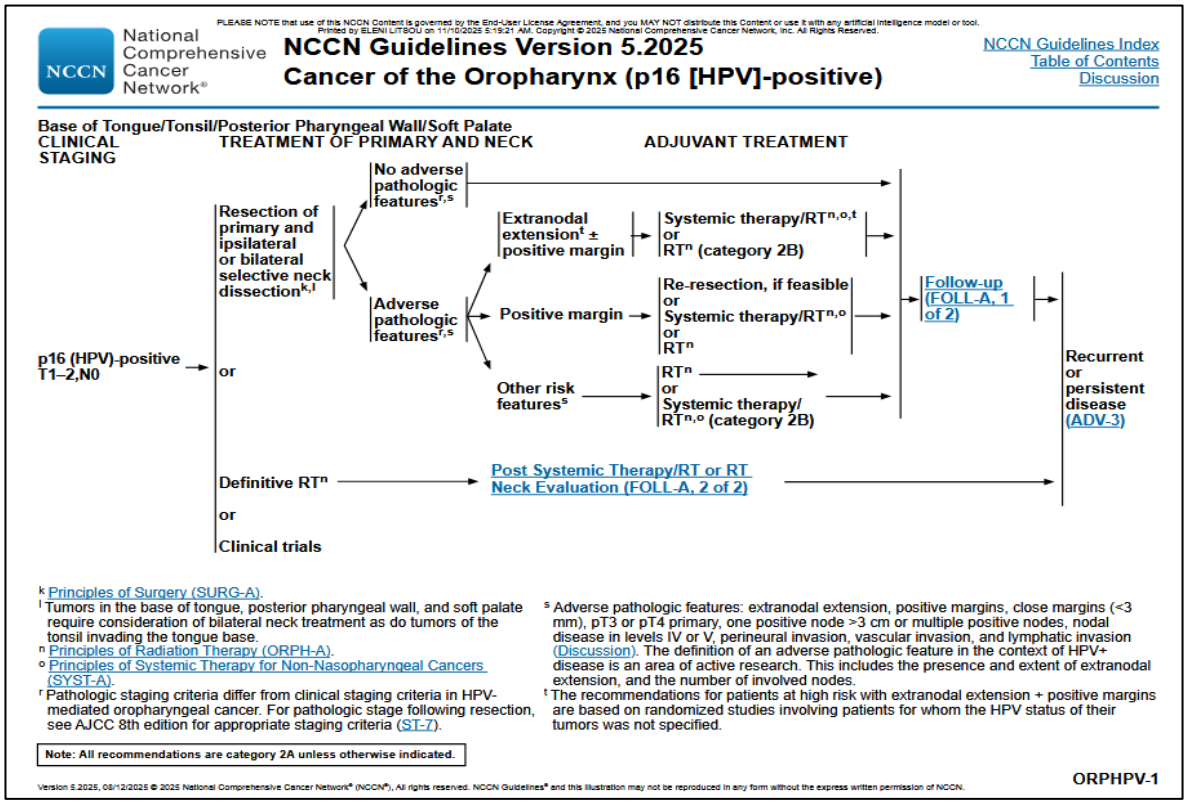
Εικόνα 94: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του οποιουδήποτε T, N2-3, p16-αρνητικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

ή Εισαγωγική CHT ακολουθούμενη από εξωτερική RT ή CHRT. Εάν υπάρχει πλήρης κλινική ανταπόκριση στην πρωτοπαθή εστία και στον τράχηλο, συστήνεται παρακολούθηση. Σε περίπτωση υπολειπόμενης νόσου στην πρωτοπαθή εστία ή τον τράχηλο, ακολουθεί χειρουργείο διάσωσης στην πρωτοπαθή εστία ή/και λεμφαδενικό καθαρισμό τραχήλου.

ή Εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας και ομόπλευρος ή αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου. Εάν το PD-L1 (CPS) ≥1: Εισαγωγική Ανοσοθεραπεία με pembrolizumab (με εξαίρεση τη νόσο N3). Εάν δεν υπάρχουν αρνητικοί προγνωστικοί χαρακτήρες, όπως εξωκαψική επέκταση με ή χωρίς θετικά όρια εκτομής, ακολουθεί παρακολούθηση. Εάν υπάρχει εξωκαψική επέκταση ή/και θετικά όρια, ακολουθεί CHRT, ή αν υπάρχουν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες, όπως παθολογικά pT3, pT4 πρωτοπαθής νόσος, N2 ή N3 νόσος, νόσος στα λεμφαδενικά επίπεδα III ή IV, περινευρική διήθηση ή αγγειακά έμβολα, ακολουθεί Επικουρική RT ή CHRT (Εικόνα 94).

Νόσος T1-2, N0, p16-θετικό

Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή Ριζική RT ή Κλινικές δοκιμές (Εικόνα 95).

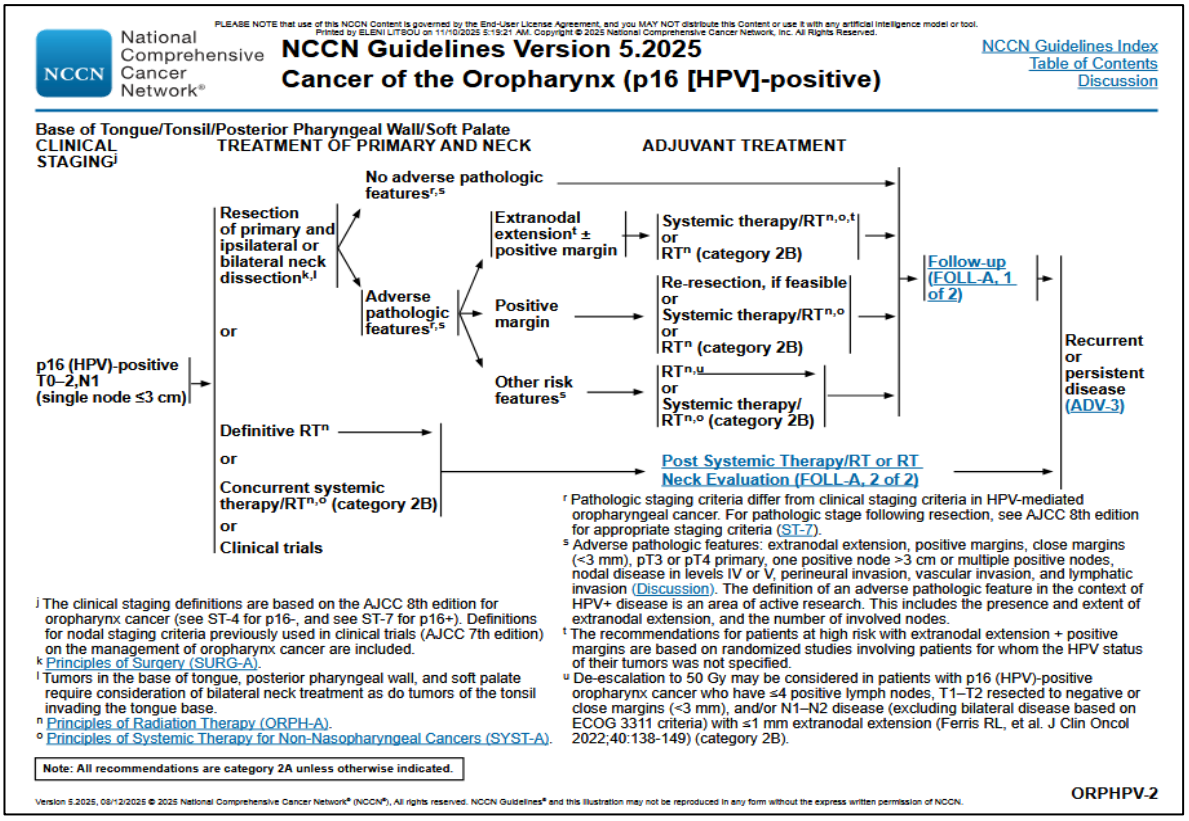


Εικόνα 95: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του T1-2, N0, p16-θετικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Εάν δεν υπάρχουν δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα συνιστάται παρακολούθηση. Εάν υπάρχουν τέτοια ευρήματα και ιδίως εξωκαψική επέκταση με ή χωρίς θετικά χειρουργικά όρια η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με σύγχρονη CHRT ή Επικουρική RT. Εάν υπάρχουν μόνο θετικά χειρουργικά όρια ως θεραπεία ενδεικνύεται η επανεκτομή εάν είναι εφικτή ή σύγχρονη CHRT ή Επικουρική RT. Εάν υπάρχουν άλλοι προγνωστικοί παράγοντες η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με Επικουρική RT ή σύγχρονη CHRT.

Νόσος T0-2, N1 (μονός λεμφαδένας <=3cm), p16-θετικό

Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή Ριζική RT ή Σύγχρονη CHRT ή Κλινικές δοκιμές (Εικόνα 96). Εάν δεν υπάρχουν δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα συνιστάται παρακολούθηση. Εάν υπάρχουν τέτοια ευρήματα και ιδίως εξωκαψική επέκταση με ή χωρίς θετικά χειρουργικά όρια η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με σύγχρονη CHRT ή Επικουρική RT. Εάν υπάρχουν μόνο θετικά χειρουργικά όρια ως θεραπεία ενδεικνύεται η επανεκτομή εάν είναι εφικτή ή σύγχρονη CHRT ή Επικουρική RT. Εάν υπάρχουν άλλοι προγνωστικοί παράγοντες η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με Επικουρική RT ή σύγχρονη CHRT.



Εικόνα 96: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του T0-2, N1 (1 λεμφαδένας <=3cm), p16-θετικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Νόσος T0-2, N1 (1 λεμφαδένας <=3cm ή >=2 ομόπλευροι λεμφαδένες <=6cm) ή T0-2, N2 ή T3, N0-2, p16-θετικό

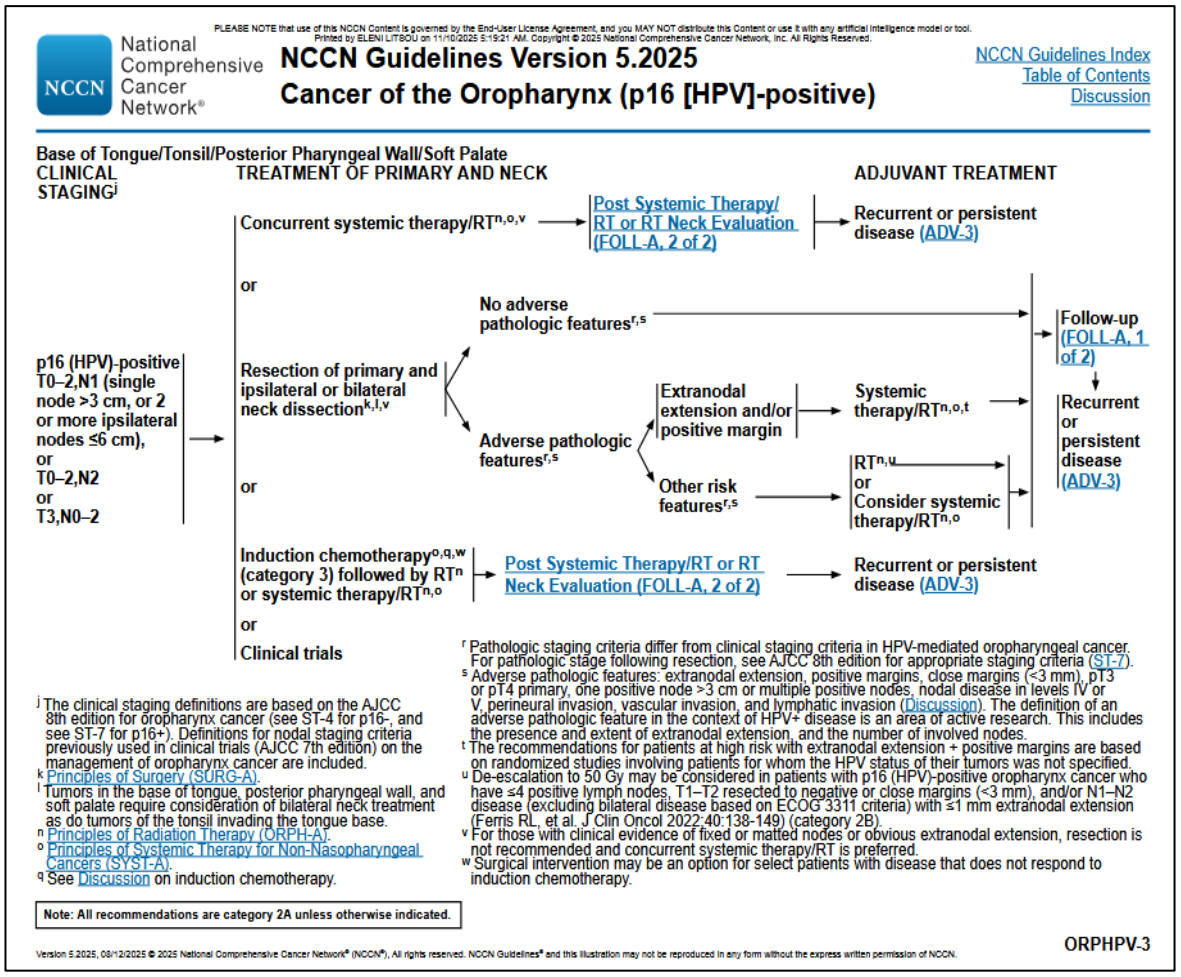
Σύγχρονη CHRT

ή Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό

ή Εισαγωγική CHT ακολουθούμενη από RT ή Σύγχρονη CHRT

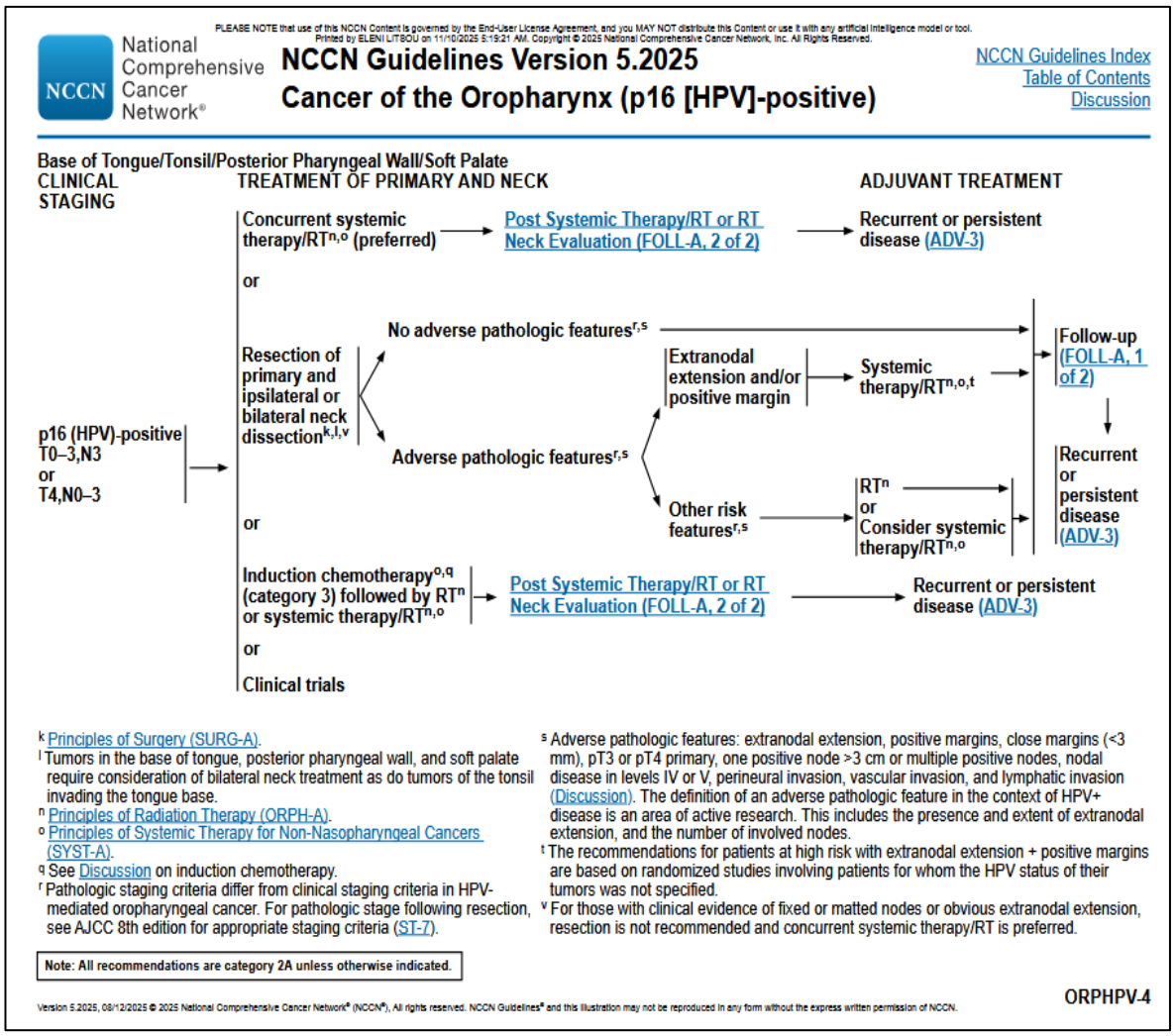
ή Κλινικές δοκιμές (Εικόνα 97).

Εάν δεν υπάρχουν δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα συνιστάται παρακολούθηση. Εάν υπάρχουν τέτοια ευρήματα και ιδίως εξωκαψική επέκταση με ή χωρίς θετικά χειρουργικά όρια η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με σύγχρονη CHRT. Εάν υπάρχουν άλλοι προγνωστικοί παράγοντες η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με Επικουρική RT ή σύγχρονη CHRT.



Εικόνα 97: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του T0-2, N1 (1 λεμφαδένας <=3cm ή >=2 ομόπλευροι λεμφαδένες <=6cm) ή T0-2, N2 ή T3, N0-2, p16-θετικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Νόσος T0-3, N3 ή T4, N0-3, p16-θετικό



Εικόνα 98: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του T0-3, N3 ή T4, N0-3, p16-θετικό OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Σύγχρονη CHRT

ή Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό

ή Εισαγωγική CHT ακολουθούμενη από RT ή Σύγχρονη CHRT

ή Κλινικές δοκιμές (Εικόνα 98).

Εάν δεν υπάρχουν δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα συνιστάται παρακολούθηση. Εάν υπάρχουν τέτοια ευρήματα και ιδίως εξωκαψική επέκταση με ή χωρίς θετικά χειρουργικά όρια η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με σύγχρονη CHRT. Εάν υπάρχουν άλλοι προγνωστικοί παράγοντες η θεραπεία πρέπει να συμπληρωθεί με Επικουρική RT ή σύγχρονη CHRT.

Ριζική Ακτινοθεραπεία του OPC

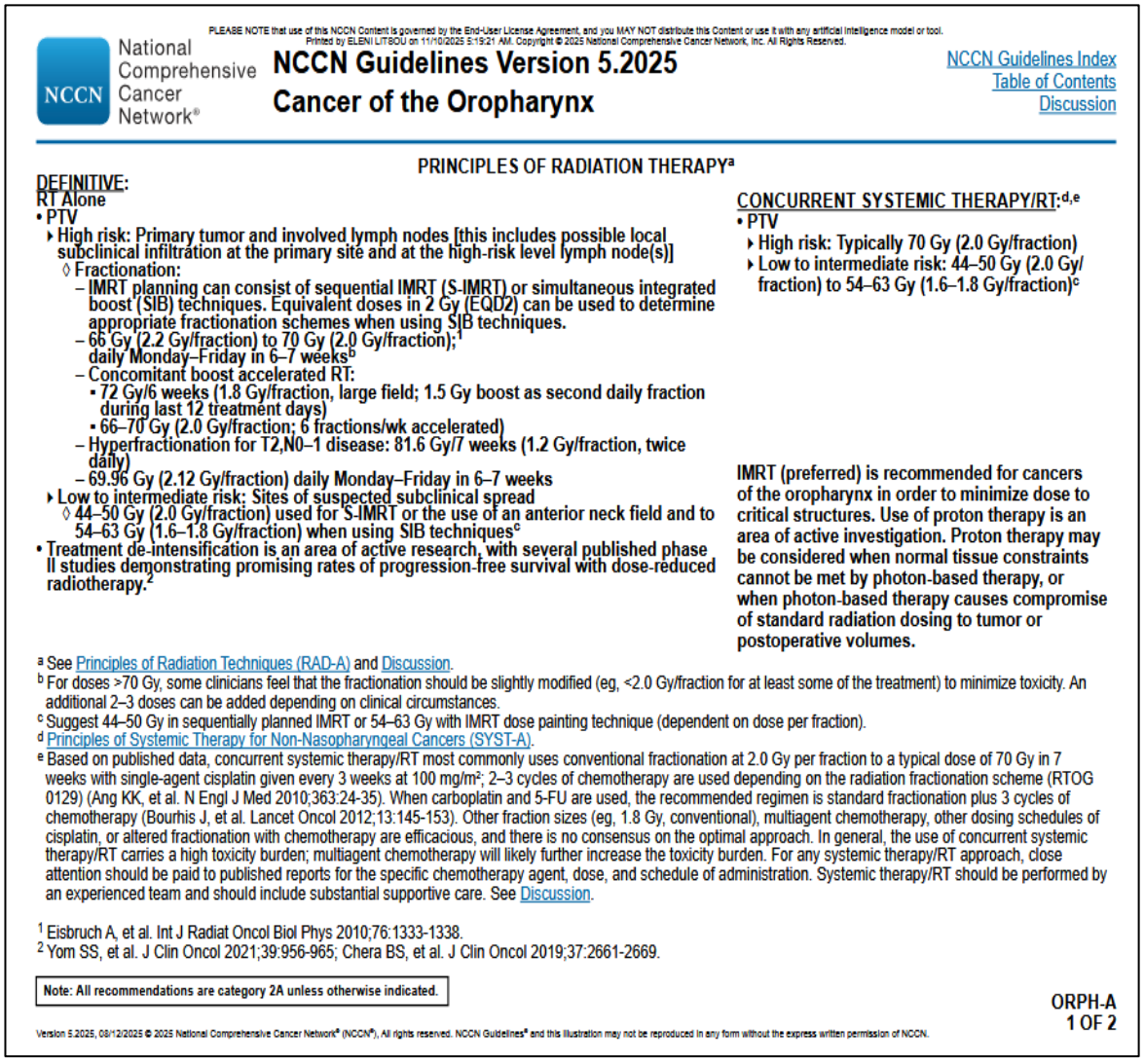
Σε επιλεγμένους ασθενείς, οι οποίοι είναι ιατρικά ανεγχείρητοι ή αρνούνται χειρουργική επέμβαση ή σε περιπτώσεις βαρέων συννοσηροτήτων που δεν επιτρέπουν την διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να χορηγηθεί ριζική RT (Εικόνα 99), μια εναλλακτική επιλογή της χειρουργικής επέμβασης.

❖ Ως Μονοθεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει ανάλογα με τον κίνδυνο:

Υψηλός κίνδυνος: Πρωτοπαθής όγκος και εμπλεκόμενοι λεμφαδένες

Κλασματοποίηση:

– Ο σχεδιασμός IMRT μπορεί να αποτελείται από διαδοχικές τεχνικές IMRT (S-IMRT) ή ταυτόχρονες τεχνικές ολοκληρωμένης ενίσχυσης (Simultaneous Integrated Boost-SIB). Ισοδύναμες δόσεις σε 2 Gy (EQD2) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό κατάλληλων σχημάτων κλασματοποίησης κατά τη χρήση τεχνικών SIB.



PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by ELENI LITSOU on 11/10/2025 5:19:21 AM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2025
Cancer of the Oropharynx

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY[a]

DEFINITIVE:
RT Alone
- PTV
  - High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
    - ◊ Fractionation:
      - IMRT planning can consist of sequential IMRT (S-IMRT) or simultaneous integrated boost (SIB) techniques. Equivalent doses in 2 Gy (EQD2) can be used to determine appropriate fractionation schemes when using SIB techniques.
      - 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction);[1] daily Monday–Friday in 6–7 weeks[b]
      - Concomitant boost accelerated RT:
        - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
        - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
      - Hyperfractionation for T2,N0–1 disease: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
      - 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks
  - Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
    - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) used for S-IMRT or the use of an anterior neck field and to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction) when using SIB techniques[c]
- Treatment de-intensification is an area of active research, with several published phase II studies demonstrating promising rates of progression-free survival with dose-reduced radiotherapy.[2]

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:[d,e]
- PTV
  - High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
  - Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)[c]

IMRT (preferred) is recommended for cancers of the oropharynx in order to minimize dose to critical structures. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

[a] See Principles of Radiation Techniques (RAD-A) and Discussion.
[b] For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.
[c] Suggest 44–50 Gy in sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).
[d] Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).
[e] Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, et al. N Engl J Med 2010;363:24-35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy (Bourhis J, et al. Lancet Oncol 2012;13:145-153). Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care. See Discussion.

[1] Eisbruch A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1333-1338.
[2] Yom SS, et al. J Clin Oncol 2021;39:956-965; Chera BS, et al. J Clin Oncol 2019;37:2661-2669.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 5.2025, 08/12/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Εικόνα 99: Κατευθυντήριες οδηγίες για την Ριζική Ακτινοθεραπεία του OPC.
(πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

– 66 Gy (2,2 Gy/κλάσμα) έως 70 Gy (2,0 Gy/κλάσμα) καθημερινά Δευτέρα–Παρασκευή σε 6–7 εβδομάδες

– Ταυτόχρονη ενίσχυση επιταχυνόμενης RT:

▪ 72 Gy/6 εβδομάδες (1,8 Gy/κλάσμα, μεγάλο πεδίο· ενίσχυση 1,5 Gy ως δεύτερο ημερήσιο κλάσμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 ημερών θεραπείας)

▪ 66–70 Gy (2,0 Gy/κλάσμα· 6 κλάσματα/εβδομάδα επιταχυνόμενα)

– Υπερκλασματοποίηση για νόσο T2,N0–1: 81,6 Gy/7 εβδομάδες (1,2 Gy/κλάσμα, δύο φορές καθημερινά)

– 69,96 Gy (2,12 Gy/κλάσμα) καθημερινώς Δευτέρα–Παρασκευή σε 6–7 εβδομάδες

Χαμηλός έως μεσαίος κίνδυνος: Θέσεις ύποπτης υποκλινικής εξάπλωσης

◊ 44–50 Gy (2,0 Gy/κλάσμα) που χρησιμοποιούνται για S-IMRT ή τη χρήση πρόσθιου τραχήλου και σε 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/κλάσμα) όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές SIB

• Η αποεντατικοποίηση της θεραπείας αποτελεί τομέα ενεργής έρευνας, με αρκετές δημοσιευμένες μελέτες φάσης II να καταδεικνύουν πολλά υποσχόμενα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου με μειωμένη δόση RT.

Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία του OPC

Ως μονοθεραπεία ή στα πλαίσια της Σύγχρονης CHRT (Εικόνα 100).

• Το προτιμώμενο διάστημα μεταξύ της εκτομής και της μετεγχειρητικής RT είναι ≤6 εβδομάδες.

Μπορεί να περιλαμβάνει ανάλογα με τον κίνδυνο:

Υψηλός κίνδυνος: Δυσμενή ιστοπαθολογικά ευρήματα όπως θετικά χειρουργικά όρια

◊ 60–66 Gy (2,0 Gy/κλάσμα). καθημερινά Δευτέρα–Παρασκευή σε 6–6,5 εβδομάδες

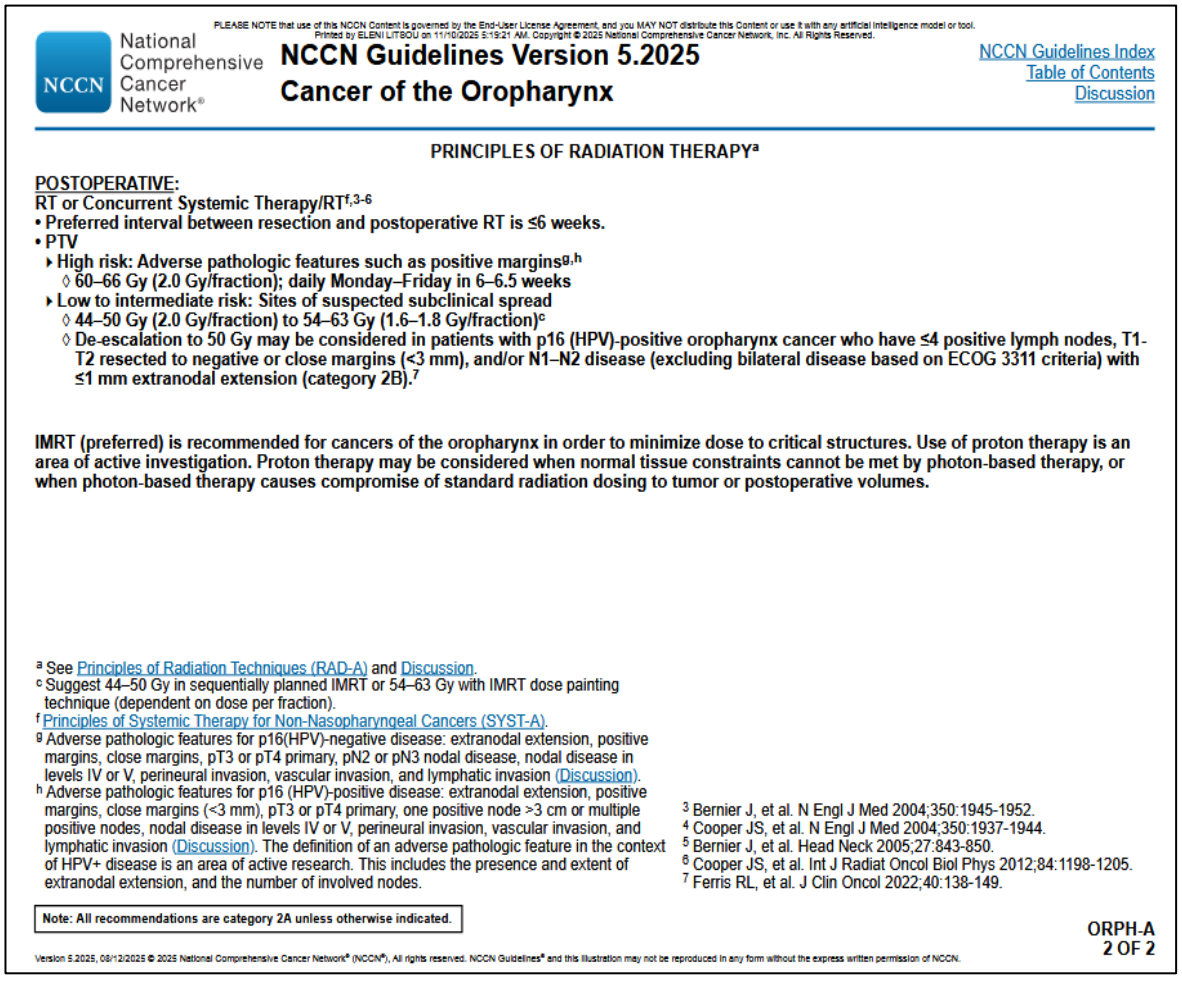
Χαμηλός έως μεσαίος κίνδυνος: Θέσεις ύποπτης υποκλινικής εξάπλωσης

◊ 45–50 Gy (1,8 Gy/κλάσμα) έως 54–63 Gy (1,6–1,8 Gy/κλάσμα)

◊ Η αποκλιμάκωση στα 50 Gy μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με OPC θετικό για πρωτεΐνη p16 (HPV) που έχουν ≤4 θετικούς λεμφαδένες, T1- T2 με εκτομή σε αρνητικά ή κοντά όρια (<3 mm) ή/και νόσο N1–N2 (εξαιρουμένης της αμφοτερόπλευρης νόσου) με ≤1 mm εξωλεμφαδενική επέκταση.

IMRT (προτιμάται) συνιστάται για καρκίνους του στοματοφάρυγγα, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η δόση σε κρίσιμες δομές. Η χρήση πρωτονιακής θεραπείας είναι ένας τομέας ενεργού έρευνας. Η πρωτονιακή θεραπεία μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν οι περιορισμοί των φυσιολογικών ιστών δεν μπορούν να καλυφθούν με θεραπεία που

βασίζεται σε φωτόνια ή όταν η θεραπεία που βασίζεται σε φωτόνια προκαλεί συμβιβασμό στην τυπική δοσολογία ακτινοβολίας στον όγκο ή στους μετεγχειρητικούς όγκους.



PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by ELENI LITSOU on 11/10/2025 5:19:21 AM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2025
Cancer of the Oropharynx

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY[a]

POSTOPERATIVE:
RT or Concurrent Systemic Therapy/RT[f,3-6]
- **Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.**
- **PTV**
  - **High risk: Adverse pathologic features such as positive margins[g,h]**
    - **60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks**
  - **Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread**
    - **44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)[c]**
    - **De-escalation to 50 Gy may be considered in patients with p16 (HPV)-positive oropharynx cancer who have ≤4 positive lymph nodes, T1-T2 resected to negative or close margins (<3 mm), and/or N1–N2 disease (excluding bilateral disease based on ECOG 3311 criteria) with ≤1 mm extranodal extension (category 2B).[7]**

IMRT (preferred) is recommended for cancers of the oropharynx in order to minimize dose to critical structures. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

[a] See Principles of Radiation Techniques (RAD-A) and Discussion.
[c] Suggest 44–50 Gy in sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).
[f] Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).
[g] Adverse pathologic features for p16(HPV)-negative disease: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion (Discussion).
[h] Adverse pathologic features for p16 (HPV)-positive disease: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion (Discussion). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

[3] Bernier J, et al. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.
[4] Cooper JS, et al. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.
[5] Bernier J, et al. Head Neck 2005;27:843-850.
[6] Cooper JS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.
[7] Ferris RL, et al. J Clin Oncol 2022;40:138-149.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 5.2025, 08/12/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Εικόνα 100: Κατευθυντήριες οδηγίες για την Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία του OPC. (πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

Αρχές εξέτασης πρωτεΐνης p16 για τον σχετιζόμενο με HPV OPC

• Η έκφραση της πρωτεΐνης p16 συσχετίζεται με την κατάσταση του HPV σε γεωγραφικές περιοχές όπου ο HPV είναι αιτιολογικά υπεύθυνος για ένα υψηλό ποσοστό καρκίνων. Συνιστάται η άμεση επιβεβαιωτική εξέταση HPV, ειδικά για κλινικές δοκιμές. Συνιστάται στα κλινικά κέντρα να διαπιστώνουν το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ της εξέτασης πρωτεΐνης p16 και της άμεσης εξέτασης HPV, καθώς αυτό μπορεί να διαφέρει ανά περιοχή, εάν εξετάζεται η χρήση μόνο της p16 IHC ως ενδεικτικού.
• Η διάκριση των ασθενών με p16+ ανάλογα με το status HPV του όγκου ενημερώνει την πρόγνωση. Οι ασθενείς με όγκους p16+ και HPV+ έχουν βελτιωμένη πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς με όγκους p16+ και HPV-αρνητικούς.
• Οι άμεσες επιβεβαιωτικές εξετάσεις HPV περιλαμβάνουν αλυσιδωτή αντίδραση

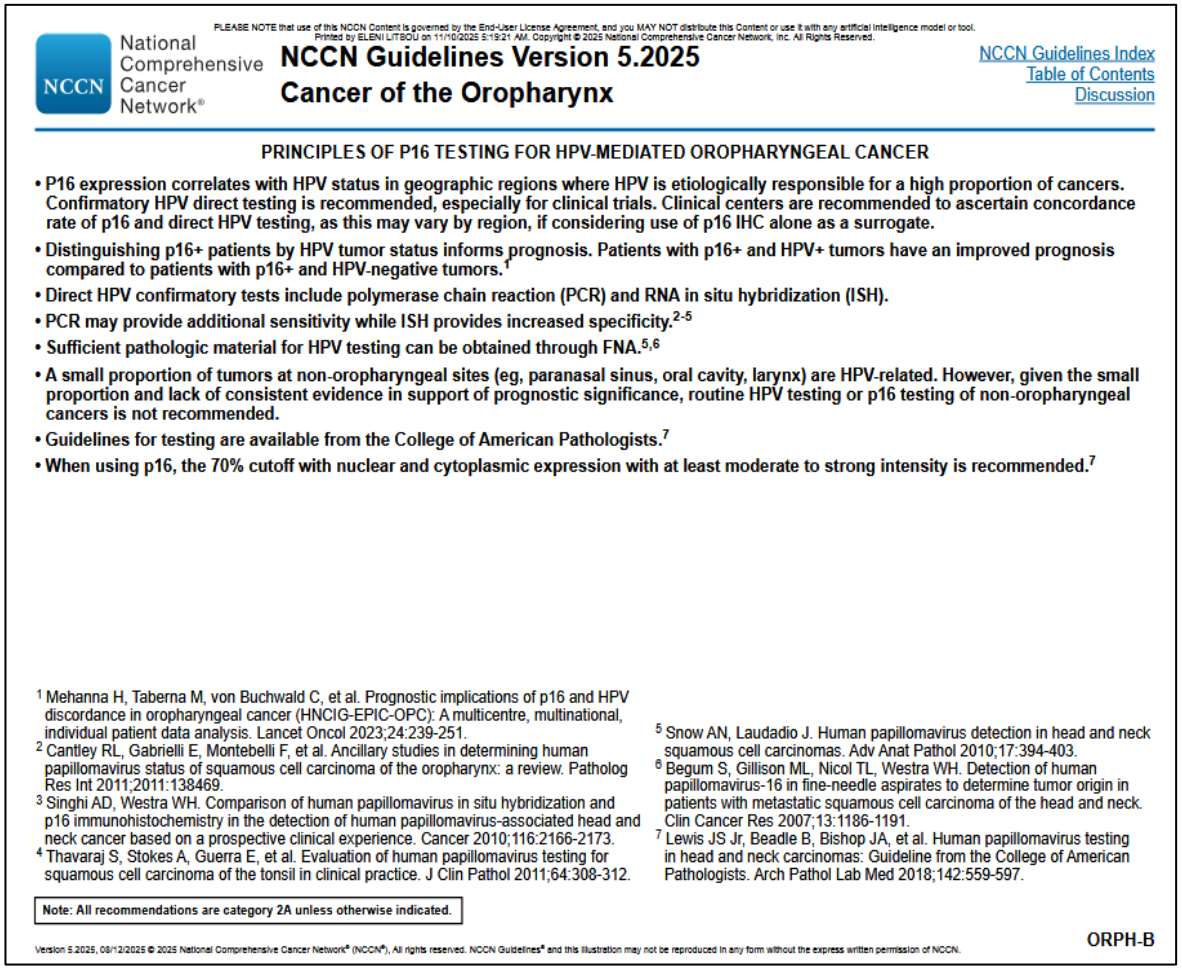
πολυμεράσης (PCR) και υβριδισμό RNA in situ (ISH). Η PCR μπορεί να παρέχει πρόσθετη ευαισθησία, ενώ η ISH παρέχει αυξημένη ειδικότητα.

• Επαρκές παθολογοανατομικό υλικό για έλεγχο HPV μπορεί να ληφθεί μέσω της FNA.

• Ένα μικρό ποσοστό όγκων σε μη στοματοφαρυγγικές θέσεις (π.χ. παραρρίνιοι κόλποι, στοματική κοιλότητα, λάρυγγας) σχετίζονται με τον HPV. Ωστόσο, δεδομένου του μικρού ποσοστού και της έλλειψης συνεπών στοιχείων που να υποστηρίζουν την προγνωστική σημασία, δεν συνιστάται ο ρουτίνας έλεγχος HPV ή ο έλεγχος πρωτεΐνης p16 για μη στοματοφαρυγγικούς καρκίνους.

• Κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο είναι διαθέσιμες από το Κολλέγιο Αμερικανών Παθολογοανατόμων.

• Όταν χρησιμοποιείται η πρωτεΐνη p16, συνιστάται το όριο του 70% με πυρηνική και κυτταροπλασματική έκφραση με τουλάχιστον μέτρια έως ισχυρή ένταση (359,440,476) (Εικόνα 101).


PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by ELENI LITSOU on 11/10/2025 5:19:21 AM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 5.2025
Cancer of the Oropharynx

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF P16 TESTING FOR HPV-MEDIATED OROPHARYNGEAL CANCER

- **P16 expression correlates with HPV status in geographic regions where HPV is etiologically responsible for a high proportion of cancers. Confirmatory HPV direct testing is recommended, especially for clinical trials. Clinical centers are recommended to ascertain concordance rate of p16 and direct HPV testing, as this may vary by region, if considering use of p16 IHC alone as a surrogate.**
- **Distinguishing p16+ patients by HPV tumor status informs prognosis. Patients with p16+ and HPV+ tumors have an improved prognosis compared to patients with p16+ and HPV-negative tumors.[1]**
- **Direct HPV confirmatory tests include polymerase chain reaction (PCR) and RNA in situ hybridization (ISH).**
- **PCR may provide additional sensitivity while ISH provides increased specificity.[2-5]**
- **Sufficient pathologic material for HPV testing can be obtained through FNA.[5,6]**
- **A small proportion of tumors at non-oropharyngeal sites (eg, paranasal sinus, oral cavity, larynx) are HPV-related. However, given the small proportion and lack of consistent evidence in support of prognostic significance, routine HPV testing or p16 testing of non-oropharyngeal cancers is not recommended.**
- **Guidelines for testing are available from the College of American Pathologists.[7]**
- **When using p16, the 70% cutoff with nuclear and cytoplasmic expression with at least moderate to strong intensity is recommended.[7]**

[1] Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, et al. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): A multicentre, multinational, individual patient data analysis. Lancet Oncol 2023;24:239-251.
[2] Cantley RL, Gabrielli E, Montebelli F, et al. Ancillary studies in determining human papillomavirus status of squamous cell carcinoma of the oropharynx: a review. Patholog Res Int 2011;2011:138469.
[3] Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. Cancer 2010;116:2166-2173.
[4] Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. J Clin Pathol 2011;64:308-312.
[5] Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. Adv Anat Pathol 2010;17:394-403.
[6] Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res 2007;13:1186-1191.
[7] Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: Guideline from the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2018;142:559-597.

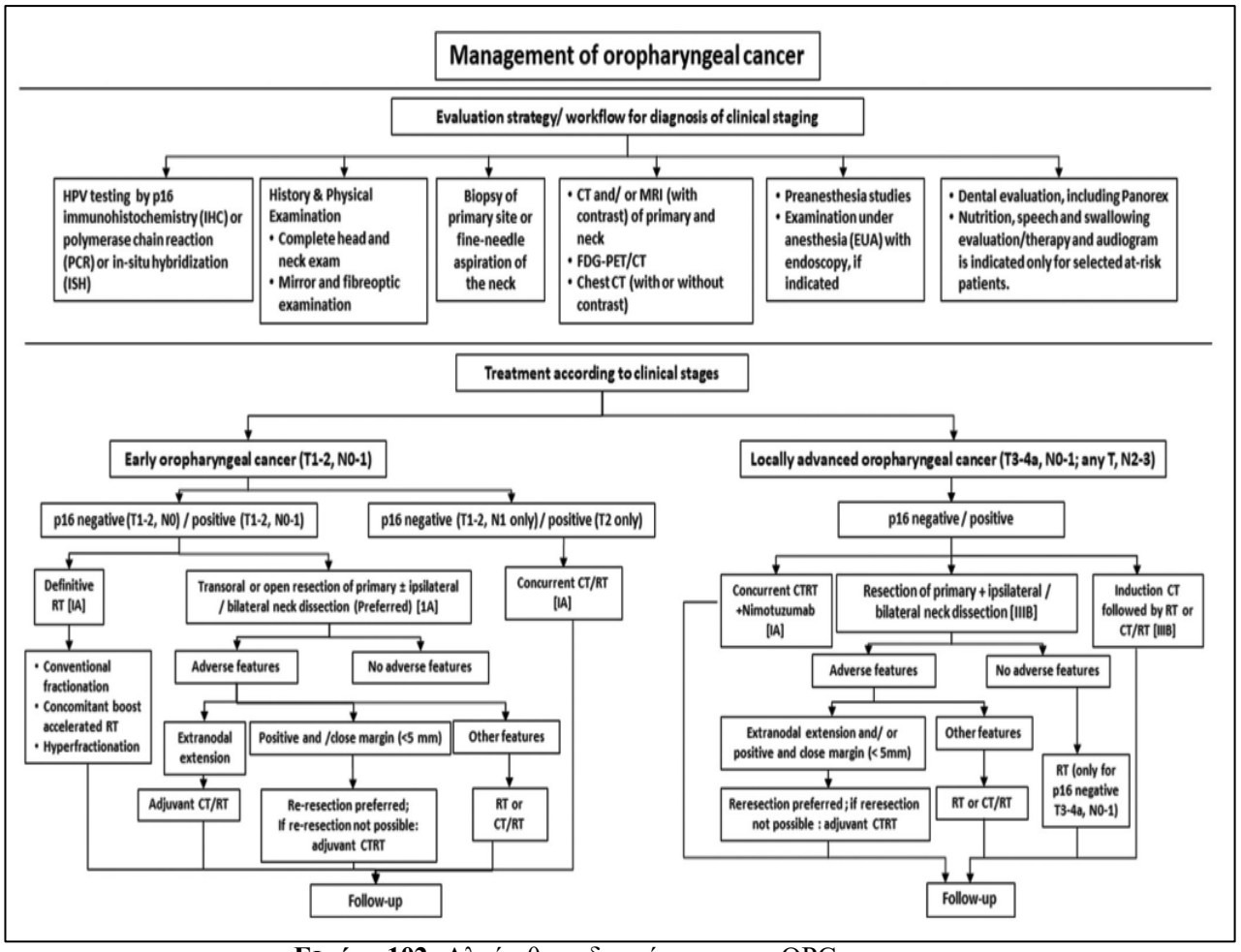
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 5.2025, 08/12/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ORPH-B

Εικόνα 101 : Αρχές εξέτασης πρωτεΐνης p16 για τον σχετιζόμενο με HPV OPC.
(πηγή: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

Ο συνολικός αλγόριθμος διάγνωσης, διαχείρησης και αντιμετώπισης του καρκίνου στοματοφάρυγγα απεικονίζεται στην Εικόνα 102 (476).



Εικόνα 102: Αλγόριθμος διαχείρησης του OPC.
(πηγή: DOI: 10.4103/0019-509X.278976)

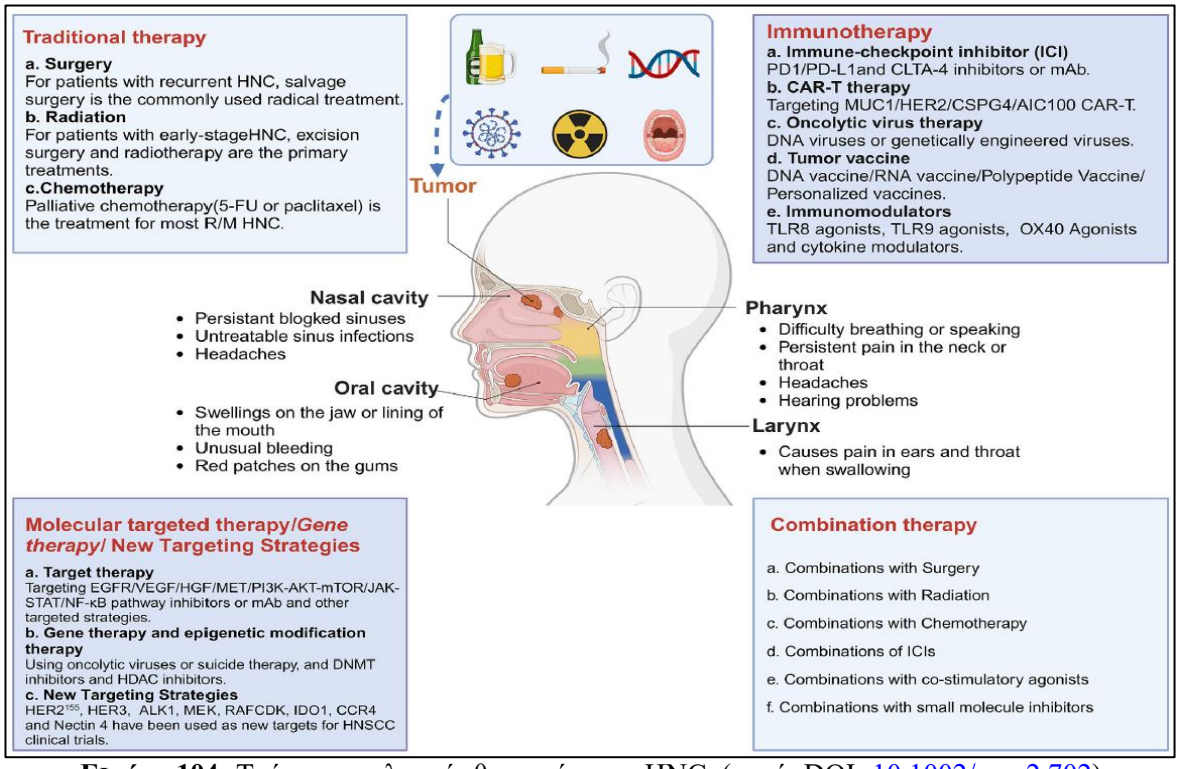
3.1.13 Μέθοδοι και Επιπλοκές Θεραπείας του OCC και OPC

Η διαχείριση του OCC και OPC χρήζει διεπιστημονικής φροντίδας που περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία, ανοσοθεραπεία και παρηγορητική φροντίδα (Εικόνα 103).



Εικόνα 103: Μέθοδοι Θεραπείας του OCC και OPC.
(πηγή: https://actchealth.com/oral-and-oropharyngeal-cancer-treatment)

Οι παραδοσιακές θεραπείες περιλαμβάνουν κυρίως χειρουργική επέμβαση, RT και CHT. Επί του παρόντος, η χειρουργική επέμβαση παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του OCC και OPC. Ωστόσο, καθώς η κατανόηση για τα μοριακά χαρακτηριστικά και την παθογένεση του HNC έχει εμβαθύνει την τελευταία δεκαετία, οι στρατηγικές θεραπείας έχουν εξελιχθεί σημαντικά. Αυτή η εξέλιξη έχει εισαγάγει τη στοχευμένη θεραπεία, την ανοσοθεραπεία και τη γονιδιακή θεραπεία, είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με παραδοσιακές θεραπείες (Εικόνα 104).



Εικόνα 104: Τρέχουσες κλινικές θεραπείες του HNC. (πηγή: DOI: 10.1002/mco2.702)

3.1.13.1 Χειρουργική Αντιμετώπιση

3.1.13.1.1 Τεχνικές χειρουργικής αντιμετώπισης

Η ανοιχτή χειρουργική αντιμετώπιση των OPCs και OCCs ιστορικά παρουσίαζε σε σημαντικό βαθμό διεγχειρητική νοσηρότητα και ανάγκη διενέργειας τραχειοστομίας και σίτισης μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστροστομίας. Η εφαρμογή της Διαστοματικής Ενδοσκοπικής Χειρουργικής (Transoral Endoscopic Surgery-TES) στην πορεία, ως ελάχιστη επεμβατική προσπέλαση, συνοδεύτηκε από λιγότερες νοσηρές καταστάσεις επιτρέποντας τον περιορισμό του μεγέθους της ιστικής εκτομής, μειώνοντας την απώλεια αίματος αλλά και τον τραυματισμό των φυσιολογικών ιστικών δομών, αποφεύγοντας τη διάσπαση του μυϊκού στρώματος.

Στις διαστοματικές ενδοσκοπικές προσπελάσεις περιλαμβάνονται: η Διαστοματική Ρομποτική Χειρουργική (Transoral Robotic Surgery-TORS) και η Διαστοματική Laser Μικροχειρουργική (Transoral Laser Microsurgery-TLM). Οι προσπελάσεις αυτές αποτελούν καταξιωμένες εναλλακτικές των κλασσικών επεμβατικών χειρουργικών προσεγγίσεων ιδίως για τους όγκους βάσης γλώσσας και των παρίσθμιων αμυγδαλών. Η εφαρμογή αυτών και κυρίως της TORS στην κλινική πράξη είναι σχετικά πρόσφατη και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα πολυκεντρικών μελετών δεν είναι ακόμη διαθέσιμα. Πιστεύεται όμως ότι τα πλεονεκτήματα αυτών είναι αρκετά συγκριτικά με τη CHT ή RT. Η χορήγηση ενισχυτικής θεραπείας μετά την χειρουργική επέμβαση και η έντασή της καθορίζονται από το στάδιο του όγκου, τα χειρουργικά όρια της εκτομής, την εξωκαψική επέκταση στους τραχηλικούς λεμφαδένες και το είδος της χειρουργικής προσπέλασης. Σε πρόσφατη έρευνα ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγα, το 50% αυτών που υποβλήθηκε σε TORS δεν χρειάστηκε μετεγχειρητική ενισχυτική θεραπεία (477). Η TORS είναι το ίδιο κατάλληλη και αποτελεσματική για τους ασθενείς με HPV(+) και HPV(-) καρκίνο στοματοφάρυγγα χωρίς διαφορές στα ογκολογικά αποτελέσματα (συνολική επιβίωση και τοπικοπεριοχικός έλεγχος της νόσου) (478).

Σε κάθε περίπτωση, ο πρωτοπαθής όγκος αφαιρείται en block και κατά το δυνατόν σε συνδυασμό με τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό, εφόσον ο όγκος συνέχεται με τον τράχηλο. Διεγχειρητικά γίνεται έλεγχος για τυχόν διήθηση του υποκογχίου, κάτω φατνιακού, γενειακού, κλάδων του προσωπικού, γλωσσικού ή υπογλωσσίου νεύρων. Σε υποψία διήθησης νεύρου, γίνεται ταχεία βιοψία και το νεύρο εκτέμνεται περιφερικά ή κεντρικά αναλόγως. Στις κλασικές χειρουργικές τεχνικές ευρείας εκτομής και

αποκατάστασης με τοπικούς ή περιοχικούς ή δερμοπεριτονιακούς ή μυοδερματικούς κρημνούς μπορούν να προστεθούν οι από εικοσαετίας τουλάχιστον εφαρμογές αποκατάστασης με ελεύθερους αγγειούμενους κρημνούς (479).

Σε περίπτωση διήθησης της κάτω γνάθου, γίνεται περιφερική ή τμηματική γναθεκτομή, ανάλογα με την έκταση της νόσου. Διεγχειρητικά ελέγχεται η εγγύτητα στο περιόστεο και η ευχερής ή όχι αποκόλληση είναι καθοριστική ως προς την απόφαση για περαιτέρω γναθεκτομή (480). Η αποκατάσταση της γναθοτομής στην κάτω γνάθο που γίνεται για λόγους προσπέλασης του όγκου, γίνεται με πλάκες τιτανίου γεφύρωσης. Ίδια αποκατάσταση επιχειρείται και σε περίπτωση περιφερικής γναθεκτομής, ενώ η τμηματική γναθεκτομή ή ημιγναθεκτομή αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση. Στις περιπτώσεις προχωρημένου σταδίου σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν γεφυρώνεται το έλλειμμα, γιατί οι κίνδυνοι μετεγχειρητικής επιμόλυνσης, δημιουργίας συριγγίων και αναγκαστικής δεύτερης επέμβασης υπερισχύουν του αισθητικού αποτελέσματος. Αντίθετα, σε ασθενείς νεαρής ηλικίας και με καλό οδοντικό φραγμό, ενδείκνυνται η γεφύρωση του ελλείμματος με πλάκα οστεοσύνθεσης και η επαρκής κάλυψη με τοπικοπεριοχικούς κρημνούς. Ο ελεύθερος αγγειούμενος οστεοδερματικός κρημνός έχει απόλυτη ένδειξη εφαρμογής σε οστικά ελλείμματα της μεσότητας της κάτω γνάθου, ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα, όπου μπορεί να συνδυαστεί με τη, στον ίδιο χειρουργικό χρόνο, τοποθέτηση ενδοστοματικών εμφυτευμάτων.
Στις περιπτώσεις ελλειμμάτων στη σκληρή υπερώα διεγχειρητικά τοποθετείται η τεχνητή οδοντοστοιχία του ασθενούς, αφού προηγουμένως εφαρμόζεται στο έλλειμμα ιωδοφορμιούχος γάζα και συγκρατείται η οδοντοστοιχία με βίδα (έως δύο βίδες) στο αντίθετο ημιμόριο της σκληρής υπερώας. Κάλυψη του ελλείμματος μπορεί να επιχειρηθεί με το λίπος της παρειάς ή με κροταφίτη μυ.
Σε περίπτωση υποτροπής, εάν πρόκειται για περιορισμένη νόσο, μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά ακόμα και πολλαπλώς. Εάν όμως πρόκειται για εκτενή νόσο τότε μόνο παρηγορητική μπορεί να είναι η παρέμβαση.

3.1.13.1.2 Τραχηλικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός

Λεμφαδενικός καθαρισμός πραγματοποιείται όταν υπάρχει εμφανής τραχηλική νόσος ή όταν υπάρχει περισσότερο από 20% πιθανότητα να υπάρχει μη-ορατή διήθηση του τραχήλου. Γίνεται με βάση τα καθορισμένα επίπεδα τραχηλικών λεμφαδένων και δεν περιορίζεται σε αφαίρεση μεμονωμένων λεμφαδένων. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός

διακρίνεται σε: Ριζικό όταν αφαιρούνται οι λεμφαδένες, ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς, η έσω σφαγίτιδα φλέβα και το παραπληρωματικό νεύρο, Τροποποιημένο όταν διατηρείται τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω ανατομικά στοιχεία, Εκλεκτικό όταν στοχεύει συγκεκριμένα ανατομικά επίπεδα του τραχήλου, όπου υπάρχουν διογκωμένοι ή ύποπτοι λεμφαδένες. Έχει αποδειχτεί ότι ο ριζικός και ο τροποποιημένος ριζικός είναι εξίσου αποτελεσματικοί στον έλεγχο της νόσου (481).

Όταν παρουσιάζεται μετάσταση στον τράχηλο, η πρόγνωση καθίσταται δυσμενής (προσεγγίζει το 50%). Η ανοικτή βιοψία ύποπτου κλινικά λεμφαδένα δεν συνιστάται, γιατί δημιουργεί προβλήματα στη χειρουργική επέμβαση που ακολουθεί όπως: ουλή, διαταραγμένο χειρουργικό πεδίο, πιθανή φλεγμονή. Φλεγμονές που μπορεί να ακολουθήσουν ύστερα από ανοιχτή βιοψία ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της RT. Σαφής ένδειξη ανοικτής βιοψίας για λήψη ενός λεμφαδένα υπάρχει μόνο επί υποψίας λεμφώματος.
Μεταστατική τραχηλική λεμφαδενοπάθεια είναι εμφανής σε ποσοστό ~30% στην αρχική διάγνωση του OCC. Σε ορισμένες θέσεις, όπως στη φατνιακή απόφυση της άνω γνάθου και στην υπερώα, το ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων μειώνεται, ενώ σε άλλες θέσεις, όπως στη γλώσσα, αυξάνεται. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι, σε ποσοστό ~ 20%, ασθενείς με κλινικά ελεύθερο τράχηλο εμφανίζουν στο λεμφαδενικό παρασκεύασμα διηθημένους λεμφαδένες με εξωκαψική διασπορά, με μέγιστη διάμετρο < 1 cm.

Στο OCC γίνεται SND των επιπέδων I-III, όπου συνήθως συμβαίνουν μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Εφόσον κλινικά ο τράχηλος είναι N0, το ποσοστό των μεταστάσεων σε επίπεδα πέραν ενός προσεκτικού SND είναι < 10%.
 SND εφαρμόζεται σε κλινικά ελεύθερο τράχηλο, αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με N1 ή και N2 νόσο.
 Αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός γίνεται, όταν ο πρωτοπαθής όγκος βρίσκεται στη μεσότητα ή εγγύς της μεσότητας (έδαφος στόματος, κορυφή γλώσσας), αλλά και όταν ο όγκος δίνει και ετερόπλευρα μεταστάσεις.
Το καρκίνωμα του χείλους θεωρείται τοπική νόσος και μεθίσταται σπάνια σε σύγκριση με άλλες μορφές καρκίνου περιοχής κεφαλής και τραχήλου. Μεταστατική τραχηλική λεμφαδενοπάθεια είναι εμφανής σε ποσοστό ~ 10% στην αρχική διάγνωση καρκίνου κάτω χείλους. Σε άλλες θέσεις, όπως στο άνω χείλος ή στη συγχειλία, η πιθανότητα αυξάνεται σε 15%-25%. Σε προχωρημένες περιπτώσεις (T4), το ποσοστό αγγίζει το 50%. Στο καρκίνωμα του χείλους δεν κάνουμε λεμφαδενικό καθαρισμό όταν η βλάβη είναι T1 ή T2.

Γίνεται SND των επιπέδων I-III σε προχωρημένα στάδια και N0 τράχηλο, και Τροποποιημένος Ριζικός Τραχηλικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός (Modified Radical Neck Dissection-MRND) όταν υπάρχουν μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες.

Η πιθανότητα να βρεθούν λεμφαδενικές μεταστάσεις αυξάνεται όταν οι λεμφαδένες του παρασκευάσματος είναι >20, ενώ μειώνεται όταν ο αριθμός είναι <13. Επίσης, σημαντικό στατιστικό στοιχείο είναι η ποιότητα των λεμφαδένων που παρασκευάζονται (482).

Παράγοντες που επηρεάζουν τη μετάσταση στον τράχηλο είναι ο αριθμός των λεμφαδένων του παρασκευάσματος, η εξωκαψική διασπορά, ο εμβολισμός των λεμφαδένων και η περινευρική διήθηση του όγκου.

Στην περίπτωση που ο τράχηλος δεν αντιμετωπίζεται χειρουργικώς αλλά με RT±CHT, θεωρείται κλινικά αρνητικός όταν δεν ψηλαφάται κάποια διόγκωση ή δεν υπάρχουν ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο (απουσία παθολογικών λεμφαδένων ή μεγάλων λεμφαδένων >1,5cm). Στις περιπτώσεις που ύστερα από RT ή RT±CHT παραμένει υπολειπόμενη νόσος στον τράχηλο, πρέπει να γίνεται λεμφαδενικός καθαρισμός.

3.1.13.1.3 Επανέλεγχος μετά από Χειρουργική Αντιμετώπιση

Ο επανέλεγχος και η παρακολούθηση των ασθενών μετά από χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει:

- Κλινική εξέταση:

Τον 1ο χρόνο, κάθε 1-2 μήνες.

Τον 2ο χρόνο, κάθε 2-4 μήνες.

Τον 3ο-5ο χρόνο, κάθε 4-6 μήνες.

Μετά τον 5ο χρόνο, κάθε 6-12 μήνες.

- Απεικονιστικός έλεγχος τοπικο-περιοχικά

Τον 3ο-4ο μήνα μετά τη χειρουργική επέμβαση, συνιστάται CT/MRI. Εάν έχει ακολουθήσει μετεγχειρητική RT, ο απεικονιστικός έλεγχος αναφοράς γίνεται με CT/MRI τουλάχιστον 3 μήνες αργότερα. Επαναληπτικός έλεγχος γίνεται 6 μήνες αργότερα και όποτε απαιτηθεί, ανάλογα με τη συμπτωματολογία. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ο απεικονιστικός έλεγχος δεν απαιτείται ως έλεγχος ρουτίνας.

- CT Θώρακος, Scanning οστών και Echo ήπατος γίνονται κατά περίπτωση.
- Έλεγχος της TSH κάθε 6-12 μήνες, εφόσον έχει ακτινοβοληθεί ο ασθενής στον τράχηλο.
- Λειτουργική Ενδοσκοπική Αξιολόγηση της Κατάποσης (Flexible Endoscopic

Evaluation of Swallowing-FEES), ύστερα από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, για τη διερεύνηση διαταραχών κατάποσης ή τυχόν μικροεισροφήσεων.

- ❖ Συστηματικός οδοντιατρικός έλεγχος κάθε εξάμηνο, ιδιαίτερα μετά από RT.

3.1.13.1.4 Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία

Η μετεγχειρητική RT συστήνεται όταν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων του προχωρημένου Τ σταδίου, του βάθους διήθησης, των πολλαπλών διηθημένων λεμφαδένων (χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση), και της περινευρικής/λεμφαγγειακής/αγγειακής διήθησης.

Η RT χορηγείται μέσα σε 6 εβδομάδες μετά την χειρουργική αντιμετώπιση. Η πρωτοπαθής εστία λαμβάνει 60-66 Gy (2.0 Gy/fraction) και ο τράχηλος στους μεταστατικούς λεμφαδένες λαμβάνει 60-66 Gy (2.0 Gy/fraction). Ο ετερόπλευρος τράχηλος χωρίς μεταστάσεις προφυλακτικά λαμβάνει 44-64 Gy (1.6-2.0 Gy/fraction). Υψηλότερες δόσεις αποκλειστικά ακτινοβολίας ή με CHT, συστήνονται όταν συνυπάρχουν παράγοντες υψηλού κινδύνου όπως η εξωλεμφαδενική επέκταση και/ή τα θετικά όρια εκτομής. Η μετεγχειρητική CHRT περιλαμβάνει σύγχρονη χορήγηση μονοθεραπείας με cisplatin σε δόσεις 100mg/m 2 ανά 3 εβδομάδες.

3.1.13.2 Ακτινοθεραπεία

Η βαθιά κατανόηση της φυσικής ιστορίας, ανατομίας, κλινικών συνθηκών και απεικόνισης είναι οδηγός της χρήσης της RT, είτε ως ριζικής είτε ως επικουρικής θεραπείας. Η Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (IMRT) με ταυτόχρονη CHT με cisplatin είναι συχνά η αρχική θεραπεία για το OSCC και το OPSCC. Ως μη χειρουργική θεραπεία μπορεί να επιλεχθεί για δύο λόγους: 1) ως πρωτόκολλο διατήρησης του οργάνου, σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί τελείως η χειρουργική εξαίρεση. 2) σε κλινικές περιπτώσεις όπου έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει ανάλογο ή και καλύτερο τοπικοπεριοχικό έλεγχο από ό,τι τα πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν χειρουργείο (483,484). Και στις δύο περιπτώσεις, το PET/CT είναι χρήσιμο στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στον ακριβή προσδιορισμό των ασθενών με υπολειπόμενη νόσο που θα οδηγηθούν σε χειρουργείο διάσωσης.

Η βέλτιστη εφαρμογή της RT στους OSCC και OPSCC επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο: το συνολικό φορτίο της νόσου, τον καθορισμό

των ορίων του όγκου, τις πιθανές βλάβες στους γύρω υγιείς ιστούς και διάφορα ετερογενή χαρακτηριστικά εντός του όγκου, όπως η υποξία και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Η στενή συνεργασία και διαχείριση μεταξύ των ειδικοτήτων είναι μείζονος σημασίας για τον σχεδιασμό της θεραπείας και τον καθορισμό του στόχου, ειδικά στις θεραπείες κατόπιν χειρουργείου ή εισαγωγικής CHT. Για ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε RT, η παρακολούθηση που συστήνεται περιλαμβάνει έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς κάθε 6 με 12 μήνες. Αυξημένη επίπεδα TSH παρατηρούνται στο 20- 25% των ασθενών οι οποίοι έχουν ακτινοβοληθεί στον τράχηλο. Η βραχυθεραπεία χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά, λόγω του βελτιωμένου τοπικού ελέγχου της νόσου με την ταυτόχρονη CHRT. Εντούτοις, η βραχυθεραπεία έχει ακόμα έναν ρόλο στον καρκίνο του χείλους.

3.1.13.2.1 Τεχνικές Ακτινοθεραπείας

Η εξέλιξη της RT, όπως η τρισδιάστατη σύμμορφη RT, το IMRT, η ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από εικόνες, η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT) και η θεραπεία με πρωτόνια στοχεύουν στην αύξηση της δόσης στον όγκο ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη δόση στους υγιείς ιστούς (483). Η διαθεσιμότητα και τεχνική ακρίβεια της IMRT έχει αυξηθεί σημαντικά, ίσως και πέρα από τη δική μας ικανότητα να καθορίζουμε με ασφάλεια μικρές υποπεριοχές μικροσκοπικής νόσου. Το IMRT και η 3-D σύμμορφη RT μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά περίπτωση, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, την εντόπιση και την εκπαίδευση/εμπειρία του θεράποντος ιατρού (485).

Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (IMRT)

Το IMRT χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στον καρκίνο κεφαλής–τραχήλου και είναι η κυρίαρχη τεχνική. Η διαμορφούμενη δόση με το IMRT αναφέρεται στη μέθοδο με την οποία δίνονται διαφορετικά επίπεδα δόσης σε διαφορετικές δομές μέσα στην ίδια συνεδρία (π.χ., 2.0 στην ορατή νόσο, 1.7 σε μικροσκοπική νόσο, και < 1.0 Gy στην παρωτίδα) και έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικές συνολικές δόσεις στους διάφορους στόχους (π.χ., 70 Gy, 56 Gy, < 26 Gy). Παρόλο που αυτή η διαμόρφωση της δόσης χρησιμοποιείται για να απλοποιήσει τον σχεδιασμό της RT, μπορεί να υπάρξουν περιοχές ιδιαίτερα αυξημένης δόσης και, συνεπώς, να προκληθεί τοξικότητα. Εναλλακτικά, μπορούν να δημιουργηθούν διαφορετικά πλάνα για τις περιοχές χαμηλότερης και υψηλότερης δόσης, τα οποία να εφαρμοστούν διαδοχικά («μείωσε το μέγεθος του στόχου και δώσε Boost») ή εντός της ίδιας ημέρας ως δύο διακριτές συνεδρίες.

Το IMRT έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό ως προς τη μείωση των απώτερων παρενεργειών στους OPCs (486). Η ξηροστομία είναι μια συχνή μακροχρόνια παρενέργεια της RT η οποία μπορεί να περιοριστεί με η χρήση του IMRT, φαρμάκων (π.χ., πιλοκαρπίνη) ή και εναλλακτικών προσεγγίσεων (π.χ., βελονισμός). Παρόλα αυτά, η ολική επιβίωση μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν IMRT και όσων υποβάλλονται σε συμβατική RT είναι η ίδια. Υποτροπές εντός της ακτινοβοληθείσας περιοχής, βλεννογονίτιδα χαμηλού βαθμού σε περιοχές μακριά από τους καρκινικούς στόχους, και τριχόπτωση στην περιοχή του αυχένα μπορούν να συμβούν με το IMRT (487). Η χρήση του σε άλλες ανατομικές περιοχές π.χ. στοματική κοιλότητα, ευρίσκεται σε εξέλιξη και υπόκειται, σε μεγάλο βαθμό, στην κρίση του θεράποντος.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για να συνδυαστεί το IMRT, η κατανομή της δόσης στον στόχο και η κλασματοποίηση (483). Το Ταυτόχρονο Ενσωματωμένο Boost (Simultaneous Integrated Boost – SIB), ως τεχνική, χρησιμοποιεί εναλλακτική κατανομή της δόσης (66-74 Gy στην ορατή νόσο, 50-60 Gy στην υποκλινική νόσο) σε κάθε συνεδρία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. SIB στο συμβατικό (5 συνεδρίες/εβδομάδα) και στο «6 συνεδρίες/εβδομάδα επιταχυνόμενο» πρόγραμμα (488).

Η Διαδοχική (Sequential -SEQ) IMRT τεχνική συνήθως περιλαμβάνει την αρχική (χαμηλότερης δόσης) φάση (εβδομάδες 1-5) ακολουθούμενη από τη φάση υψηλής δόσης του Boost (εβδομάδες 6-7) χρησιμοποιώντας 2-3 διαφορετικά πλάνα δόσης, και χρησιμοποιείται συνήθως στη συμβατική κλασματοποίηση και στην Υπερκλασματοποίηση.

Επιταχυνόμενο Ταυτόχρονο Boost (SEQ) με τη χορήγηση ακτινοβολίας στους υποκλινικούς στόχους μία φορά την ημέρα για 6 εβδομάδες, με την προσθήκη του Boost ως δεύτερης ημερήσιας συνεδρίας κατά τις 12 τελευταίες μέρες της θεραπείας (489).

3.1.13.2.2 Δοσολογία & Κλασματοποίηση Ακτινοθεραπείας

Η επιλογή της συνολικής δόσης της RT εξαρτάται από το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας και των τραχηλικών λεμφαδένων, την κλασματοποίηση, τις κλινικές συνθήκες, της χρήσης ή όχι ταυτόχρονης CHT (490). Γενικά, η πρωτοπαθής εστία και οι διηθημένοι λεμφαδένες απαιτούν συνολική δόση 66-74 Gy (2.0 Gy/συνεδρία), και μέχρι 81.6 Gy (1.2 Gy/συνεδρία) στην Υπερκλασματοποίηση. Οι δόσεις της εξωτερικής RT που ξεπερνούν

τα 75 Gy με συμβατική κλασματοποίηση (2.0 Gy/συνεδρία) μπορούν να προκαλέσουν μη αποδεκτές βλάβες στους υγιείς ιστούς. Αντίθετα, η επιλεκτική RT στους τραχηλικούς λεμφαδένες χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου απαιτεί 44-64 Gy, ανάλογα με το εκτιμώμενο φορτίο νόσου και την ημερήσια δόση.

Καμία κλασματοποίηση δεν έχει αποδειχθεί ως η καλύτερη για όλους τους όγκους. Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ότι τα πλακώδη καρκινώματα κεφαλής–τραχήλου πολλαπλασιάζονται ταχέως και ίσως ισοσκελίζουν τον προκαλούμενο από την RT κυτταρικό θάνατο μέσω του μηχανισμού του επιταχυνόμενου επαναποικισμού.
Ειδικά όταν ο ασθενής λαμβάνει αποκλειστικά RT, συστήνονται τα σχήματα όπου χορηγούνται τουλάχιστον 1000 cGy τη βδομάδα. Δεν υπάρχει ομοφωνία για το καταλληλότερο σχήμα κλασματοποίησης της RT όταν χορηγείται ταυτόχρονη CHT. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη συμβατική κλασματοποίηση με 2.0 Gy ανά συνεδρία μέχρι τη δόση των 70 Gy ή περισσότερο σε 7 εβδομάδες με ταυτόχρονη cisplatin κάθε 3 εβδομάδες σε δόση 100 mg/m 2 (484).

Η επιταχυνόμενη κλασματοποίηση δεν βελτιώνει την επιβίωση συγκριτικά με τη συμβατική κλασματοποίηση. Η ταυτόχρονη CHRT αυξάνει την άμεση τοξικότητα συγκριτικά με μόνη RT, παρόλο που η απώτερη τοξικότητα δεν είναι ακόμα σαφές αν αυξάνεται περαιτέρω με την προσθήκη της CHT.

3.1.13.2.3 Επανακτινοβόληση

Παρά τις προόδους που έχουν σημειωθεί στην αντιμετώπιση των OCCs και OPCs, ακόμα το 30-50% περίπου των ασθενών θα αναπτύξουν τοπική υποτροπή, ενώ σχεδόν σε ποσοστό 14% θα παρουσιάσουν δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο κάποια στιγμή στη ζωή τους (491) . Η Επανακτινοβόληση για τοπική υποτροπή ή για δεύτερη πρωτοπαθή εστία εντός της προηγουμένως ακτινοβοληθείσας περιοχή αποτελεί μεγάλη πρόκληση. Αυτό συμβαίνει γιατί η δόση που έχει ήδη λάβει ο ασθενής είναι σχεδόν στα όρια ανοχής των υγιών ιστών και ενώ με την πάροδο του χρόνου θεωρούμε ότι έχει λάβει χώρα ένα ποσοστό επιδιόρθωσης των βλαβών, η επιπλέον δόση που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια δεν έχει καθοριστεί ακόμα.

Στις περιπτώσεις υποτροπής ή δεύτερου πρωτοπαθούς εντός της ακτινοβοληθείσας περιοχής, το χειρουργείο διάσωσης είναι η πρώτη επιλογή, μπορεί όμως να

πραγματοποιηθεί μόνο στο 20% των ασθενών. Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, η Επανακτινοβόληση μπορεί να είναι και πάλι απαραίτητη, όπως σε θετικά χειρουργικά όρια ή σε διηθημένους λεμφαδένες με εξωλεμφαδενική επέκταση.

Η CHT μόνη της δεν θεωρείται θεραπευτική επιλογή. Η ριζική CHRT πρέπει να εφαρμόζεται σε προσεχτικά επιλεγμένες περιπτώσεις και είναι μια ασφαλής λύση με ικανοποιητικά ποσοστά μακράς επιβίωσης (περίπου 15-20%). Έχει, όμως, το μειονέκτημα της αυξημένης άμεσης και απώτερης τοξικότητας. Τα αποτελέσματα των μελετών της Επανακτινοβόλησης σε συνδυασμό με CHT με βάση τις ταξάνες είναι πολύ ελπιδοφόρα. Οι σοβαρές παρενέργειες της Επανακτινοβόλησης παραμένουν η κύρια ανησυχία. Καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα με λιγότερες παρενέργειες μπορούν να επιτευχθούν με διαφορετική κλασματοποίηση, με περιορισμό της ακτινοβόλησης μόνο στις περιοχές υψηλού κινδύνου και με χρήση εξελιγμένων τεχνικών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η στερεοτακτική ακτινοβόληση και το IMRT (491).

3.1.13.3 Χημειοθεραπεία

3.1.13.3.1 Εισαγωγική Χημειοθεραπεία

Η εισαγωγική (neoadjuvant) CHT έχει από πολλών ετών εφαρμοσθεί προεγχειρητικά σε τοπικά προχωρημένους χειρουργήσιμους HNCs με υψηλές ανταποκρίσεις. Ειδικά μετά την εφαρμογή του συνδυασμού 5-φθοριοουρακίλης (5-fluorouracil–5-FU) με cisplatin, ακολουθούμενου από φθοριοουρακίλη σε συνεχή έγχυση, επετεύχθησαν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε μη προθεραπευμένους ασθενείς, οι οποίοι προσέγγισαν ή και ξεπέρασαν το 90%. Χαρακτηριστικό των μελετών για τον καθορισμό του ρόλου της εισαγωγικής CHT είναι η υψηλή συχνότητα ανταποκρίσεων με σημαντικό αριθμό πλήρων υφέσεων, η ελάττωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Δεν βελτιώνεται όμως ο τοπικός έλεγχος, που αποτελεί θεμελιώδους σημασίας στόχο στο HNSCC και, ως αποτέλεσμα αυτού, δεν βελτιώνεται η συνολική επιβίωση. Μετά την καθιέρωση της συνδυασμένης CHRT και σε συνδυασμό με αποτελεσματικότερη χειρουργική θεραπεία επετεύχθη αρτιότερος τοπικός έλεγχος, οπότε η απομακρυσμένη μεταστατική νόσος κατέστη συχνότερη ως η θέση της πρώτης υποτροπής και ως η αιτία αποτυχίας της θεραπείας πρώτης γραμμής.

Ο συνδυασμός TPF (docetaxel, cisplatin και ενέσιμη 5-FU) θεωρείται αποτελεσματικότερος του PF (cisplatin, ενέσιμη 5-FU). Αποτελεί την πρώτη επιλογή και την ισχυρότερη εισαγωγική CHT αφού έδειξε βελτιωμένη επιβίωση σε μη

χειρουργήσιμους ασθενείς, όπου η εισαγωγική CHT ακολουθήθηκε από RT, στην ευρωπαϊκή μελέτη και από CHRT με carboplatin στην αμερικανική μελέτη. Δεν έχει όμως ακόμη καθιερωθεί ως στρατηγική ακολουθίας των θεραπειών και δεν αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Επίσης, η αλλαγή στην επιδημιολογία του HNC με τη συμμετοχή ικανού αριθμού νεαρών ασθενών με OPC όπου πιθανότατα ενέχεται ο ιός HPV στην αιτιοπαθογένεια, οδήγησε σε πολύ καλύτερη του αναμενομένου επιβίωση στην ομάδα ελέγχου της CHRT χωρίς εισαγωγική CHT. Με βάση τα ανωτέρω, η εισαγωγική CHT δεν θεωρείται αποδεκτή και τεκμηριωμένη θεραπεία για τους περισσότερους τοπικά προχωρημένους καρκίνους, όπως του OPC. Μοναδική εξαίρεση ο N2-3 καρκίνο του στοματοφάρυγγα, όπου παρέχεται η επιλεκτική εφαρμογή της εισαγωγικής CHT (491).

3.1.13.3.2 Ταυτόχρονη Χημειο-Ακτινοθεραπεία

Ο συνδυασμός CHT και RT σε ταυτόχρονη χορήγηση με σκοπό την ακτινοευαισθητοποίηση του καρκινικού κυττάρου στηρίζεται σε ισχυρή θεωρητική βάση. Η παρατεταμένη έκθεση των καρκινικών κυττάρων σε φθοριοουρακίλη κατά τη διάρκεια της RT ενισχύει την κυτταροκτόνο δράση της RT, επιφέρει βελτίωση του ελέγχου της τοπικοπεριοχικής νόσου και παράταση της συνολικής επιβίωσης. Τα στοιχεία αυτά έχουν καθιερώσει την ταυτόχρονη CHRT ως την καθιερωμένη και μη αμφισβητούμενη θεραπευτική επιλογή σε τοπικά προχωρημένο, μη χειρουργήσιμο HNSCC. Δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν τον καταλληλότερο και αποτελεσματικότερο συνδυασμό CHRT. Τα όρια της θεραπείας αυτής τα καθορίζει η υψηλή τοξικότητα, τόσον άμεση όσον και απώτερη. Η θεραπεία αναλαμβάνεται μόνο από κέντρα που πληρούν τις απαιτήσεις τεχνολογίας για την RT, αλλά εξίσου απαραίτητη είναι η δυνατότητα έγκαιρης εφαρμογής υποστηρικτικής αγωγής με χορήγηση IV υγρών και ηλεκτρολυτών, αντιμετώπιση των ουδετεροπενικών και μη λοιμώξεων, αντιμετώπιση του διατροφικού ελλείμματος.

Το πλέον αποδεκτό σχήμα CHRT καθιερώθηκε από την RTOG και συνίσταται στη χορήγηση τριών δόσεων cisplatin σε δόση 100 mg/m 2 τις εβδομάδες 1, 4 και 7 κλασικού σχήματος RT. Η εφαρμογή όμως των συνδυασμών με cisplatin ύστερα από εισαγωγική CHT δεν ενδείκνυται, διότι περιορίζεται από απαγορευτική τοξικότητα. Οι συνδυασμοί RT με carboplatin ή cetuximab αποτελούν θεραπεία επιλογής σε ασθενείς όπου προηγήθηκε εισαγωγική CHT και σε ασθενείς που περιορίζονται από συννοσηρότητα ή performance status (PS) 2 (491).

3.1.13.3.3 Χημειοθεραπεία & Τοπικά πολύ προχωρημένη νόσος

Ο όρος «τοπικά πολύ προχωρημένη νόσος» αφορά τη νεότερη ταξινόμηση, σε κλίμακα I ως IV, που εμφανίζεται με στάδιο IV στη διάγνωση. Ο χαρακτηρισμός αυτός της νόσου, δεν στερεί τη δυνατότητα θεραπείας προς ίαση, στην απουσία βέβαια απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Συγκεκριμένα, το στάδιο IV υποδιαιρείται σε:
Στάδιο IVA Μετρίως προχωρημένο
Στάδιο IVB Πολύ προχωρημένο
Στάδιο IVC Απομακρυσμένη μεταστατική νόσος
Ο καθορισμός της νόσου ως πολύ προχωρημένης IVB απαιτεί είτε πρωτοπαθή όγκο T4B, που σηματοδοτεί νόσο διηθητική παρακειμένων ιστών. Ως προς τον στοματοφάρυγγα, η νόσος θεωρείται T4B και, κατ' ακολουθία, πολύ προχωρημένη επί διηθήσεως των πλάγιων πτερυγοειδών μυών των πτερυγοειδών αποφύσεων του σφηνοειδούς οστού, επί διηθήσεως της βάσης του κρανίου και περιχαρακώσεως της καρωτίδας. Ως προς τη λεμφαδενική νόσο, λεμφαδένας μεγέθους >6 εκ. για οποιαδήποτε πρωτοπαθή εστία χαρακτηρίζεται N3 και σηματοδοτεί πολύ προχωρημένη νόσο.

Στη θεραπεία πολύ προχωρημένης νόσου που κρίνεται μη χειρουργήσιμη οι θεραπευτικές επιλογές είναι:
Για ασθενείς με PS 0-1, ταυτόχρονη CHRT με βάση τη cisplatin κατά προτίμηση. Προβλέπεται χειρουργική εκτομή της υπολειπομένης λεμφαδενικής νόσου εφόσον η πρωτοπαθής εστία εμφανίζει πλήρη ανταπόκριση.
Εναλλακτική επιλογή είναι η χορήγηση εισαγωγικής CHT που ακολουθείται από RT ή CHRT. Εφόσον επιλεγεί η εισαγωγική CHT, το προτιμώμενο σχήμα είναι το TPF.
Έπειτα από εισαγωγική CHT, δεν προτείνεται CHRT με βάση τη cisplatin, με κύριο περιορισμό την τοξικότητα της ακολουθίας των θεραπειών. Εναλλακτικές θεραπείες ακτινοευαισθητοποίησης είναι η carboplatin ή η cetuximab.
Για ασθενείς με PS 2, η κύρια επιλογή είναι RT που δύναται να ενισχύεται από ακτινοευαισθητοποιό θεραπεία με carboplatin ή cetuximab. Η εκτομή της υπολειπομένης λεμφαδενικής νόσου κρίνεται κατά περίπτωση.
Για ασθενείς με PS 3, η αγωγή είναι κατά κύριο λόγο συμπτωματική και ανακουφιστική, με RT ή CHT ως μονοθεραπεία, απευθυνόμενη κυρίως σε στόχους ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας (491).

3.1.13.3.4 Χημειοθεραπεία & Μεταστατικός Καρκίνος

Το μεταστατικό OSCC και OPSCC συνδέονται με φτωχή πρόγνωση. Η διάμεση επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 6-9 μηνών. Η συστηματική CHT ενδείκνυται στους περισσότερους ασθενείς με καθιερωμένο χημειοθεραπευτικό σχήμα τον συνδυασμό cisplatin και φθοριοουρακίλης. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης III, το σχήμα αυτό παρείχε ανώτερα ποσοστά ανταποκρίσεων (περίπου 30%) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με cisplatin (15-17%), 5-FU (13%) ή methotrexate (MTX) (10%), αν και η συνολική επιβίωση ήταν ισοδύναμη (492).

- Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο πρέπει να λαμβάνουν CHT πρώτης γραμμής με συνδυασμό cisplatin (100 mg/m2) και 5-FU (1 g/m2/24 ώρες, σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 96 ωρών) ανά 21 ημέρες.
- Η carboplatin (300 mg/m2) συν 5-FU (1 g/m2/24 ώρες, σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 96 ωρών) ανά 21 ημέρες ή η paclitaxel (175mg/m2 σε 3ωρη έγχυση) συν cisplatin (75 mg/m2) αποτελούν επίσης λογικές επιλογές.
- Η προσθήκη cetuximab στη cisplatin ή carboplatin συν 5-FU μπορεί επίσης να εξετάζεται.
- Για ασθενείς με φτωχή λειτουργική κατάσταση ή σοβαρές συνυπάρχουσες νόσους, η μονοθεραπεία με cisplatin, carboplatin, 5-FU ή MTX αποτελεί λογική επιλογή (491).

3.1.13.3.5 Επικουρική Χημειοθεραπεία

Στην πρόοδο νόσου μετά την πρώτης γραμμής CHT, η επιλογή της CHT δεύτερης γραμμής (Επικουρικής) θα πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό των προηγούμενων θεραπειών, στη γενική κατάσταση του ασθενούς και στο προφίλ τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Έτσι, μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία Επικουρική CHT με MTX, Docetaxel, Gemcitabine ή Ifosfamide. Η cetuximab, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τη cisplatin, έχει δείξει αντικειμενικές ανταποκρίσεις ή σταθεροποίηση της νόσου σε ασθενείς των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί μετά την πρώτη γραμμής CHT βασισμένη στην πλατίνη (491).

3.1.13.3.6 Χημειοθεραπεία διάσωσης

Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη και/ή εισαγωγική CHT σε συνδυασμό με RT για τοπικά προχωρημένη νόσο θα υποτροπιάσουν, είτε τοπικοπεριοχικά είτε με

απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ένα μέρος από αυτούς θα χρειαστεί θεραπεία διάσωσης με στόχο την ίαση, οι περισσότεροι όμως θα χρειαστούν παρηγορητική CHT. Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν για την επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από CHRT είναι: η ανταπόκριση στη CHRT, το συγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό σχήμα που χορηγήθηκε αρχικά, το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής θεραπείας και της υποτροπής, τη λειτουργική κατάσταση και τις συνυπάρχουσες νόσους του ασθενούς.

- Για ασθενείς με καλή λειτουργική κατάσταση και χωρίς σημαντικές συνυπάρχουσες νόσους, συνιστάται ο συνδυασμός cisplatin και 5-FU ως θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού καρκίνου.
- Η carboplatin συν 5-FU ή η paclitaxel συν cisplatin αποτελούν λογικές επιλογές.
- Η προσθήκη cetuximab στον συνδυασμό cisplatin ή carboplatin συν 5-FU μπορεί να εξεταστεί.
- Για ασθενείς με φτωχή λειτουργική κατάσταση ή σημαντικές συνυπάρχουσες νόσους, η μονοθεραπεία με cisplatin, carboplatin, 5-FU ή MTX αποτελεί λογική επιλογή.
- Σε ασθενείς με πρόοδο νόσο μετά τη CHT πρώτης γραμμής μπορεί να χορηγηθεί μονοθεραπεία με MTX, Docetaxel, Gemcitabine ή Ifosfamide. Η cetuximab, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με cisplatin, αποτελεί επιλογή.
- Σε ασθενείς που υποτροπιάζουν έπειτα από σχετικά παρατεταμένη περίοδο από την αρχική CHT θα πρέπει να χορηγείται συνδυασμός με βάση την πλατίνα.
- Εκείνοι που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία ή υποτροπιάζουν σύντομα θα πρέπει να λαμβάνουν CHT δεύτερης γραμμής (491).

3.1.13.4 Μοριακή Στοχευμένη Θεραπεία

Η Μοριακή Στοχευμένη Θεραπεία είναι μια πρωτοποριακή προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου. Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές θεραπείες όπως CHT, RT ή CHRT που συχνά επιτίθενται τόσο σε υγιή όσο και σε καρκινικά κύτταρα, η μοριακά στοχευμένη θεραπεία εστιάζει σε συγκεκριμένα μόρια ή μονοπάτια, γνωστά ως μοριακοί στόχοι, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Αυτή η μέθοδος που βασίζεται στην ακρίβεια προσφέρει πιο αποτελεσματική θεραπεία με δυνητικά λιγότερες παρενέργειες, καθιστώντας την μια από τις πιο ελπιδοφόρες εξελίξεις στη σύγχρονη ιατρική.

Οι μοριακοί στόχοι είναι συνήθως γονίδια ή πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη

του καρκίνου. Εντοπίζονται στο εσωτερικό ή στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, ή και στην περιοχή γύρω από τον καρκίνο. Οι γενετικές μεταλλάξεις και αλλοιώσεις αυτών αναγκάζουν τα κύτταρα να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα, να αποφεύγουν τον φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο και να αντιστέκονται στη θεραπεία. Η στοχευμένη θεραπεία είναι κατάλληλη μόνο για ορισμένους καρκίνους επειδή δεν έχουν όλοι οι καρκίνοι μοριακούς στόχους.

Διαφορετικοί τύποι φαρμάκων Στοχευμένης Θεραπείας δρουν σε διαφορετικούς μοριακούς στόχους. Λειτουργούν επίσης με διάφορους τρόπους για να σταματήσουν την ανάπτυξη του καρκίνου, όπως:

• εμποδίζοντας τον τρόπο με τον οποίο τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται μέσω αναστολής υποδοχέων αυξητικού παράγοντα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων

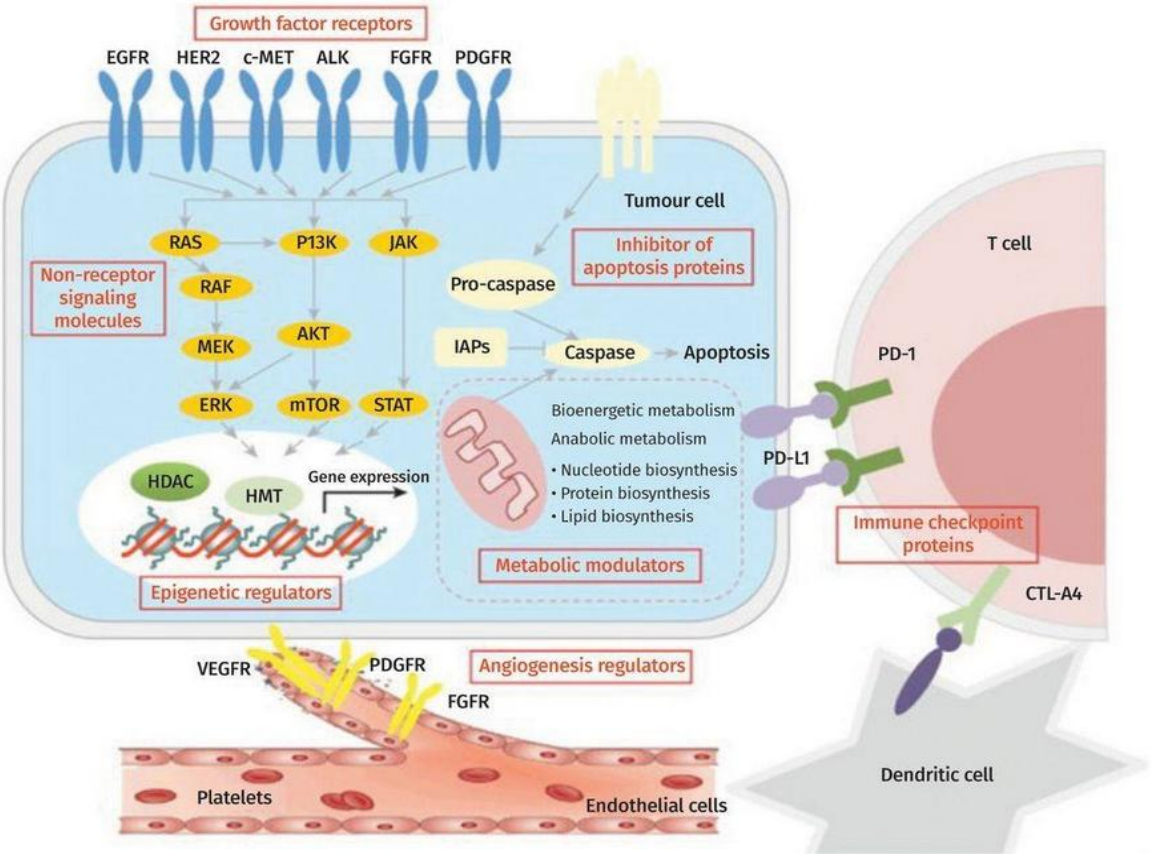
• με την προσκόλλησή τους στα καρκινικά κύτταρα, στόχευση συγκεκριμένων μεταλλάξεων που σχετίζονται με τον καρκίνο και χορήγηση ουσιών στα καρκινικά κύτταρα για να τα σκοτώσουν

• στερώντας θρεπτικά συστατικά από τα καρκινικά κύτταρα, αναστέλλοντας την αγγειογένεση, προκαλώντας έτσι τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων

• με την προσκόλλησή τους στα καρκινικά κύτταρα, διευκολύνοντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα να τα βρει και να τα καταστρέψει.

Ανάλογα με τους μοριακούς στόχους, η στοχευμένη θεραπεία μπορεί να δράσει σε αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας, αυξητικούς παράγοντες, υποδοχείς ή οδούς μεταγωγής σήματος που ρυθμίζουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, τον κυτταρικό θάνατο, τη μετάσταση και την αγγειογένεση (Εικόνα 105) (493).

Ενώ οι περισσότερες στοχευμένες θεραπείες είναι είτε μονοκλωνικά αντισώματα είτε φάρμακα μικρών μορίων, μπορούν επίσης να ταξινομηθούν ως ορμονοθεραπείες, αναστολείς μεταγωγής σήματος, ρυθμιστές γονιδιακής έκφρασης, επαγωγείς απόπτωσης, αναστολείς αγγειογένεσης, ανοσοθεραπείες και μόρια χορήγησης τοξινών (494).



Εικόνα 105: Μοριακοί στόχοι για τη Στοχευμένη Θεραπεία καρκίνου.
(πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9842142/)

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι στοχευμένων θεραπειών (Εικόνα 106):

Α. Μικρομοριακά φάρμακα:

1) Αναστολείς πρωτεασώματος: διαταράσσουν τις φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων και έτσι τα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν.

2) Αναστολείς μεταγωγής σήματος: διαταράσσουν τα κυτταρικά σήματα, έτσι ώστε να αλλάξουν τη δράση του καρκινικού κυττάρου.

Τα ονόματα των μικρομοριακών φαρμάκων συχνά καταλήγουν σε -μίμπη (για αναστολείς πρωτεάσης) ή -νίμπη (για αναστολείς κινάσης), όπως η bortezomib, η osimertinib και η vemourafenib.

Β. Μεγαλομοριακά φάρμακα:

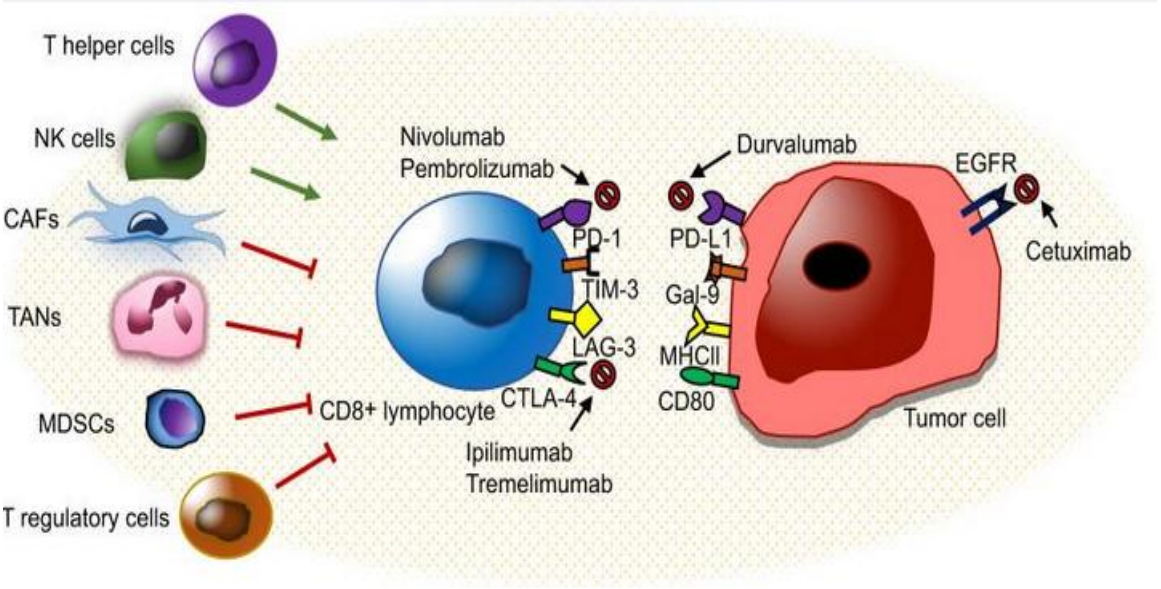
1. Αναστολείς της αγγειογένεσης: εμποδίζουν το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν και θρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

2. Μονοκλωνικά αντισώματα: παραδίδουν μόρια από μόνα τους ή μόρια με φάρμακα μέσα ή πάνω στο καρκινικό κύτταρο για να το σκοτώσουν.

Ορισμένα μονοκλωνικά αντισώματα αναφέρονται ως φάρμακα Στοχευμένης Θεραπείας

επειδή στοχεύουν έναν συγκεκριμένο στόχο σε ένα καρκινικό κύτταρο για να το βρουν, να προσκολληθούν και να επιτεθούν. Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα δρουν ανοσοθεραπευτικά, επειδή ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα να ανταποκρίνεται καλύτερα για να επιτρέψει στο ίδιο το σώμα να βρει και να επιτεθεί πιο αποτελεσματικά στα καρκινικά κύτταρα.

Τα ονόματα των μονοκλωνικών αντισωμάτων συχνά καταλήγουν σε -μάμπη (π.χ. rituximab, bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, panitumab).



Εικόνα 106: Μοριακοί στόχοι και φάρμακα Στοχευμένης Θεραπείας στο HNSCC.
(πηγή: doi:10.1038/s41368-021-00131-7)

3.1.13.4.1 Στόχευση υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας

Οι υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας όπως οι EGFR, VEGFR, HER2 και MET υπερεκφράζονται σε HNC, οδηγώντας στην ανάπτυξη του όγκου, την κυτταρική μετανάστευση και τη μετάσταση.

3.1.13.4.1.1 Στοχευμένη θεραπεία έναντι EGFR

Ο υποδοχέας του Επιδερμιδικού Αυξητικού Παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR) είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης, που ρυθμίζει πολλαπλές λειτουργίες (κυτταρική αύξηση, διαφοροποίηση, ανάπτυξη). Η υπερέκφραση του EGFR είναι μία από τις συχνότερες (83-100% των περιπτώσεων) μοριακές διαταραχές

στον HNC και αποτελεί ελκυστικό μοριακό θεραπευτικό στόχο (495). Τα μονοκλωνικά αντισώματα (Monoclonal antibodies-McAbs) που στοχεύουν τον EGFR περιλαμβάνουν cetuximab, nimotuzumab, panitumumab, zalutumumab, duligotuzumab και imgatuzumab. Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) που στοχεύουν τον EGFR περιλαμβάνουν επιλεκτικούς στοχευμένους TKIs (gefitinib, erotinib, sapitinib) και διπλά στοχευμένους TKIs (afatinib, lapatinib, dacomitinib).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον EGFR ήταν τα πρώτα που εισήλθαν σε κλινική χρήση στη στοχευμένη θεραπεία για το HNSCC (496). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) των ΗΠΑ ενέκρινε το cetuximab, ένα αντιπροσωπευτικό φάρμακο, ως το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα για στοχευμένη θεραπεία. Αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων και πυροδοτεί τον θάνατο συνδεόμενο ανταγωνιστικά με την τυροσινική κινάση του EGFR και διαταράσσοντας τις ενδοκυτταρικές οδούς μεταγωγής σήματος (496). Οι θεραπείες που στοχεύουν τον EGFR, όπως είναι το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα cetuximab ή η gefitinib, αναστέλλουν τα μονοπάτια σηματοδότησης του EGFR και ενισχύουν το κυτταροτοξικό αποτέλεσμα της CHT ή της RT (497,498). Ο EGFR υπερεκφράζεται συχνά σε δυσπλασίες και καρκινώματα από τον HPV. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III που συνέκρινε τη χορήγηση υψηλής δόσης RT με ή χωρίς cetuximab σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο έδειξε ότι η προσθήκη cetuximab παράτεινε σημαντικά τη συνολική επιβίωση (498). Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με cetuximab ήταν μεγαλύτερη σε OPCs. Σε υποτροπή ή σε μεταστατική νόσο, ο συνδυασμός cetuximab με cisplatin ως πρώτης γραμμής θεραπεία έδωσε υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με cisplatin ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III της ECOG, με σχετικό κίνδυνο για πρόοδο νόσου 0,78. Η cetuximab ως μονοθεραπεία είναι αποδεκτή θεραπεία δεύτερης γραμμής σε υποτροπιάζον/μεταστατικό HNC αλλά με χαμηλά ποσοστά απόκρισης (10-15%) (499). Η cetuximab έχει δείξει αυξημένη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάζεται με cisplatin/ carboplatin, fluorouracil και paclitaxel σε υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC (500). Οι θεραπείες με cetuximab μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή τοξικότητα στο δέρμα, τους βλεννογόνους, τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σωλήνα (501).

Νέοι αναστολείς όπως η nimotuzumab, η panitumumab και η zalutumumab έχουν αναπτυχθεί με λιγότερες παρενέργειες και υψηλότερη συγγένεια με τον EGFR. Η nimotuzumab σε συνδυασμό με cisplatin/RT έχει αποδείξει καλά αποτελέσματα σε μια

μελέτη φάσης II. Η panitumab αξιολογείται σε υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC. Κλινική δοκιμή έδειξε ότι η zalutumumab αύξησε την επιβίωση σε 9,9 εβδομάδες από 8,4 εβδομάδες σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC (274). Η duligotuzumab είναι ένα διπλό McAb που στοχεύει τον EGFR και τον HER3.

Αρκετοί μικρομοριακοί αναστολείς EGFR χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία του HNSCC. Η gefitinib και η lapatinib είναι οι πρώτης γενιάς αναστολείς EGFR-TK που χορηγούνται από το στόμα. Αν και η gefitinib δεν έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα, βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών σε σύγκριση με τα φάρμακα CHT για προχωρημένο HNSCC (502). Όταν εφαρμόστηκε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, η gefitinib έδειξε καλό ποσοστό ανταπόκρισης και καλή επιβίωση (4ετής συνολική επιβίωση, 74%) (274). Η lapatinib έδειξε κλινική ενεργοποίηση σε ασθενείς με HPV (53 περιπτώσεις) και τοπικά προχωρημένο HNSCC (56 περιπτώσεις) (503). Η afatinib, ένας δεύτερης γενιάς μη αναστρέψιμος αναστολέας EGFR/HER2, ξεπερνά ορισμένα προβλήματα αντοχής που παρατηρούνται με το φάρμακο πρώτης γενιάς (504).

3.1.13.4.1.2 Στοχευμένη θεραπεία έναντι VEGF/VEGFR

Η στόχευση του VEGF/VEGFR μπορεί να αναστείλει την αγγειογένεση στο HNSCC, που περιλαμβάνει αναστολείς VEGF (bevacizumab, ramucirumab) και αναστολείς VEGFR (sorafenib, anlotinib, apatinib, donafenib, sunitinib, cabozatinib και vandetanib). Η bevacizumab ήταν ο πρώτος αντιαγγειογενετικός παράγοντας που εγκρίθηκε από τον FDA των ΗΠΑ για τη θεραπεία του καρκίνου (505). Παρόλο που η bevacizumab δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του HNSCC, κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της σε ασθενείς με HNSCC. Αν και η bevacizumab μόνη της ή σε συνδυασμό έχει θετική επίδραση, οι ανεπιθύμητες ενέργειές της, όπως η αιμορραγία και η ευαισθησία, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Η sorafenib είναι ένας αναστολέας πολυκινάσης, συμπεριλαμβανομένων των BRAF, VEGFR1 και VEGFR-2, ο οποίος προάγει την απόπτωση, επιβραδύνει την αγγειογένεση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (506). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ευαισθητοποιητικός παράγοντας για την ενίσχυση της αντικαρκινικής δράσης της CHT στο HNSCC (507). Αρκετές κλινικές δοκιμές αξιολογούν τη sorafenib σε συνδυασμό με cisplatin, 5-FU, docetaxel ή paclitaxel σε υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCS. Η sunitinib και η apatinib είναι επίσης πολυστοχευμένοι αναστολείς των VEGFR, PDGFR και c-kit.

3.1.13.4.1.3 Στοχευμένη θεραπεία έναντι HGF/MET

Η ενεργοποίηση του MET σχετίζεται με αντοχή στο cetuximab στο HNSCC. Οι τρέχοντες αναστολείς που στοχεύουν την οδό HGF/MET περιλαμβάνουν αναστολείς c-Met (cabozantinib, stantinib, forvitinib) και αναστολέα HGF (ficlatuzumab). Μια πρόσφατη κλινική δοκιμή (NCT03468281) έδειξε ότι η cabozantinib και η pembrolizumab βελτίωσαν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival-PFS) και την συνολική επιβίωση (Overall Survival-OS) στο υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC, και ένα συνολικό ποσοστό κλινικού οφέλους 91% (508). Πολλαπλές κλινικές δοκιμές (NCT06064877, NCT02277197, NCT03422536) συνέκριναν τη συνδυασμένη αποτελεσματικότητα της ficlatuzumab και της cetuximab στην OS σε ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτό το καλά ανεκτό συνδυαστικό σχήμα έχει καλή αντικαρκινική δράση σε ανθεκτικό στο cetuximab προχωρημένο HNSCC και καλύτερη αποτελεσματικότητα σε HPV-αρνητικούς ασθενείς με HNSCC (509).

3.1.13.4.2 Στόχευση της οδού PI3K/AKT/Mtor

Αποτελέσματα κλινικών δοκιμών δείχνουν ότι η στόχευση συστατικών που σχετίζονται με την οδό PI3K/AKT/Mtor μπορεί να αναστείλει τη μετάσταση, την επέκταση και την επιδείνωση του HNSCC. Οι αναστολείς που στοχεύουν την PI3K περιλαμβάνουν γενικούς αναστολείς Κατηγορίας I (buparlisib, copanlisib) και ειδικούς που στοχεύουν τον PI3K αναστολέα P110α-ειδικό (alpelisib). Η buparlisib είναι ένας ισχυρός αναστολέας PI3K με καλή αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με paclitaxel για προχωρημένο HNSCC (510). Μια μελέτη KURRENT-HN έδειξε ότι περισσότερο από το 45% των ασθενών με μετάλλαξη PI3KCA και υπερέκφραση HRAS σε R/M HNSCC ωφελούνται από τον συνδυασμό alpelisib και tipfarnib (511).

Οι αναστολείς mTOR περιλαμβάνουν το everolimus, temsirolimus, buparlisib, rapamycin και CC-115. Πρόσφατα, μια κλινική μελέτη διαπίστωσε ότι η everolimus σε συνδυασμό με CHT για HNSCC ήταν καλά ανεκτή, με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 75,6% και μείωση του μεγέθους του όγκου ≥50% (512). Το CC-115 είναι ένας νέος διπλός αναστολέας DNA-PK και TOR κινάσης, και τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών (NCT01353625) δείχνουν ότι είναι ένας καλά ανεκτός και πολλά υποσχόμενος νέος αντικαρκινικός παράγοντας (513). Οι αναστολείς AKT βρίσκονται υπό κλινικές δοκιμές για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα αυτών στο HNSCC (274).

3.1.13.4.3 Στόχευση της οδού JAK/STAT

Οι αναστολείς της οδού JAK/STAT όπως ο αναστολέας JAK1/2 (ruxolitinib και AZD1480) και ο αναστολέας STAT3 (danvatirsen και TTI-101), έχουν δείξει καλή αντινεοπλασματική δράση σε μοντέλα PDX (Patient-Derived Xenograft) που σχετίζονται με HNSCC. Μία κλινική δοκιμή φάσης Ib/II (NCT02499328) έδειξε ότι η θεραπεία με danvatirsen σε συνδυασμό με durvalumab ήταν πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία PD-L1 σε ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC (514).

3.1.13.4.4 Στόχευση του NF-κB

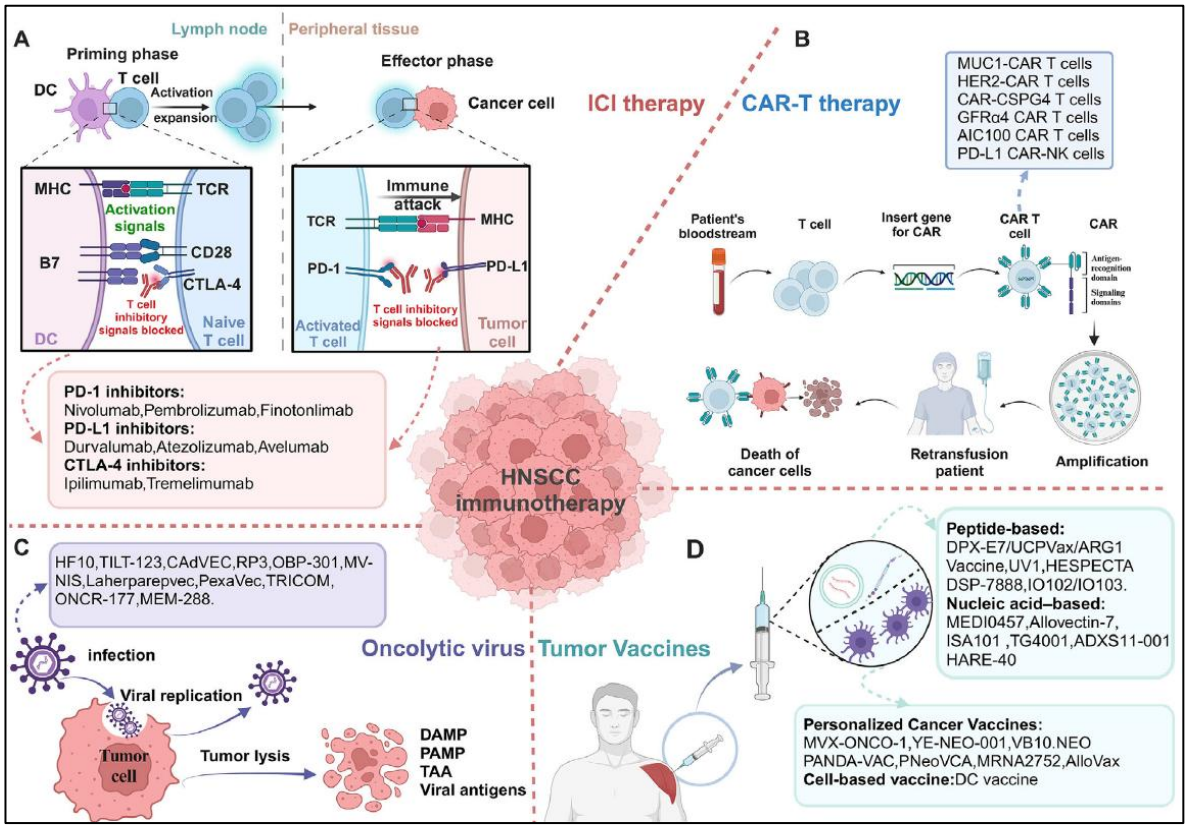
Η αναστολή της οδού σηματοδότησης IKKβ/NF-κB μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στη cisplatin στο HNSCC (515,516). Η bortezomib είναι ένας αναστολέας πρωτεασώματος που στοχεύει το 26S πρωτεάσωμα και αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF-κB. Μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη του όγκου σε συνδυασμό με RT στο HNSCC (515). Οι Du et al. (517) έδειξαν ότι η bortezomib σε συνδυασμό με dasatinib μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στη cisplatin στο HNSCC.
Ένας άλλος αναστολέας του NF-κB, η triptolide, έχει ανοσοκατασταλτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές επιδράσεις. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η triptolide και η minnelide μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση ενεργοποιώντας το άγριο τύπο p53 (518).

3.1.13.4.5 Νέες στρατηγικές στόχευσης

Αναδυόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι σηματοδοτικές οδοί όπως HER2 (519), HER3, ALK1, MEK, RAF, CDK, IDO1, CCR4 και Nectin 4 μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι για κλινικές δοκιμές για το HNSCC. Η trastuzumab συνδέεται επιλεκτικά με το HER2 με υψηλή συγγένεια (520).
Πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση του CDX-3379, του ISU104 και της duligotuzumab που στοχεύουν το HER3 στη θεραπεία του HNSCC. Αξιοσημείωτα, το KTN3379 έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό του HPV-θετικού HNSCC (521).

3.1.13.5 Ανοσοθεραπεία

Ο HNC παρουσιάζει έναν από τους πιο φλεγμονώδεις TMEs μεταξύ των συμπαγών όγκων καθιστώντας τον ιδιαίτερα δεκτικό στην ανοσοθεραπεία. Οι τρέχουσες στρατηγικές περιλαμβάνουν αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune Checkpoint Inhibitors-ICIs), υιοθετικές κυτταρικές θεραπείες, θεραπείες με ογκολυτικό ιό (Oncolytic Virus-OV), εμβόλια κατά του καρκίνου (500). (Εικόνα 107).



Εικόνα 107: Στρατηγικές ανοσοθεραπείας για HNC: Α) Ανοσοθεραπείες που στοχεύουν συν-ανασταλτικά (PD-1/PD-L1, CTLA-4/B7) και συν-διεγερτικά (TLR, OX40) μόρια σηματοδότησης στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Β) Θεραπεία CAR-T που περιλαμβάνει την εξαγωγή Τ κυττάρων ειδικών για τον όγκο από ασθενείς, ακολουθούμενη από ενίσχυση in vitro και θεραπεία επαναχορήγησης. Γ) Θεραπεία με OV που ασκεί αντικαρκινικά αποτελέσματα μέσω της άμεσης θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων από τον ιό. Δ) Αντιγονικά εμβόλια, μορφή ενεργητικής ανοσοθεραπείας όπου το αντιγόνο προέρχεται από τον όγκο. (πηγή: DOI: 10.1002/mco2.702)

3.1.13.5.1 Στόχευση PD-1/PD-L1

Το Nivolumab, το πρώτο αντι-PD-1 McAb που έχει εγκριθεί από τον FDA των ΗΠΑ, έχει δείξει σημαντική θεραπευτική επίδραση σε ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC ευαίσθητους στην πλατίνα (522,523). Το Pembrolizumab, ένα άλλο εξαιρετικά επιλεκτικό McAb με υψηλή συγγένεια για το PD-1, έχει επίσης δείξει καλή ασφάλεια και

αποτελεσματικότητα σε διάφορες κλινικές δοκιμές (524). Το Pembrolizumab σε συνδυασμό με πλατίνα και 5-FU είναι μια κατάλληλη θεραπεία πρώτης γραμμής για το υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC (525).

Το Finotonlimab είναι ένα καινοτόμο ανασυνδυασμένο ανθρώπινο McAb έναντι PD-1, το οποίο μπορεί να συνδεθεί ειδικά με το PD-1, να ενισχύσει τη λειτουργία των CD8+ Τ κυττάρων και να αναστείλει την ανάπτυξη του όγκου. Τέσσερις κλινικές δοκιμές του finotonlimab βρίσκονται σε εξέλιξη για το υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC (NCT04146181, NCT05552807, NCT04146402, NCT04146181).

Το Durvalumab είναι ένα ανθρωποποιημένο McAb υψηλής συγγένειας που στοχεύει το PD-L1, αποκαθιστώντας την ανοσολογική απόκριση και σκοτώνοντας τα καρκινικά κύτταρα (526) με σημαντική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Η μονοθεραπεία με duvazumab έδειξε καλή αντικαρκινική δράση και ασφάλεια σε ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC με υπερέκφραση PD-L1 (NCT02207530). Ωστόσο, ούτε το durvalumab μόνο του ούτε σε συνδυασμό με temlimumab βελτιώνουν σημαντικά την συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών (NCT02369874).

Η Atezolizumab και η avelumab είναι δύο νέοι αναστολείς PD-L1 που έχουν δείξει καλές δράσεις σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές. Άλλες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με HPV+ HNSCC ωφελήθηκαν περισσότερο από την ανοσοθεραπεία (ORR: 26,5% στην HPV-θετική ομάδα έναντι 7,9% στην HPV-αρνητική ομάδα) (527) (Εικόνα 107A). Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η έκφραση του PD-L1 συσχετίζεται θετικά με την OS όταν λαμβάνει θεραπεία με αναστολείς PD-1 ή PD-L1 (528).

3.1.13.5.2 Αντισώματα CTLA-4

Η Ipilimumab και η tremelimumab είναι μονοαντισώματα, τα οποία μπλοκάρουν το CTLA-4 και δοκιμάζονται επί του παρόντος για αποτελεσματικότητα στο HNSCC, παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε άλλους όγκους (500). Οι Wang et al. (529) διαπίστωσαν ότι ο αποκλεισμός του υποδοχέα CTLA-4 μπορεί να ενεργοποιήσει τα CD8+ Τ κύτταρα, να αυξήσει την παραγωγή IFN-γ και TNF-α, να ενεργοποιήσει τον άξονα STAT1/IRF1 και να προκαλέσει θερμικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων στο HNSCC. Επιπλέον, αρκετά αντισώματα και μικρά μόρια που στοχεύουν σε άλλα ανοσολογικά σημεία ελέγχου βρίσκονται ακόμη σε κλινική ανάπτυξη, όπως τα LAG3, TIGIT, TIM3, B7H3, CD39, CD73, υποδοχείς αδενοσίνης A2A και CD47 (530). Τα πρώτης γραμμής φάρμακα nivolumab και ipilimumab αξιολογήθηκαν για τη θεραπεία του

υποτροπιάζοντος/μεταστατικού καρκίνου του HNSCC (NCT02741570). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έδειξε καλό προφίλ ασφάλειας (531) (Σχήμα 107 Α).

3.1.13.5.3 Νέες στρατηγικές ανοσοθεραπείας

Εκτός από τους ICI, οι νέες στρατηγικές ανοσοθεραπείας περιλαμβάνουν τη θεραπεία CAR-T, τη θεραπεία με OV, τα εμβόλια όγκων και τους ανοσοτροποποιητές. Η ανοσολογική αποφυγή των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται κυρίως με την έλλειψη παρουσίασης αντιγόνου που σχετίζεται με το MHC στην συμβατική ανοσοθεραπεία του HNSCC. Η θεραπεία CAR-T έχει σημαντικά πλεονεκτήματα χωρίς τη σύνδεση MHC (532). Ωστόσο, λόγω της υψηλής ετερογένειας του όγκου, της σύνθετης δομής του όγκου, της έλλειψης αντιγόνων ειδικών για τον όγκο, της ανοσοκαταστολής TME, της τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία και του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών εκτός στόχου, η αντικαρκινική δράση της θεραπείας με κύτταρα CAR-T στο HNSCC είναι ασθενής και η παρενέργεια μεγάλη, γεγονός που αποτελεί εμπόδιο για τον κλινικό μετασχηματισμό (532).
Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η επιλογή μιας κατάλληλης πρωτεΐνης-στόχου CAR έχει μεγάλη σημασία για την ενίσχυση της ικανότητας θανάτωσης των Τ κυττάρων. Σειρά δοκιμών θεραπείας με κύτταρα CAR-T έδειξε ότι οι MUC1, HER-2, EGFR, CD70, LMP1, CD44v6, CD276 (B7-H3), CD98hc, NKG2DL, FAP, HER3 και NKGD2 είναι πολλά υποσχόμενες πρωτεΐνες-στόχου CAR για ανοσοθεραπεία HNSCC (531) (Σχήμα 107Β).

Η θεραπεία με OV έχει μεγάλο δυναμικό στον τοπικό έλεγχο του όγκου, χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και ασφάλεια, και έχει γίνει η τέταρτη γενιά ανοσοθεραπείας όγκων μετά τη θεραπεία ICI (533). Η OV είναι ένα είδος θεραπείας με φυσικά μεταλλαγμένους ιούς διπλής έλικας με περίβλημα DNA ή γενετικά τροποποιημένους ιούς, όπως αδενοϊός, ρετροϊός, ιός της ιλαράς, ιός του έρπητα, παρβοϊός, coxsackie ιός, VSV και ιός της νόσου Newcastle. Οι OVs ασκούν τοξικές επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως αυτόλυση, κυτταρική αυτοκατεύθυνση του ανοσοποιητικού συστήματος, διαταραχή της αγγειακής παροχής και ενίσχυση άλλων ανοσοενισχυτικών αντικαρκινικών θεραπειών (526). Η Oncorine είναι η πρώτη OV θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για τον HNC (534). Σε σύγκριση με τη συμβατική συστηματική CHT, η ενδοογκική ένεση oncorine έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα και καλή ασφάλεια σε μια κλινική δοκιμή φάσης III (500,534). Το ONYX-015, ένα εξασθενημένο γονίδιο E1B

του αδενοϊού, απενεργοποιεί επιλεκτικά το γονίδιο p53. Η ενδοογκική ένεση του ONYX-015 βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών σε μια κλινική δοκιμή φάσης II. Ωστόσο, ο όγκος είναι επιρρεπής σε ταχεία υποτροπή. Επιπλέον, πολλά άλλα θεραπευτικά OV διερευνώνται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες ανοσοθεραπείες, όπως ICI, CAR, και αυτόλογα λεμφοκύτταρα που διηθούν όγκους, η θεραπεία με OV βελτιώνει σημαντικά τη θεραπεία για μια σειρά τύπων όγκων και μείωσε τις παρενέργειες και την αντοχή, συμπεριλαμβανομένου του HNSCC (535) (Σχήμα 107C).

Με την εμφάνιση καρκινικών νεοαντιγόνων, οι θεραπείες με εμβόλια όγκων έχουν διευρύνει το τοπίο της ανοσοθεραπείας για ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό HNSCC. Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) ως φορείς χορήγησης αντιγόνου αποτελούν νέο επίκεντρο στην ανάπτυξη εμβολίων κατά του καρκίνου του HNSCC (536). Οι τρέχουσες προσεγγίσεις εμβολιασμού με βάση τα DCs βασίζονται κυρίως στην in vitro παραγωγή μονοκυττάρων ή DCS που προέρχονται από κύτταρα CD34+ φορτωμένων με αντιγόνα, τα οποία μπορούν να ενεργοποιηθούν με διάφορους συνδέτες TLR και κυτοκίνες, και στη συνέχεια τα ενεργοποιημένα DCs μπορούν να επανεγχυθούν σε ασθενείς με HNSCC για την προώθηση κυτταροτοξικών αποκρίσεων Τ κυττάρων (526). Οι Schuler et al. (537) ανέφεραν μια κλινική δοκιμή φάσης I (NCT00404339) ενός επιλεγμένου εμβολίου πολυπεπτιδίου p53 άγριου τύπου που βασίζεται σε αυτόλογη φόρτωση DC που προέρχεται από μονοκύτταρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα Treg συνέχισαν να μειώνονται και το ποσοστό επιβίωσης 2 ετών ήταν 88% (537). Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν και άλλα εμβόλια με καλά αποτελέσματα και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε άτομα με HPV-θετικούς όγκους (Σχήμα 107D).

Επί του παρόντος, οι ανοσοτροποποιητές που έχουν μελετηθεί ευρέως περιλαμβάνουν τους αγωνιστές υποδοχέα τύπου Toll, TLR8 motolimod και TLR9, OX40 και τροποποιητές κυτοκινών (IL-12, IRX-2, NT-I7, N-803). Επιπλέον, τα HB-201 και HB-202, μια ανοσοθεραπεία που βασίζεται στον arena ιό, ενισχύουν την αντικαρκινική ανοσία στο HPV16+ HNSCC (538).

3.1.13.6 Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου, ενισχύοντας σημαντικά την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα. Διάφοροι παράγοντες γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιούν τον φορέα rAd-p53 έχουν χρησιμοποιηθεί στη

θεραπεία του HNC, στην Κίνα από το 1998. Η oncorine, όταν συνδυάζεται με CHT, έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική για το HNSCC. Μετά την oncorine, δύο επιπλέον ογκολυτικοί ιικοί παράγοντες, ο H103 (που αναπτύχθηκε από την Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd.) και ο KH901 (που αναπτύχθηκε από την Chengdu Kanghong Biotechnology Co., Ltd.), έχουν επίσης διερευνηθεί σε κινεζικές κλινικές δοκιμές (534).

Το E10A (που αναπτύχθηκε από την Guangzhou Double Bioproducts, Co., Ltd.), ένα γονίδιο ανθρώπινης ενδοστατίνης που φέρεται από έναν ανασυνδυασμένο φορέα αδενοϊού τύπου 5, μπορεί να εισαχθεί απευθείας σε καρκινικά κύτταρα, να μεταφράζεται σε ενδογενή πρωτεΐνη ενδοστατίνης και να περιορίσει την αγγείωση (539).
Ένας άλλος παρόμοιος αδενοϊός, ο EDS01, σε συνδυασμό με CHT για HNC, εισήχθη σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης II το 2017. Στην κλινική δοκιμή φάσης I στην Κίνα, η ενδοογκική ένεση του EDS01 έδειξε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα έναντι μεταστατικών όγκων.

Η γονιδιακή θεραπεία αυτοκτονίας, όπως ο αδενοϊικός φορέας (AdV)-TK, είναι μια άλλη μορφή γονιδιακής θεραπείας. Ο AdV-TK είναι ένας τροποποιημένος φορέας αδενοϊού ανίκανος για αντιγραφή που περιέχει ένα γονίδιο αυτοκτονίας που ονομάζεται HSV-TK. Το πρωτεϊνικό προϊόν του HSV-TK μετατρέπει το μη τοξικό αντιιικό φάρμακο GCV σε μια εξαιρετικά κυτταροτοξική φωσφορυλιωμένη μορφή. Το σύστημα HSVTK/GCV προσαρμόστηκε σε μια κινεζική κλινική μελέτη φάσης I. Η ενδοογκική ένεση AdV-TK ακολουθούμενη από συστηματική χορήγηση GCV αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική (540). Επιπλέον, μια άλλη κλινική μελέτη στην Κίνα κατέδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα κατά τον συνδυασμό AdV-TK/GCV με φωτοδυναμική θεραπεία για καρκίνο του στόματος (541). Ωστόσο, τα ποσοστά επιτυχίας της γονιδιακής θεραπείας που βασίζεται σε AdV για το HNSCC δεν ήταν ικανοποιητικά, πιθανώς λόγω της χαμηλής αποτελεσματικότητας μεταγωγής AdV. Για να αντιμετωπίσουν αυτό το πρόβλημα, οι επιστήμονες έχουν αναπτύξει μεταλλαγμένους φορείς AdV που ενσωματώνουν το μοτίβο δέσμευσης ιντεγκρίνης RGD, οι οποίοι έχουν δείξει πολλά υποσχόμενη αποτελεσματικότητα (542).

3.1.13.7 Θεραπεία επιγενετικής τροποποίησης

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εξέλιξη του HNC, και οι θεραπείες που στοχεύουν αυτές τις τροποποιήσεις έχουν δείξει μεγάλο δυναμικό.

Επιγενετικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων DNMT και των αναστολέων HDAC, έχουν εξερευνηθεί εκτενώς τόσο σε προκλινικές όσο και σε κλινικές μελέτες HNC. Δύο αναστολείς DNMT, συμπεριλαμβανομένης της azacytidine και decitabine, βρίσκονται υπό κλινικές δοκιμές σε HNC. Η azacytidine μπορεί να αναστείλει την κυτταρική ανάπτυξη, να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο, να μειώσει την έκφραση των γονιδίων HPV και να σταθεροποιήσει την p53 και να καταστείλει την έκφραση των MMPs in vitro και in vivo (543). Η decitabine έχει αναφερθεί ότι αντιστρέφει τη μεθυλίωση και την ευαίσθητη cisplatin σε HPV-αρνητικό HNSCC. Τα προκλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αναστολή της HDAC θα μπορούσε να ευαισθητοποιήσει τα HPV-αρνητικά κύτταρα HNSCC στην cisplatin και να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και το διεισδυτικό τους δυναμικό (544).

Οι αναστολείς HDAC που βρίσκονται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές για το HNSCC περιλαμβάνουν romidepsin, panobinostat, vorinostat, valproic acid, abexinostat, και CUDC-101 (545). Ο συνδυασμός vorinostat με cisplatin/RT έχει δείξει καλή ανεκτικότητα και ενθαρρυντική αποτελεσματικότητα σε HPV-αρνητικά HNSCC (204). Επιπλέον, ο συνδυασμός vorinostat με pembrolizumab έχει δείξει υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε προχωρημένο στάδιο HNSCC (546).

3.1.13.8 Συνδυαστική θεραπεία

Ο HNC είναι ένας εξαιρετικά ετερογενής όγκος και η αποτελεσματικότητα των μεμονωμένων θεραπειών όπως η χειρουργική επέμβαση, η RT ή η CHT είναι συχνά περιορισμένη. Τα τελευταία χρόνια, η έλευση της ανοσοθεραπείας και της στοχευμένης θεραπείας έχει οδηγήσει σε σημαντικές ανακαλύψεις στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος/μεταστατικού HNC (547).

Οι συνδυασμένες στρατηγικές θεραπείας για τον HNC είναι πολλές, συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας με CHT και McAb, της συνδυασμένης RT με CHT, της συνδυασμένης CHT με McAb, της RT σε συνδυασμό με τη στοχευμένη θεραπεία, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε συνδυασμό με CHT, και ούτω καθεξής (548) (Πίνακας 27).

Combinations	Interventions	Target (s)	Clinical trials	Phase
ICIs + TriAd vaccine	M7824, N803, TriAd vaccine (ETBX-011, ETBX-051 & ETBX-061)	PD-L1, TGF-β MUC1, IL-15	NCT04247282	I/II
ICIs + Anti-B7-H3 antibody	Enoblituzumab, retifanlimab, tebotelimab	PD-1, LAG3, CD276	NCT04634825	II
ICIs + PI3K inhibitor	Duvelisib, pembrolizumab	PI3Kγ, PI3Kδ	NCT04193293	I/II
ICIs + AKT inhibitor	Ipatasertib pembrolizumab	AKT, PD-1	NCT05172258	II
ICIs + ATR inhibitor	Elimusertib pembrolizumab	ATR, PD-1	NCT04576091	I
ICIs + Oncolytic virus	OBP-301, pembrolizumab	Telomerase, PD-1	NCT04685499	II
ICIs + Radiation	Pembrolizumab, radiation	PD-1	NCT04318717	II
	Nivolumab, radiation	PD-1	NCT03758729	II
	Ipilimumab, nivolumab, radiation	PD-1, CTLA-4	NCT03799445	II
ICIs+radiation +chemotherapy	Carboplatin, cisplatin, fluorouracil, paclitaxel, pembrolizumab, radiation	PD-1, DNA	NCT05721755	III
ICIs + IL-2R agonists + radiation	Pembrolizumab, NKTR-214, palliative radiation	IL-2R	NCT04936841	II
ICIs+chemotherapy	Carboplatin, cemiplimab, paclitaxel	PD-L1	NCT04862650	II
ICIs + EGFR inhibitor + chemotherapy	Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, cisplatin, Cetuximab, docetaxel	EGFR, PD-L1, DNA	NCT05063552	II/III
EGFR inhibitor + radiation + chemotherapy	cetuximab, cisplatin, radiation	EGFR	NCT01855451	III

Πίνακας 27. Κλινικές δοκιμές συνδυασμένων στρατηγικών θεραπείας για HNCs.
(πηγή: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11338281/table/mco2702-tbl-0003/)

3.1.13.9 Διαχείριση πόνου & Παρηγορητική φροντίδα

Οι ασθενείς με OCC και OPC μπορεί να υποφέρουν από πόνο από την πρώτη στιγμή της διάγνωσης, όπου μετά την αρχική αντιμετώπιση και στα τελικά στάδια του καρκίνου, οι ειδικοί του πόνου θα πρέπει να λάβουν μέρος για την αντιμετώπισή τους. Η διαχείριση του πόνου στον καρκίνο είναι πολύπλοκη και απαιτεί πολυπαραγοντική προσέγγιση και εκτίμηση, που θα αφορά: α) τον τύπο και την ποιότητα του πόνου, β) ιστορικό πόνου, γ) ένταση, εντοπισμό και παράγοντες που συντελούν στην ανακούφιση του πόνου, δ) προηγούμενες θεραπείες πόνου, ε) βασικούς ψυχοκοινωνικούς παράγοντες.

Η αντιμετώπιση εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή, με σκοπό την καλύτερη κινητικότητα και την ποιότητα ζωής. Ο πόνος πρέπει να αντιμετωπιστεί συστηματικά και να θεραπευτεί σύμφωνα με την Αναλγητική Κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Η φαρμακευτική αγωγή για την διαχείριση του πόνου περιλαμβάνει:

1) Μη οπιοειδή αναλγητικά στα οποία ανήκουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) και η παρακεταμόλη (Acetaminophen). Τα NSAIDs, συμπεριλαμβανομένης της νέας γενιάς των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, είναι από τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα με ιδιαίτερη προσοχή σε ιστορικό πεπτικού έλκους και σε προχωρημένη ηλικία (>60ετών). Εξαιτίας της τοξικότητας στο ήπαρ ή πιθανών αλλεργικών επιδράσεων και η χορήγηση της παρακεταμόλης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

2) Ισχυρά οπιοειδή όπως μορφίνη και η φαιντανύλη είναι αυτά που συνήθως χρησιμοποιούνται στην Ελλάδα. Διαδερμική φαιντανύλη είναι η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν. Συνεχής υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης με δυνατότητα αναλγησίας κατ' επίκληση, είναι μια άλλη μέθοδος διαχείρισης ασθενών που αδυνατούν να καταπιούν. Πεθιδίνη και placebo δεν συνιστώνται στους καρκινοπαθείς. Ο παροξυσμικός πόνος αντιμετωπίζεται με υπογλώσσια δισκία φαιντανύλης, δισκία 100-800 μg και με διαρρινική φαιντανύλη σε σπρέι, τα οποία διατίθενται στην Ελλάδα. Η εναλλαγή οπιοειδών είναι μια καλή στρατηγική, ώστε να αποφεύγονται οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος, κνησμός, παραλήρημα, αναπνευστική καταστολή) ή η ανεπαρκής αναλγησία από το ήδη χρησιμοποιούμενο οπιοειδές. Στην Ελλάδα, από τα ισχυρά οπιοειδή είναι διαθέσιμα μόνο ταχείας έναρξης δράσης διάλυμα μορφίνης, αμπούλες μορφίνης και διαφορετικοί τύποι διαδερμικής φαιντανύλης. Ο καρκινικός πόνος έχει ένα νευροπαθητικό στοιχείο στο 33-44% των καρκινοπαθών, το οποίο είναι αποτέλεσμα διήθησης νεύρων ή νευρικών πλεγμάτων, οστών, συνδέσμων και μαλακών ιστών από τον όγκο αλλά και αποτέλεσμα της καρκινικής θεραπείας, όπως χειρουργικής, RT και CHT.

3) Συνοδά φάρμακα για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου όπως τα: γκαμπαπεντινοειδή (γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη), αντικαταθλιπτικά (TCAs, ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη), κορτικοστεροειδή, τοπικά αναισθητικά, επίθεμα καψαϊκίνης 8%. Η χρήση αυτών σε καρκινοπαθείς με νευροπαθητικό πόνο μειώνει την ένταση του πόνου και βελτιώνει τις διαταραχές ύπνου. Η πρεγκαμπαλίνη, χορηγείται για σημαντική ανακούφιση του πόνου και ελαχιστοποίηση της χορήγησης δόσης διάσωσης οπιοειδών (549). Η γκαμπαπεντίνη ελαττώνει τη βλεννογονίτιδα στους ασθενείς που λαμβάνουν CHT και RT. Το επίθεμα καψαϊκίνης 8% χρησιμοποιείται για την ανακούφιση της περιφερικής νευροπάθειας ύστερα από CHT ή RT (491).

3.1.13.10 Επιπλοκές θεραπείας

Οι επιπλοκές της θεραπείας σε ασθενείς με OCC και OPC ανάλογα με τη χρονική στιγμή που εμφανίζονται σε σχέση με την θεραπεία, διακρίνονται σε αυτές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της συντηρητικής θεραπείας και σε επιπλοκές που εμφανίζονται μετά το πέρας της θεραπείας (Πίνακας 28).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	**Μετά το πέρας της θεραπείας**	
Οξείες επιπλοκές	*Χρόνιες επιπλοκές***	*Μεταγενέστερες επιπλοκές***
Στοματοφαρυγγική βλεννογονίτιδα*	Ίνωση & ατροφία του βλεννογόνου	Βλεννογόνιες βλάβες
Στοματικός πόνος		Ατροφία επιθηλίου
		Μειωμένη αγγείωση
		Υποβλεννογόνια ίνωση
Δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων & ξηροστομία	Ξηροστομία	Ξηροστομία
Λοιμώξεις	Τερηδόνα	Τερηδόνα
Μυκητιασικές (καντιντιάσεις)		
Βακτηριακές		
Ιογενείς (ερπητικές)		
Διαταραχή της γεύσης	Λοιμώξεις (κυρίως καντιντίαση)	Οστεοακτινονέκρωση
	Νέκρωση των μαλακών ιστών	Νέκρωση των μαλακών ιστών
	Διαταραχή γεύσης (δυσγευσία, αγευσία)	Δυσλειτουργία της κάτω γνάθου
	Μυϊκή και δερματική ίνωση	Τρισμός
	Δυσφαγία	

Πίνακας 28. Επιπλοκές θεραπείας ασθενών με OCC και OPC.
(πηγή: https://www.hesmo.gr/images/kateuthintiries-odigies/consensus-meetings)

Οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι κυρίως οξείες. Το είδος και η βαρύτητα αυτών εξαρτώνται από το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και από το στάδιο της νόσου, την ηλικία του ασθενούς και τις συννοσηρότητες.

Ο τραυματισμός μεγάλου αγγείου, η αιμορραγία και η επακόλουθη μετάγγιση αίματος μαζί με τραυματισμό νεύρων, μείζονος θωρακικού πόρου, διενέργεια τραχειοστομίας για την εξασφάλιση ανώτερου αεραγωγού, είναι από τις λίγες, σπάνιες αλλά και τις πιο σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της χειρουργικής αντιμετώπισης των OCCs και OPCs. Το αιμάτωμα, η αναιμία, η λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, η δημιουργία συριγγίου, οι διάφορες παρέσεις νεύρων, η μη βιωσιμότητα και λειτουργικότητα κρημνού, η δυσλειτουργία της κάτω γνάθου, οι διαταραχές κατάποσης και ομιλίας, η δυσφαγία και η αδυναμία σίτισης p.os, η ανάγκη σίτισης μέσω ρινογαστρικού σωλήνα για ένα διάστημα, είναι κάποιες από τις πιο συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές των ασθενών αυτών.

Η στοματοφαρυγγική βλεννογονίτιδα, η δερματίτιδα, οι διάφορες λοιμώξεις της περιοχής της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα: μυκητιασικές κυρίως καντιντιάσεις, ιογενείς ιδίως ερπητικές και βακτηριακές που έχουν ως επακόλουθο τον στοματικό πόνο, οι λοιμώξεις αναπνευστικού, οι διαταραχές κατάποσης και ομιλίας, η δυσφαγία, η δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων με κύριο σύμπτωμα την ξηροστομία, η τερηδόνα, η υποβλεννογόνια ή μυϊκή ή δερματική ίνωση και ατροφία, η νέκρωση μαλακών ιστών, η οστεοακτινονέκρωση ή οστεονέκρωση από φάρμακα, ο τρισμός, οι διαταραχές γεύσης, η ουδετεροπενία, η κατάθλιψη, είναι από τις πιο συχνές επιπλοκές που εμφανίζονται στους ασθενείς με OCC και OPC κατά τη διάρκεια της RT, CHT ή CHRT και μεταγενέστερα.

3.1.13.10.1 Πρόληψη επιπλοκών θεραπείας

Η πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών θεραπείας του OCC και OPC περιλαμβάνει:

1. Πριν από την έναρξη της RT ή CHRT :

Οδοντιατρική εξέταση και αξιολόγηση της στοματικής κατάστασης τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας, για να επιτρέπεται επαρκής επούλωση μετά από οποιεσδήποτε απαιτούμενες επεμβατικές εργασίες, οδοντικές εξαγωγές, περιοδοντική θεραπεία, κ.ά. (550). Στόχος είναι η εξάλειψη τυχόν υπαρχόντων οδοντιατρικών/περιακρορριζικών, περιοδοντικών και βλεννογόνιων λοιμώξεων, και η εφαρμογή ειδικών/εντατικοποιημένων πρωτοκόλλων στοματικής υγιεινής.

2. Κατά τη διάρκεια της RT ή CHRT :

Α. Συνεχίζεται το πρωτόκολλο εντατικής στοματικής υγιεινής και αποφεύγεται η χρήση οδοντοστοιχιών, τα μπαχαρικά και τα όξινα φαγητά. Χρησιμοποιούνται ουδέτερα στοματικά διαλύματα, όπως χαμομήλι με αλάτι και σόδα (1 κουταλάκι αλάτι και σόδα σε 1 λίτρο χαμομήλι), χλιαρό ή σε θερμοκρασία δωματίου, πολλές φορές/ημέρα. Συστήνεται δίαιτα με μαλακές και υγρές τροφές, λήψη επαρκούς ποσότητας νερού, αποφυγή οδοντιατρικών εργασιών.

Β. Πρόληψη και αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας του στόματος:

Για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας δεν υπάρχει κάποια τεκμηριωμένη μελέτη. Συστήνονται όμως τα εξής: Αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας κάθε εβδομάδα για την ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας και τη διαφορική διάγνωση από τις λοιμώξεις, κυρίως καντιντιάσεις, ερπητικές και βακτηριακές, οι οποίες μπορούν να επιπλέξουν τη βλεννογονίτιδα (550,551). Στοματικό διάλυμα βενζυδαμίνης σε μέτρια συνολική δόση RT έως 50 Gy, Κρυοθεραπεία του στόματος σε bolus CHT με 5-FU (550,552), Συστηματική

per os αντιμυκητιασική προφυλακτική αγωγή κατά περίπτωση (553), Τοπικά αναισθητικά για την ανακούφιση του στόματος.

Γ. Πρόληψη της ξηροστομίας:

Χρήση IMRT και Ενδοφλέβια χορήγηση αμιφοστίνης που μπορεί να μειώσει τη δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων και την ξηροστομία (554).

3. Μετά το πέρας της RT ή CHRT :

Α. Συνεχίζεται το πρωτόκολλο εντατικής στοματικής υγιεινής για τη διατήρηση της υγείας του στόματος. Συστήνεται τακτική οδοντιατρική/στοματολογική αξιολόγηση για τον έλεγχο: οδοντιατρικής νόσου, λοιμώξεων του βλεννογόνου του στόματος και τυχόν υποτροπής της κακοήθειας

Β. Θεραπεία της ξηροστομίας:

Χορήγηση πιλοκαρπίνης συστηματικά και χρήση μη όξινων υποκατάστατων σιέλου (554).

Γ. Θεραπεία της οστεοακτινονέκρωσης:

Χορήγηση αντιβιοτικών και εφαρμογή μέτρων στοματικής υγιεινής, χειρουργική αντιμετώπιση, και/ή υπερβαρικό οξυγόνο χωρίς να έχουν διευκρινιστεί τα κλινικά πλεονεκτήματα αυτού (555).

3.1.13.10.2 Διαταραχές κατάποσης και επικοινωνίας

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για OCC και OPC παρουσιάζουν πολύ συχνά διαταραχές κατάποσης και ομιλίας των οποίων η σοβαρότητα εξαρτάται από το στάδιο ανάπτυξης και το μέγεθος του όγκου, την ανατομική περιοχή όπου αναπτύσσεται, το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και από τον τύπο, την έκταση και την περιοχή της χειρουργικής εκτομής και αποκατάστασης. Για παράδειγμα, η εκτομή του φαρυγγικού τοιχώματος συνοδεύεται από μονόπλευρη δυσλειτουργία και δυσκολία μεταφοράς του βλωμού μέσα στον φάρυγγα, ιδίως όσον αφορά την πλευρά όπου έχει γίνει η εκτομή.

Ο βαθμός της διαταραχής της κατάποσης και επικοινωνίας ύστερα από χειρουργική επέμβαση του OCC και OPC εξαρτάται από το μέγεθος του αφαιρεθέντος ιστού και την χρήση ή όχι κρημνού για την αποκατάσταση της περιοχής (556). Οι ασθενείς αυτοί μετά τη χειρουργική επέμβαση, αντιμετωπίζουν όχι μόνο δυσκολίες στην ομιλία αλλά και στο στοματικό και φαρυγγικό στάδιο της κατάποσης (557). Σε περίπτωση πραγματοποίησης γναθεκτομής μπορεί να παρουσιαστούν και προβλήματα σύγκλεισης των χειλέων. Ανάλογα με τον βαθμό του αφαιρεθέντος γλωσσικού ιστού, το εύρος, ο έλεγχος και η ισχύς της κίνησης της γλώσσας μπορεί να παρουσιάσουν βλάβη.

Για μεγάλους, ανεγχείρητους OCCs και OPCs που υποβάλλονται σε θεραπείες όπως CHT και RT, τα ποσοστά βλάβης των μηχανισμών ομιλίας και κατάποσης είναι συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρούνται όταν η χειρουργική επέμβαση είναι η επιλογή θεραπείας (558). Οι βλάβες που αφορούν τον μηχανισμό της κατάποσης παρατηρούνται τόσο στο στοματικό όσο και φαρυγγικό στάδιο της κατάποσης (559). Η ξηροστομία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία ως προς τη δημιουργία και προώθηση του βλωμού στο στοματικό στάδιο και να οδηγήσει σε καθυστερημένη ενεργοποίηση του φαρυγγικού μηχανισμού κατάποσης (560). Οι επιπτώσεις της RT στη φυσιολογία της κατάποσης συχνά μπορεί να χρειαστούν χρόνια για να αναπτυχθούν και μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές κατάποσης και ομιλίας ανά πάσα στιγμή μετά την RT (561).

Η διαχείριση των ασθενών με διαταραχές επικοινωνίας και κατάποσης περιλαμβάνει:

1) Αξιολόγηση και διαχείριση της φωνής, ομιλίας και κατάποσης των ασθενών με OCC και OPC από λογοθεραπευτή και ωτορινολαρυγγολόγο το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση και πριν αρχίσει η θεραπεία, όπου προβλέπεται να υπάρξει διαταραχή της επικοινωνίας και/ή της κατάποσης.
2) Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε CHRT θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε λογοθεραπευτή πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, για την αξιολόγηση διαταραχής της επικοινωνίας και/ή της κατάποσης.
3) Πριν και μετά τη θεραπεία, η αξιολόγηση/διαχείριση θα πρέπει να περιλαμβάνει τους ακόλουθους τομείς:
    - Αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να προσαρμοστεί στην αναμενόμενη πρόγνωσή του
    - Ανησυχίες και προσδοκίες των ασθενών και των φροντιστών
    - Προτεινόμενη επικοινωνία/γλώσσα
    - Υποστήριξη της οικογένειας
    - Ψυχοκοινωνική κατάσταση
    - Φυσική κατάσταση και ευεξία
    - Ποιότητα ζωής
    - Ακοή
    - Στοματοκινητική αξιολόγηση
    - Λειτουργία της φωνής
    - Καταληπτότητα ομιλίας
    - Χειρωνακτική επιδεξιότητα
    - Οπτική οξύτητα

- Τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή
- Γνωστική κατάσταση
- Δεξιότητες αλφαβητισμού
- Γενικές δεξιότητες επικοινωνίας και τις επικοινωνιακές του ανάγκες
- Λειτουργία της κατάποσης.
- Εργαστηριακή αξιολόγηση

4) Η βιντεοακτινοσκόπηση της κατάποσης και η ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης είναι και οι δύο έγκυρες μέθοδοι για την εκτίμηση της κατάποσης. Ο λογοθεραπευτής σε συνεργασία με τον ωτορινολαρυγγολόγο θα πρέπει να αποφασίσουν ποια είναι η πλέον κατάλληλη για διαφορετικούς ασθενείς σε διαφορετικά περιβάλλοντα.
5) Μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης της κατάποσης τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας, θα πρέπει να προτείνουν έναν ασφαλή και επαρκή τρόπο σίτισης του ασθενούς.
6) Ο λογοθεραπευτής θα επιλέξει και θα διδάξει την πιο κατάλληλη μέθοδο «παραγωγής φώνησης» σε συνεννόηση με τον ασθενή, για να επιτευχθεί η βέλτιστη λειτουργική φωνή.
7) Ασθενείς με OCC και OPC που παρουσιάζουν διαταραχές κατάποσης, θα πρέπει να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία από λογοθεραπευτή για τη μέγιστη βελτίωση της υπολειπόμενης λειτουργίας της κατάποσης και τη μείωση του κίνδυνου εισρόφησης.

3.1.14 Ετερογένεια του HPV σχετιζόμενου Καρκίνου Στοματοφάρυγγα

3.1.14.1 Κλινική διαχείριση του σχετικού με HPV OPSCC

Παρόλο που ο συνδυασμός HPV(+) OPSCC σχετίζεται με ανώτερα θεραπευτικά αποτελέσματα, οι συστάσεις θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς παραμένουν οι ίδιες με εκείνες για το HPV(-) OPSCC. Οι ασθενείς σε πρώιμο στάδιο λαμβάνουν χειρουργική επέμβαση ή RT, ενώ οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο λαμβάνουν πολυτροπική θεραπεία, είτε ταυτόχρονη CHRT είτε χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από επικουρική CHRT (562) (Εικόνα 108).

Στο οριστικό πλαίσιο, η καθιερωμένη θεραπεία συχνά συνεπάγεται σημαντική νοσηρότητα (563) και οι κλινικές δοκιμές επικεντρώνονται σε στρατηγικές για την από-εντατικοποίηση των καθιερωμένων θεραπειών. Αυτές περιλαμβάνουν:

(i) υποκατάσταση της cisplatin με cetuximab και ανοσοθεραπεία στο καθιερωμένο σχήμα CHRT.
(ii) μείωση της δόσης της RT σε οριστικές και/ή προγραμματισμένες περιοχές

(iii) προσαρμογή της RT με βάση την ανταπόκριση στη μέση της θεραπείας

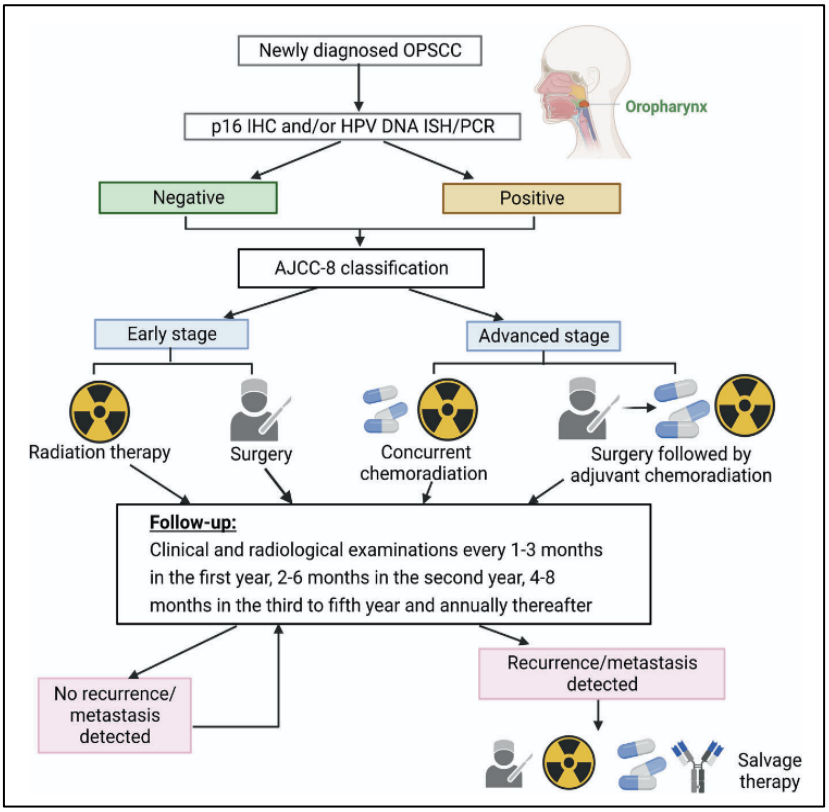
(iv) εισαγωγική CHT ακολουθούμενη από από-εντατικοποιημένη RT ή CHRT, και

(v) διαστοματική χειρουργική επέμβαση (TORS) με αποκλιμακωμένη και βασισμένη στον κίνδυνο επικουρική θεραπεία.

Ωστόσο, προς το παρόν, καμία μεγάλη πολυκεντρική δοκιμή φάσης III δεν έχει αποδείξει μη κατωτερότητα των παραδειγμάτων από-εντατικοποίησης στο οριστικό πλαίσιο.

Υπάρχει επιτακτική ανάγκη να εντοπιστούν πραγματικά χαμηλού κινδύνου HPV(+) OPSCC που είναι πιθανό να ανταποκριθούν σε αποκλιμακωμένα σχήματα.

Παρά την καλή πρόγνωση του πρωτοπαθούς HPV(+) OPSCC, παρατηρούνται τοπικές υποτροπές και απομακρυσμένες μεταστάσεις (114,564). Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν παρακολούθηση για πάνω από 5 χρόνια για την ανίχνευση υποτροπής (Εικόνα 108). Ασθενείς με υποτροπιάζοντες όγκους λαμβάνουν θεραπεία διάσωσης, όπως χειρουργική επέμβαση διάσωσης, επανακτινοβολία ή συστηματική CHT (465). Η θεραπεία διάσωσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου σε υποτροπιάζον OPSCC κατά ~50%, με το p16(+) να ανταποκρίνεται καλύτερα από τους όγκους p16(-) (564,565).



Εικόνα 108: Αλγόριθμος θεραπείας για ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο OPSCC. Η θετικότητα στον HPV προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημεία p16 (IHC) ή/και υβριδισμό in situ (ISH) DNA HPV ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Οι όγκοι σταδιοποιούνται σύμφωνα με το AJCC-8. Μετά την ολοκλήρωση θεραπείας, οι ασθενείς παρακολουθούνται περιοδικά. Σε υποτροπιάζοντες/μεταστατικούς όγκους χορηγείται θεραπεία διάσωσης, η οποία περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, RT, CHT ή ανοσοθεραπεία (πηγή: doi: 10.1038/s41388-023-02819-y).

Πρόσφατα, οι αναστολείς ανοσολογικού ελέγχου PD-L1/PD-1 εγκρίθηκαν από τον FDA των ΗΠΑ για τη θεραπεία υποτροπιάζοντος και μεταστατικού HNSCC, ανεξάρτητα από το status HPV ή p16 (566). Αν και οι ασθενείς με p16(+) HNSCC είχαν ανώτερες αντιδράσεις στους αναστολείς PD-L1/PD-1 από τους αντίστοιχους p16(-), αυτό περιοριζόταν σε υποτροπιάζοντες και μεταστατικούς όγκους (567,568). Στο οριστικό πλαίσιο του πρωτοπαθούς και τοπικά προχωρημένου HNSCC, οι αναστολείς PD-L1/PD-1 δεν παρείχαν όφελος ανεξάρτητα από την κατάσταση p16 (569,570).

Δεδομένου ότι οι HPV E6 και E7 εκφράζονται σταθερά σε HPV(+) OPSCC, αποτελούν ελκυστικούς στόχους για θεραπευτικά εμβόλια (571). Αυτά τα θεραπευτικά εμβόλια έχουν αποφέρει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε αρκετές κλινικές δοκιμές Φάσης I και II σε τοπικά προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα και μεταστατικό HPV(+) HNSCC, ειδικά σε συνδυασμό με θεραπεία PD-L1/PD-1 (572). Απαιτείται περαιτέρω επικύρωση από προοπτικές δοκιμές Φάσης III για την εφαρμογή τους στην κλινική ρουτίνα.

Στη θεραπεία με υιοθετικά Τ-λεμφοκύτταρα, τα Τ-λεμφοκύτταρα που εξάγονται από έναν ασθενή τροποποιούνται ώστε να στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα, επεκτείνονται και επανεγχύονται στον ίδιο ασθενή. Μια πρόσφατη κλινική δοκιμή Φάσης I διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων που τροποποιούνται με υποδοχέα Τ-λεμφοκυττάρων και στοχεύουν τον HPV E7 σε 12 ασθενείς με υποτροπιάζοντα και μεταστατικό καρκίνο HPV(+). Παρατηρήθηκε υποχώρηση του όγκου σε 6 από τους 12 ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει υψηλό θεραπευτικό δυναμικό. Ωστόσο, η ομάδα ασθενών είναι μικρή και περιλαμβάνει πολλαπλούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού (573). Απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Τ-λεμφοκύτταρα στο τοπικό HPV(+) OPSCC. Παρόλο που οι διαθέσιμες θεραπείες είναι αποτελεσματικές για το HPV(+) OPSCC σε διάφορα στάδια, οι αντιδράσεις ποικίλλουν λόγω της ετερογένειας μεταξύ των ασθενών. Οι δοκιμές αποκλιμάκωσης επικεντρώνονται σε μεγάλο βαθμό στο πρωτοπαθές HPV(+) OPSCC.

3.1.14.2 Κλινική ετερογένεια του σχετικού με HPV OPSCC

Η κατάσταση του HPV είναι ένας ισχυρός καθοριστικός παράγοντας για την ανώτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά οι προοπτικές μελέτες κατέδειξαν σταθερά ότι ένα υποσύνολο ασθενών (~25%) παρουσίασε εξέλιξη της νόσου εντός 2 ετών από τη θεραπεία

(114,115). Αυτό υποδηλώνει ότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι πρωτοπαθείς όγκοι ευνοϊκά στην τυπική επιθετική θεραπεία. Για να κατανοήσουν καλύτερα τις διάφορες κλινικές συμπεριφορές, οι Ang et al., πραγματοποίησαν ανάλυση επαναλαμβανόμενης κατανομής που ταξινόμησε όλα τα OPSCC σε διακριτές ομάδες κινδύνου. Οι ασθενείς με HPV(+) OPSCC και έκθεση σε καπνό έχουν φαινότυπο ενδιάμεσου κινδύνου με φτωχότερη επιβίωση από τους μη καπνιστές. Αντίθετα, το HPV(-) OPSCC ταξινομήθηκε στην ομάδα υψηλού κινδύνου (114). Η ανάλυση διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι απαραίτητη για την αποκλιμάκωση της θεραπείας που στοχεύει στην εξατομίκευση των θεραπευτικών σχημάτων.

Για την πρόβλεψη ασθενών με τον χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, αρκετές δοκιμές αποκλιμάκωσης επιλέγουν ασθενείς με βάση κλινικούς, βιολογικούς και απεικονιστικούς δείκτες όπως το ιστορικό καπνίσματος, η εξωλεμφαδενική επέκταση, οι μετρήσεις MRI διάχυσης και FDG-PET και οι γονιδιωματικές αλλοιώσεις. Αναμένονται τα αποτελέσματα από αυτές τις κλινικές δοκιμές.

Συνοπτικά, το HPV(+) OPSCC παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στην κλινική συμπεριφορά και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα από ολοκληρωμένες και συνεχιζόμενες μελέτες από-εντατικοποίησης της θεραπείας υποστηρίζουν την ιδέα ότι οι ασθενείς με HPV(+) OPSCC απαιτούν εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας. Ωστόσο, ακόμη και με την ταξινόμηση AJCC-8 που διαστρωματώνει καλύτερα το HPV(+) OPSCC από το AJCC-7, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των Σταδίων I και II ή μεταξύ των ασθενών Σταδίων II και III (574). Αυτό υποδηλώνει ότι οι κλινικές μεταβλητές που δεν περιλαμβάνονται στο AJCC-8 μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την πρόγνωση όπως η εξωλεμφαδενική επέκταση, η περινευρική διείσδυση και η λεμφαγγειακή διείσδυση. Παρόλο που η p16 IHC χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της παρουσίας HPV(+) OPSCC, μια μελέτη δείχνει ότι ο κυτταρικός του εντοπισμός υπαγορεύει τα αποτελέσματα επιβίωσης (575).

3.1.14.3 Μορφολογική ετερογένεια του σχετικού με HPV OPSCC

Με βάση τις μορφολογικές παραλλαγές, υπάρχουν τρεις κύριοι υπότυποι: μη κερατινοποιούμενοι, κερατινοποιούμενοι και μη κερατινοποιούμενοι με ωρίμανση (Non-Keratinizing with Maturation-NKM) (440). Αυτοί διαφέρουν στην κερατινοποίηση, την στρωματική αντίδραση, και τα πυρηνικά και κυτταροπλασματικά χαρακτηριστικά, μεταξύ άλλων (Πίνακας 29). Περίπου το 50% των OPSCC εμφανίζουν μη κερατινοποιητική

μορφολογία και τα περισσότερα (70–98%) είναι HPV(+) (441,442,576). Αντίθετα, η κερατινοποιητική μορφολογία σχετίζεται κυρίως με το HPV(-) OPSCC, αν και ένα μικρό κλάσμα (~3–15%) του HPV(+) OPSCC παρουσιάζει επίσης αυτόν τον φαινότυπο (440,442,576). Αυτό υποδηλώνει ότι ένα υποσύνολο του HPV(+) OPSCC μοιάζει με τον πιο επιθετικό καρκίνο HPV(-). Σε ορισμένα κερατινοποιητικά OPSCC, δεν παρατηρείται πραγματικός σχηματισμός κερατίνης, αλλά μόνο ένα πυκνό στρώμα κυτταροπλασματικής ηωσινοφιλίας που προσδίδεται από κερατινικά ενδιάμεσα νημάτια (440).

Characteristics	Nonkeratinizing (NK)	Nonkeratinizing with maturation (NKM)	Keratinizing (K)
Prevalence among both HPV+ and HPV(−) OPSCC	47–52.4% of all OPSCC.	11.3–23% of all OPSCC.	12–26.2% of all OPSCC.
HPV/p16 profile	70–100% are p16+ and/or HPV+	20–85% are p16+ and/or HPV+	20–35% are p16+ and/or HPV+
Prognosis/ tumor aggressivness	Best survival of the three subtypes.	Better survival than K, but worse than NK.	Worst survival of the three subtypes.
Arrangment of tumor cells	Tumor cells are arranged haphazardly in large nests with distinct and smooth borders.	Mostly nonkeratinizing except for >10% of tumor area that shows mature squamous differentiation (i.e polygonal cells with mature, eosinophilic cytopasm, distinct cell borders, intracellular bridges and keration pearls). Squamous differentiation is located aberrantly at the periphery of the nests with artificial clefting.	Very large nests that are more irregular, haphazard, and angular than NK.
Shape of tumor cells	Immature basal-like appearance with indistinct cell border.		Usually more oval or spindle than round, with prominent cell border.
Degree of keratinization	Absence of keratinization.		Keratin formation is common. Dense cytoplasmic eosinophilia due to keratin intermediate filaments.
Nuclear features	Hyperchromatic. Oval to spindle in shape and devoid of nucleoli.		N.A
Cytoplasmic features	Loss of cytoplasmic border, syncytial cytoplasm. Small to modest amount of eosinophilic cytoplasm.		Abundant eosinophilic cytoplasm.
Nuclear:cytoplasmic (N/C) ratio	High N/C ratio.		N.A
Appearance of mitoses, apoptosis and necrosis	Excess mitiotic and apoptotic activity. Comdeo necrosis is typically observed.		N.A
Anaplasa and multinucleation	Lowest of three subtypes. Usually only focal distribution.		Highest of three. Diffuse distribution.
Stomal content	Very little desmoplasia.		Prominent stromal desmoplasia.

Πίνακας 29. Χαρακτηριστικά των κύριων μορφολογικών υπότυπων του HPV(+) OPSCC. (πηγή: doi: 10.1038/s41388-023-02819-y)

Μαζί, αυτοί οι τρεις υπότυποι αποτελούν το ~90% του OPSCC, ενώ το άλλο 10% είναι σπάνιες παραλλαγές όπως βασικοειδείς, αδιαφοροποίητοι και θηλώδεις καρκινώματα (440,441). Δεδομένου ότι τα περισσότερα μη κερατινοποιητικά OPSCC είναι HPV(+), αυτό σχετίζεται με ευνοϊκή επιβίωση (442,577,578). Ωστόσο, σε μια ομάδα 208 ασθενών με p16(+), ο μη κερατινοποιητικός φαινότυπος απέδωσε καλύτερη επιβίωση μόνο στο p16(-) αλλά όχι στο p16(+) OPSCC. Εντός του υποπληθυσμού p16(+), η κερατινοποίηση ήταν προγνωστική μόνο στους καπνιστές και όχι στους μη καπνιστές (578). Αυτό υποδηλώνει ότι ο μορφολογικός υπότυπος από μόνος του δεν αποτελεί επαρκή προγνωστικό παράγοντα για το p16(+) OPSCC.

Ενώ το OPSCC μπορεί να ομαδοποιηθεί σε διακριτούς μορφολογικούς υποτύπους, είναι σημαντικό να συζητηθούν συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά που παρέχουν ουσιαστικές προγνωστικές πληροφορίες.
Ένα τέτοιο χαρακτηριστικό είναι ο πυρηνικός πλειομορφισμός, όπως η αναπλασία και η πολυπυρήνωση (Anaplasia and Multinucleation-A/M). Η αναπλασία είναι η παρουσία τριών ή περισσότερων κυττάρων με πυρήνες που έχουν διάμετρο ≥5 πυρήνων λεμφοκυττάρων, ενώ η πολυπυρήνωση συμβαίνει όταν κάθε καρκινικό κύτταρο έχει ≥3 πυρήνες. Η A/M αυξάνονται από μη κερατινοποιητικούς σε NKM σε κερατινοποιητικούς υποτύπους. Η κατανομή της A/M διαφέρει επίσης, με το μη κερατινοποιητικό OPSCC να παρουσιάζει εστιακή κατανομή, ενώ οι άλλοι υπότυποι πιθανότατα παρουσιάζουν πιο διάχυτη κατανομή. Η A/M συσχετίστηκε σημαντικά με χειρότερη επιβίωση ειδική για τη νόσο ανεξάρτητα από την κατάσταση της πρωτεΐνης p16 (577). Αυτό επιβεβαιώθηκε σε πολλαπλές μελέτες ανεξάρτητα από το αν χρησιμοποιήθηκε αξιολόγηση παθολόγων ή ηλεκτρονική βαθμολόγηση (579,580). Καθώς η A/M αντανακλά γονιδιωματική αστάθεια, πιθανότατα αναδεικνύει ένα υποσύνολο γενετικά πολύπλοκου OPSCC. Ωστόσο, η προγνωστική αξία της A/M σε HPV(+) OPSCC έχει αμφισβητηθεί από άλλες μελέτες (581), όπου η A/M δεν ήταν προγνωστική για επιβίωση ή υποτροπή. Επομένως, η A/M μπορεί να μην επαρκεί για την πρόβλεψη της πρόγνωσης του HPV(+) OPSCC.

Με την άνοδο της τεχνητής νοημοσύνης, οι ερευνητές χρησιμοποιούν προσεγγίσεις μηχανικής μάθησης για να χαρακτηρίσουν ιστοπαθολογικές μεταβλητές σε HPV(+) OPSCC (579,582). Σε μια μελέτη, ασθενείς με χειρότερη πρόγνωση κατέδειξε μεγαλύτερες δια- και ενδο-ογκικές διακυμάνσεις στις πυρηνικές μορφολογικές παραμέτρους, όπως η πυρηνική υφή, η κοκκιώδης πυκνότητα και η κυτταρομορφολογία (582). Η μοριακή και βιολογική βάση πίσω από αυτά τα αποκλίνοντα χαρακτηριστικά,

τόσο εντός όσο και μεταξύ των όγκων, παραμένει ασαφής. Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ μοριακών και μορφολογικών φαινοτύπων θα βοηθήσει να κατανοήσουμε πώς οι μορφολογικές διακυμάνσεις υποδεικνύουν διακριτές βιολογικές οδούς που μπορεί να επηρεάσουν τις επιλογές θεραπείας για υποσύνολα HPV(+) OPSCC.

3.1.14.4 Μοριακή ετερογένεια του σχετικού με HPV OPSCC

Η ετερογένεια στα κλινικά και μορφολογικά προφίλ υποδηλώνει εγγενή ετερογένεια που θα μπορούσε να οριοθετηθεί με μοριακό προφίλ. Αναλύοντας την γονιδιακή έκφραση από βασικές μελέτες μοριακού χαρακτηρισμού για HPV(+) HNSCC (583-585), οι Qin et al. (586) σημείωσαν ουσιαστική συμφωνία και προέκυψαν τρεις κύριους μοριακούς υποτύπους του HPV(+) HNSCC. Ο πρώτος υπότυπος είναι πλούσιος σε ανοσοκύτταρα και συσχετίζεται με χαμηλή συχνότητα ενσωμάτωσης του HPV και υψηλή μεσεγχυματική διαφοροποίηση, ο δεύτερος είναι υψηλά κερατινοποιημένος και βασαλοειδές με υψηλή περιεκτικότητα σε στρώμα και μεταβολικές υπογραφές, και ο τρίτος είναι ένας υψηλά κερατινοποιημένος υπότυπος με χαμηλή περιεκτικότητα σε στρώμα και κατασταλμένες ανοσοαποκρίσεις. Συνολικά, οι μελέτες μοριακής ταξινόμησης αποκάλυψαν μεταβλητές που σχετίζονται με την πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης του ιογενούς μεταγράφου και των αλλοιώσεων του γονιδιώματος του ξενιστή. Είναι σημαντικό ότι μια υποομάδα HPV(+) OPSCC επιδεικνύει επιθετικά κλινικά χαρακτηριστικά και μοριακά προφίλ παρόμοια με τα αντίστοιχα HPV(-) καρκινώματα, συμπεριλαμβανομένων κακών κλινικών αποτελεσμάτων και αντίστασης στη θεραπεία.

Ενώ οι υπότυποι HPV(+) OPSCC που αναφέρθηκαν παραπάνω αντανακλούν ετερογένεια σε επίπεδο μεταξύ ασθενών, οι μελέτες αλληλούχισης μεμονωμένων κυττάρων αποκάλυψαν επίσης τεράστια ενδοογκική ετερογένεια εντός του ίδιου ασθενούς (587,588). Η ενδοογκική ετερογένεια είναι το φαινόμενο όπου συνυπάρχουν διαφορετικοί κυτταρικοί πληθυσμοί στον ίδιο όγκο. Σε καρκινικά κύτταρα HPV(+) OPSCC, αναφέρθηκαν διακυμάνσεις στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες, την ενεργοποίηση της οδού και την έκφραση του μεταγραφήματος του ιικού γονιδίου HPV μεταξύ και εντός των όγκων με σημαντικές προγνωστικές επιπτώσεις (587). Επιπλέον, ο HPV(+) OPSCC έδειξε επίσης διαφορετική ενδοογκική φλεγμονή και πλαστικότητα ελαστικής διαφοροποίησης των ινοβλαστών (588).

Ενσωμάτωση HPV και εξωχρωμοσωμικό DNA

Δεδομένου ότι ο HPV είναι ένας αιτιολογικός παράγοντας για πολλά OPSCCs, οι παραλλαγές στη βιολογία του HPV πιθανότατα επηρεάζουν τις κλινικές αντιδράσεις. Η ενσωμάτωση του HPV στο γονιδίωμα του ξενιστή είναι συχνή στους καρκίνους HPV(+) και θα μπορούσε να υποδηλώνει κακή πρόγνωση (589).

Η αλληλούχιση RNA σε HPV(+) HNSCC, εντόπισε δύο μοριακούς υποτύπους, KRT και IMU. Το KRT έχει αυξημένη υπογραφή κερατινοποίησης, ενώ το IMU έχει ισχυρότερη ανοσολογική απόκριση και μεσεγχυματική υπογραφή (585). Σημαντικό είναι ότι τα KRT OPSCCs είναι πιο επιθετικά από το IMU και έχουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ενσωμάτωσης HPV. Το HNSCC θετικό στην ενσωμάτωση HPV είχε δυσμενή επιβίωση παρόμοια με τον καρκίνο HPV(-) (590). Επιπλέον, η ενσωμάτωση HPV στο HNSCC προβλέπει επιθετικούς κλινικούς φαινοτύπους όπως μεγάλο μέγεθος όγκου και περινευρική διήθηση (591).

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ενσωμάτωση του HPV στο OPSCC είναι ένα «μη τυχαίο γεγονός», προτιμώντας γονιδιωματικές περιοχές που φιλοξενούν «δομικές και αριθμητικές παραλλαγές αντιγράφων». Αυτό οδηγεί σε δυσρυθμισμένη «έκφραση γονιδίων ξενιστή κοντά στη θέση ενσωμάτωσης» (35, 100, 101*,102*). Πολλά δυσρυθμισμένα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των PD-L1, SOX2, TP63, FGFR3 και MYC, εμπλέκονται σε διεργασίες που σχετίζονται με την εξέλιξη του καρκίνου, όπως η λειτουργία των ανοσοκυττάρων, η επιθηλιακή διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός (35, 36, 100, 101*, 102*). Είναι πιθανό ότι «η θέση ενσωμάτωσης καθορίζει την εξέλιξη του OPSCC και την ανταπόκριση στη θεραπεία». Για παράδειγμα, οι Walline et al. (592) έδειξαν ότι το OPSCC που ανταποκρίνεται στη θεραπεία είχε ενσωμάτωση HPV κυρίως σε «περιοχές διαγονιδιακών χρωμοσωμάτων». Αντίθετα, τα υποτροπιάζοντα OPSCC ήταν πιο πιθανό να φιλοξενούν ενσωμάτωση σε γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο (103*). Η ενσωμάτωση HPV σε ολόκληρο το γονιδίωμα οδηγεί σε διάχυτη αστάθεια που μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιθετικότητα του OPSCC (35, 37, 100, 101*, 105*). Η αστάθεια ενθαρρύνει τις δομικές και αντιγραφικές μεταβολές του ξενιστή μέσω γονιδιωματικής ενίσχυσης, διαγραφής, δομικής αναδιάταξης, ανασυνδυασμού, χρωμοσωμικών μετατοπίσεων και αναστροφής (35, 37, 100, 101*, 105*).

Το εξωχρωμοσωμικό DNA (ecDNA) αναδεικνύεται ως κρίσιμος παράγοντας των ανθρώπινων καρκίνων και θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί ορισμένα γονίδια έχουν υψηλά

ποσοστά ενίσχυσης (106*). Εν συντομία, το ecDNA είναι ένα κυκλικό DNA που υπάρχει εκτός των χρωμοσωμάτων. Η κυκλική του δομή και η έλλειψη κεντρομερών επιτρέπει στο ecDNA να είναι πιο προσβάσιμο για μεταγραφή και προάγει τον άνισο διαχωρισμό σε θυγατρικά κύτταρα, με τη σειρά του οδηγώντας την μεταγραφή των ογκογονιδίων, ενώ παράλληλα ενισχύει την ενδοογκική ετερογένεια (107*). Επομένως, το ecDNA είναι μια άλλη πιθανή σύνδεση μεταξύ της ενσωμάτωσης του HPV και της εξέλιξης του OPSCC.

Συνοψίζοντας, η ενσωμάτωση του HPV είναι πιθανή να προάγει την εξέλιξη του OPSCC μέσω τριών παραγόντων: (i) δυσλειτουργία ογκογονιδίων ή γονιδίων καταστολής όγκων που είναι σημαντικά για την καρκινογένεση, (ii) αλλαγές σε ολόκληρο το γονιδίωμα σε διακριτούς υποκλώνους καρκίνου για την προαγωγή της ενδοογκικής ετερογένειας και (iii) ecDNA που προάγει την ενίσχυση και την ετερογένεια των ογκογονιδίων.

Συνολικά, το ανοσοποιητικό περιβάλλον ρυθμίζει σαφώς την εξέλιξη του HPV(+) OPSCC. Ωστόσο, το εάν και πώς κάθε ανοσολογικό συστατικό ρυθμίζει την ανάπτυξη όγκων που προκαλούνται από τον HPV στο στοματοφάρυγγα απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Συνοπτικά, η ετερογένεια σε διεργασίες όπως η ανοσολογική ενεργοποίηση και η υποξία αντανακλά τη βιολογία του HPV(+) OPSCC. Οι διακυμάνσεις στις βιολογικές διεργασίες παρέχουν πολύτιμες ενδείξεις για βιοδείκτες που μπορούν να βελτιώσουν την επιλογή για κλινικές δοκιμές απο-εντατικοποίησης. Σε μια δοκιμή Φάσης II, ασθενείς που ανταποκρίθηκαν καλά σε αποεντατικοποιημένα 30 Gy σε σύγκριση με τα αρχικά 70 Gy δεν είχαν είτε καθόλου υποξία πριν από τη θεραπεία είτε υπέρβαση της υποξίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (148*). Ταυτόχρονα, οι Zeng et al., (593) πρότειναν μια ταξινόμηση όπου οι ασθενείς με πλούσιο ανοσοποιητικό σύστημα που ταξινομήθηκαν με έναν ανοσολογικό ταξινομητή τριών γονιδίων είχαν εξαιρετικά αποτελέσματα επιβίωσης και ήταν πιο πιθανό να παραμείνουν απαλλαγμένοι από νόσο ακόμη και μετά τη λήψη αποκλιμακωμένης RT (30 Gy) (153*). Άλλες μελέτες εντόπισαν ταχείες μεταβολές στη σύνθεση των ανοσοκυττάρων και στα μεταγραφώματα κατά τη διάρκεια του πρώιμου σταδίου θεραπείας (169*, 170*), υποδηλώνοντας ότι οι μοριακοί δείκτες μπορούν να προβλέψουν την απόκριση στη μέση της θεραπείας για να βοηθήσουν στην ακριβή προσαρμοστική επιλογή θεραπείας. Οι ανοσοποιητικοί βιοδείκτες έχουν τη δυνατότητα να προβλέψουν επίσης τις αποκρίσεις στις ανοσοθεραπείες. Προς το παρόν, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η υψηλή έκφραση PD-L1 συσχετίζεται με βελτιωμένη απόκριση στον αναστολέα PD-L1/PD-1 σε υποτροπιάζοντες και μεταστατικούς ασθενείς (568). Σε τοπικά προχωρημένους ασθενείς, το κλινικό όφελος για τον αναστολέα PD-

L1/PD-1 είναι αβέβαιο λόγω της υψηλής μεταβλητότητας στην απόκριση μεταξύ των ατόμων με υψηλή έκφραση PD-L1 (569). Τα εμβόλια HPV E6/E7 και η θεραπεία με T-κύτταρα είναι «αναδυόμενες ανοσοθεραπευτικές ουσίες κατά του HPV(+) OPSCC». Επομένως, «δεν έχουν ανακαλυφθεί βιοδείκτες που προβλέπουν την ανταπόκριση σε αυτές τις θεραπείες». Παρ'όλα αυτά, η επιλογή ασθενών με HPV(+) OPSCC «κατάλληλων για ανοσοθεραπεία παραμένει ύψιστη προτεραιότητα.

3.1.14.5 Γονιδιωματικές και επιγονιδιωματικές αλλοιώσεις

Διάφορες γονιδιωματικές και επιγονιδιωματικές αλλοιώσεις έχουν εντοπιστεί μεταξύ των υπότυπων HPV(+). Η ενίσχυση E2F3 είναι υψηλότερη στους κλασικούς από ό,τι στους φλεγμονώδεις/μεσεγχυματικούς υποτύπους, και σε συνδυασμό με την υπερέκφραση γονιδίων κυτταρικού κύκλου, συμπεριλαμβανομένων των MCM2, MCM10, CDKN2A, E2F2 και RPA2 (584). Zhang et al. (2016), παρατήρησαν ότι η KRT έχει αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων που ενεργοποιούν το PIK3CA, καθώς και ενισχύσεις στο chr3q. Η IMU παρουσίασε συχνή απώλεια αριθμού αντιγράφων στο chr16q, η οποία απουσίαζε στα δείγματα HPV-KRT και HPV(-) (585). Οι Lee et al. (2018) παρατήρησαν διαφορικές μεταλλάξεις PIK3CA και NOTCH μεταξύ υπότυπων (171*).

Το PIK3CA είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο. ~20–30% των HPV(+) OPSCC φέρουν αυτή τη μετάλλαξη (11, 117*, 172*). Μεταλλάξεις των συστατικών της PI3K έχουν συσχετιστεί με την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία στο HPV(+) OPSCC (173*). Οι ασθενείς με μεταλλαγμένο και όχι άγριου τύπου PIK3CA είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν υποτροπή τρία χρόνια μετά την ολοκλήρωση της από-εντατικοποιημένης CRT (174*). Συνεπώς, οι ασθενείς με άγριου τύπου PIK3CA θα ήταν καλύτεροι υποψήφιοι για αποκλιμακούμενη θεραπεία σε πρωτοπαθή HPV(+) OPSCC.

Οι ομάδες HNSCC σύμφωνα με τον Άτλαντα του Γονιδιώματος του Καρκίνου (The Cancer Genome Atlas-TCGA) ταξινομήθηκαν σε διαφορετικές υποομάδες με βάση το προφίλ μεθυλίωσης του DNA (583). Η υποομάδα που είναι υπομεθυλιωμένη σχετίζεται με υψηλότερες μη-συνώνυμες μεταλλάξεις, μειωμένη υπογραφή EMT και ανώτερη συνολική επιβίωση. Σε μια άλλη μελέτη σε μια ομάδα TCGA HNSCC, οι όγκοι με ενσωμάτωση HPV είχαν παρόμοια πρότυπα μεθυλίωσης όπως ο HPV(-) HNSCC και οι φυσιολογικοί ιστοί, ενώ ο HNSCC με επισωμικό HPV (αρνητική ενσωμάτωση) είχε διαφορετικά προφίλ μεθυλίωσης από τις άλλες τρεις ομάδες. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την πρόταση

ότι ο ενσωματωμένος σε HPV HNSCC έχει διακριτούς καρκινογόνους μηχανισμούς από εκείνους με επισωμικό HPV (594). Είναι επίσης ενδιαφέρον να διερευνηθεί εάν τα πρότυπα μεθυλίωσης διαφέρουν με βάση τους μοριακούς υποτύπους HPV(+).

3.1.15 Πρόγνωση

Το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (Squamous Cell Carcinoma-SCC), η συχνότερη μορφή OCC και OPC (>90% των περιπτώσεων), αποτελεί μια εξαιρετικά επιθετική μορφή κακοήθους νόσου, της οποίας η 5-ετής συνολική επιβίωση παραμένει σχετικά χαμηλή (54.6%) (595), παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στη συνδυαστική -χειρουργική, ακτινοθεραπευτική και χημειοθεραπευτική- θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών αυτών αποτελεί η τοπική και περιοχική υποτροπή της νόσου. Περίπου 1:3 ασθενείς θα εμφανίσει υποτροπή (596,597).

Οι ισχυρότεροι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την τελική έκβαση της νόσου είναι το κλινικό στάδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης και η παρουσία περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (595-597). Η πρόγνωση για τη νόσο σε πρώιμο στάδιο είναι σχετικά καλή, αλλά το 40 έως 60% των ασθενών έχουν νόσο σε προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση (598). Εάν ο καρκίνος διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα, ο κίνδυνος μικρομεταστατικής εξάπλωσης της νόσου και η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία μειώνεται. Επιπλέον, οι ασθενείς με OSCC και OPSCC σε προχωρημένο στάδιο έχουν σημαντικά χειρότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για νόσο σε πρώιμο στάδιο (599). Το προσδόκιμο επιβίωσης μειώνεται κατά 50% όταν ανευρίσκεται μόνο ένας διηθημένος τραχηλικός λεμφαδένας και κατά 75% επί ανεύρεσης εξωλεμφαδενικής διασποράς (600).

Οι σχετιζόμενοι με HPV OSCC και OPSCC έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ίδιου σταδίου αρνητικούς για HPV όγκους στις περισσότερες μελέτες (309,314,601,602). Η θετικότητα για HPV παρέχει μείωση 60-80% του κινδύνου θανάτου από καρκίνο σε σχέση με τους παρόμοια θεραπευμένους αρνητικούς για HPV όγκους. Η διακύμανση του ποσοστού αυτού αλλά και η μη καλύτερη πρόγνωση που καταγράφεται σε μερικές μελέτες αποδίδονται στη μοριακή ετερογένεια της θετικής για HPV ομάδας. Η ευνοϊκή έκβαση των OSCCs και OPSCCs που οφείλονται στον HPV οφείλεται στην απουσία καρκινωμάτωσης πεδίου και στην αυξημένη ακτινοευαισθησία τους. Επιπρόσθετα, τα καρκινώματα που οφείλονται στον HPV φέρουν τον άγριο τύπο του γονιδίου p53 και ο

αποπτωτικός τους μηχανισμός μετά την έκθεση στην RT είναι ακέραιος. Η έκφραση της πρωτεΐνης p16 που προσδιορίζεται με ανοσοϊστοχημεία, είναι ενδιάμεσος δείκτης μεταγραφικής δραστηριότητας του HPV σε αυτούς τους καρκίνους.

Η χειρουργική επέμβαση παραμένει η πιο σημαντική θεραπευτική μέθοδος που επηρεάζει την πρόγνωση των OCCs και OPCs. Οι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση σχετίζονται με την πρωτοπαθή RT, συννοσηρότητες που θα εμπόδιζαν τη χειρουργική επέμβαση, την εμφάνιση μη χειρουργήσιμης/ανίατης νόσου ή την προτίμηση του ασθενούς.

Οι ηλικιωμένοι είναι σημαντικά λιγότερο πιθανό να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή, παρά την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των OSCC και OPSCC σε αυτήν την ομάδα. Οι λόγοι για αυτό μπορεί να σχετίζονται με την παρουσία συννοσηροτήτων που θα απέκλειαν τη χειρουργική επέμβαση, την άρνηση θεραπείας ή τη θεραπεία σε κέντρα που είναι λιγότερο πιθανό να συστήσουν χειρουργική επέμβαση λόγω ηλικίας, οδηγώντας σε έναν «υποθεραπευμένο ηλικιωμένο πληθυσμό» (603).

Η μη χειρουργική θεραπεία, το προχωρημένο στάδιο και η ηλικία > 60 ετών κατά τη διάγνωση, είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένοι με τον κίνδυνο θανάτου. Ωστόσο, αυτοί οι παράγοντες ποικίλλουν ανάλογα με την υποεντόπιση του όγκου.

3.1.15.1 Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

Οι κλινικές παράμετροι όπως το προχωρημένο στάδιο νόσου, η διήθηση των επιχώριων τραχηλικών λεμφαδένων και κυρίως η ύπαρξη ιστολογικά επιβεβαιωμένης εξωλεμφαδενικής διασποράς των καρκινικών κυττάρων αποτελούν τους πιο σημαντικούς ανεξάρτητους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες για τον OSCC και OPSCC (604). Έως και το 75% των επιχώριων λεμφαδένων με μέγεθος >3 εκ. (N2/3) εμφανίζει εξωλεμφαδενική διασπορά. Ασθενείς με κλινικά αρνητικό για μεταστάσεις τράχηλο (cN0), εμφανίζουν μικροσκοπικά διηθημένους λεμφαδένες μετά από εκλεκτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε ποσοστό περίπου 20-45%. Το 19-49% των ασθενών αυτών θα βρεθεί να έχει και εξωλεμφαδενική διασπορά (604,605). Οι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη εξωλεμφαδενική διασπορά, θεωρείται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής και εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων και έχουν υψηλή ένδειξη για συμπληρωματική μετεγχειρητική συνδυασμένη RT ή/και CHT (465,606,607).

Στα κλινικά σημεία τοπικά προχωρημένης νόσου, που αποτελούν κοινά αποδεκτούς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, ανήκουν ο τρισμός (που υποδηλώνει διήθηση των μασητήριων μυών - έσω πτερυγοειδής, έξω πτερυγοειδής, κροταφίτης, μασητήρας), η μειωμένη κινητικότητα (καθήλωση) της γλώσσας (που υποδηλώνει διήθηση των ετεροχθόνων μυών της γλώσσας ή του υπογλώσσιου νεύρου) και η προσβολή του δέρματος μέσω του υποδόριου λεμφικού δικτύου (δερματικά οζίδια) (608).

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία Παθολογικής Ανατομικής (609,610) και το Βασιλικό Κολλέγιο των Παθολογοανατόμων στο Ηνωμένο Βασίλειο, μεταξύ των δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, συγκαταλέγονται και διάφορα ιστοπαθολογικά ογκολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, όπως το βάθος διήθησης, η περινευρική διήθηση, η λεμφαγγειακή διασπορά, τα θετικά όρια χειρουργικής εκτομής και η εξωλεμφαδενική διασπορά, τα οποία πρέπει να καταγράφονται λεπτομερώς στην τελική ιστοπαθολογική έκθεση, καθώς παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόφαση για την ανάγκη ή μη υποβολής του ασθενούς σε συμπληρωματική μετεγχειρητική θεραπεία.

Η περινευρική διήθηση (Perineural Invasion-PNI) είναι ένας κοινά αποδεκτός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, συχνά σχετιζόμενος με επιθετική συμπεριφορά του όγκου, τοπική υποτροπή της νόσου και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (448,611-614). Αποτελεί μια ξεχωριστή οδό διασποράς των καρκινικών κυττάρων, διαμέσου και κατά μήκος των διηθημένων νευρικών δεσμίδων, η οποία μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη λεμφαδενικής ή αγγειακής διασποράς. Τα OSCC και OPSCC ανήκουν στην κατηγορία των νευροτροπικών κακοήθων όγκων, με τη συχνότητα ανεύρεσης ιστολογικά επιβεβαιωμένης περινευρικής διήθησης να ξεπερνά το 30% των περιπτώσεων (615).

Το βάθος διήθησης είναι ένας ακόμα χαρακτηριστικός δυσμενής παράγοντας για τους καρκίνους αυτούς, ο οποίος συνδέεται στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο λεμφαδενικής διασποράς του όγκου και μειωμένης μακροπρόθεσμα ελεύθερης νόσου επιβίωσης των ασθενών (608,616,617). Η ακριβής μέτρηση του βάθους της διήθησης απαιτεί λεπτές, διαδοχικές ιστολογικές τομές από 0,3-0,4 εκ. Η σχέση μεταξύ βάθους διήθησης και αυξημένου κινδύνου υποκλινικών τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων έχει ευρέως μελετηθεί και καθιερωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (616,618,619). Οι Ord et al. αναλύοντας τα αποτελέσματα ασθενών με OSCC και OPSCC, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά στο Πανεπιστήμιο του Μέρυλαντ των Η.Π.Α., βρήκαν ότι cN0 ασθενείς με βάθος διήθησης >=0,3 εκ. έχουν στατιστικά σημαντικότερο κίνδυνο κακοήθους λεμφαδενικής διασποράς και θα πρέπει να υποβάλλονται σε εκλεκτικό

λεμφαδενικό καθαρισμό (618). Το Αμερικάνικο Κολλέγιο των Χειρουργών αναγνωρίζοντας τον σημαντικό ρόλο του βάθους διήθησης στη πρόγνωση και τη διαχείριση των ασθενών με OCC, το συμπεριέλαβε στην πρόσφατα αναθεωρημένη σταδιοποίηση (American Joint Committee on Cancer/ International Union Against Cancer AJCC/ IUAC TNM Staging Classification for the Lip and Oral Cavity - 8th ed., 2017) :

T2 : όγκος με βάθος διήθησης >0,5 εκ.

T3 : όγκος με βάθος διήθησης >10 μμ.

Επίσης, ασθενείς με βάθος διήθησης >0,5 εκ. θεωρούνται γενικά ότι βρίσκονται σε ενδιάμεσο κίνδυνο υπολειμματικής νόσου και θεωρούνται υποψήφιοι για συμπληρωματική μετεγχειρητική RT (453).

Η λεμφαγγειακή διήθηση (Lymphovascular Infiltration - LVIF) είναι ένας ακόμα καθιερωμένος δυσμενής ιστολοπαθολογικός προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με OSCC και OPSCC, στενά συσχετισμένος με υπολειμματική νόσο και μειωμένα ποσοστά ελεύθερης νόσου επιβίωσης (612-614,620,621). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία καρκινικών κυττάρων ή/και νεοπλασματικών εμβόλων εντός του λεμφικού ή αγγειακού ενδοθηλιακού μικροδικτύου στην περιοχή της πρωτοπαθούς βλάβης (609,610).

Τα θετικά χειρουργικά όρια εκτομής της πρωτοπαθούς βλάβης έχουν συσχετιστεί στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και μειωμένα ποσοστά επιβίωσης (622). Ογκολογικώς επαρκή όρια εκτομής για τον OSCC και OPSCC θεωρούνται τα μετά την "μονιμοποίηση" περιθώρια εκτομής τα οποία είναι ελεύθερα νόσου για τουλάχιστον 0,5 εκ. (αρνητικά ή ελεύθερα όρια εκτομής). Απόσταση <0,5 εκ. από τον κύριο όγκο θεωρείται επισφαλής και αντιμετωπίζεται με τακτικό επανέλεγχο των ασθενών ή και συμπληρωματική RT, εάν υπάρχουν ταυτόχρονα και άλλοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (465,623,624). Θετικά ή διηθημένα χαρακτηρίζονται τα όρια εκτομής τα οποία απέχουν <1 μμ από τον όγκο ή εμπλέκονται από διηθητικό καρκίνωμα, καρκίνωμα in situ ή βαρεία μορφή δυσπλασίας (623,624). Αυτοί οι ασθενείς θεωρείται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο τοπικοπεριοχικής υποτροπής της νόσου και θα πρέπει να υποβάλλονται σε συμπληρωματική σύγχρονη CHRT (606,607).

Πληθώρα μελετών έχουν αποδείξει τη συσχέτιση διαφόρων δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών, κλινικών και ιστοπαθολογικών παραγόντων με τη δυσμενή πρόγνωση, με χαμηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Οι Gourin και Podolsky, το 2006, απέδειξαν ότι η μαύρη φυλή/χρώμα δέρματος, το προχωρημένο στάδιο TNM, 2-3 συννοσηρότητες, η μη χειρουργήσιμη νόσος και η υποεντόπιση όγκου συσχετίστηκαν με χαμηλότερη συνολική επιβίωση (625).

Σε μια μελέτη του καρκίνου του στόματος και του στοματοφάρυγγα σε 22.162 ασθενείς που εντοπίστηκαν στη βάση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) των ΗΠΑ, οι Osazuwa-Peters et al. ανέφεραν ότι η μαύρη φυλή/χρώμα δέρματος, το ανδρικό φύλο, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η διαβίωση χωρίς σύντροφο, η νόσος σε προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση και η μη χειρουργική θεραπεία συσχετίστηκαν με τα χαμηλότερα συνολικά ποσοστά επιβίωσης. Στη μελέτη τους, η υποεντόπιση του όγκου συσχετίστηκε επίσης με την επιβίωση (626).

Οι Van Dijk et al., το 2016, εντόπισαν 13.108 ασθενείς που διαγνώστηκαν με OSCC στην Ολλανδία και διαπίστωσαν ότι το ανδρικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, το προχωρημένο στάδιο της νόσου, η μη χειρουργική θεραπεία και η καθυστερημένη θεραπεία συσχετίστηκαν σημαντικά με κακή πενταετή συνολική επιβίωση (627).

Σε μια αναδρομική μελέτη 2.738 ασθενών που έλαβαν θεραπεία μεταξύ 1990 και 2011 σε επτά διεθνή κέντρα καρκίνου, οι Amit et al. ανέφεραν ότι η χειρουργική επέμβαση μετά το 2000, τα αρνητικά όρια όγκου, η επικουρική θεραπεία και η νόσος σε πρώιμο στάδιο ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες καλύτερης συνολικής πενταετούς επιβίωσης (628).

Σε μια αναδρομική μελέτη που εντόπισε 909 ασθενείς με SCC της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα που έλαβαν θεραπεία στο Κέντρο Καρκίνου M.D. Anderson, οι Moore et al. ανέφεραν ότι ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω, Αφροαμερικανοί και όσοι έλαβαν μη χειρουργική θεραπεία είχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου (629).

Σε μια μελέτη που περιέγραψε τη συχνότητα εμφάνισης και τους καθοριστικούς παράγοντες επιβίωσης 1.489 ασθενών με SCC της σκληρής υπερώας χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων SEER, οι Alonso et al. Διαπίστωσαν ότι η προχωρημένη ηλικία, η μη χειρουργική θεραπεία, η RT, το στάδιο και ο βαθμός του όγκου συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με χειρότερη συνολική επιβίωση (630).

Σε μια μελέτη που εξέτασε την επιβίωση 62 ασθενών με καρκίνο της γλώσσας στην Ινδονησία, οι Sutandyo et al. ανέφεραν ότι οι όγκοι σταδίου T3/T4 συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τους όγκους T1/T2 (631).

3.1.15.2 Μηχανισμοί βελτιωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών με HPV(+) OPC όπως η μικρότερη ηλικία, η μειωμένη έκθεση σε καπνό και οι λιγότερες συννοσηρότητες μπορεί να συμβάλλουν σε ένα ποσοστό 9-25% στην καλή πρόγνωσή τους. Οι διαφορές όμως που παρατηρούνται στη συνολική επιβίωση και στην επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, μεταξύ HPV(+) και

HPV(-) όγκων, οφείλονται κατά κύριο λόγο στην HPV κατάσταση των OPCs (309,314). Η βελτιωμένη ανταπόκριση των HPV(+) OPCs στην αντινεοπλασματική θεραπεία, παρόλο που διαγιγνώσκονται με προχωρημένη νόσο (318), αποδεικνύει τη βασική διαφορά που υπάρχει στη βιολογική συμπεριφορά μεταξύ των όγκων που σχετίζονται με την HPV λοίμωξη και αυτών που δεν σχετίζονται. Έτσι, η βελτίωση της επιβίωσης είναι δύο με τρεις φορές μεγαλύτερη στα HPV(+) σε σχέση με τα HPV(-) OPCs (319).
Οι ασθενείς με HPV(+) όγκους εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στην RT, Εισαγωγική CHT και CHRT. Συνεπώς, η HPV θετικότητα έχει αναγνωρισθεί ως ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τα OPSCCs (321).

3.1.15.2.1 HPV-επαγόμενη καρκινογένεση και γενετικές μεταβολές

Τα μονοπάτια μετασχηματισμού από τη λοίμωξη στην HPV-επαγόμενη ογκογένεση περιλαμβάνουν την έκφραση των ιικών ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 που προκαλούν την αποδόμηση της p53 και της pRb αντίστοιχα (632). Η HPV-επαγόμενη ογκογένεση ιδίως στην περιοχή του στοματοφάρυγγα, περιλαμβάνει επίσης και μικρότερο αριθμό γενετικών μεταβολών συγκριτικά με την ογκογένεση που δεν σχετίζεται με τον ιό HPV. Συγκεκριμένα, τα HPV(+) OPSCCs είναι λιγότερο πιθανό να έχουν τον μεταλλαγμένο τύπο της p53, χρωμοσωμικές μεταβολές των περιοχών 3p, 9p, 17p και υψηλή έκφραση του EGFR (633). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 που στα HPV(-) καρκινώματα βρίσκονται σε ποσοστό 78%, δεν παρατηρούνται στους HPV(+) όγκους. Τα παραπάνω ευρήματα αποδεικνύουν ότι η HPV-επαγόμενη ογκογένεση προκαλεί μικρότερου βαθμού απορρύθμιση των κυττάρων, γεγονός που συνδράμει στην καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία λόγω ευκολότερης οδού αποκατάστασης των ρυθμιστικών φυσιολογικών μηχανισμών (634). Συμπερασματικά, τα HPV(+) καρκινώματα έχουν διαφορετικό γενετικό προφίλ σε σχέση με τα HPV(-) καρκινώματα του στοματοφάρυγγα (635).

Σε αντίθεση με τον στοματοφάρυγγα, η HPV λοίμωξη της στοματικής κοιλότητας εκκαθαρίζεται συχνά και δεν οδηγεί αναπόφευκτα σε ογκογένεση. Επίσης, η ανίχνευση του DNA του ιού στον καρκινικό ιστό δεν συνηγορεί απαραίτητα υπερ της εμπλοκής της ιικής λοίμωξης στην ανάπτυξη του όγκου (636). Η καλύτερη πρόγνωση και απόκριση στις προτεινόμενες θεραπείες (637-639), σε ασθενείς με θετικούς HPV όγκους στοματικής κοιλότητας, μπορεί να σχετίζεται με λόγους που δεν έχουν σχέση με τη βιολογία του ιού όπως η μικρότερη ηλικία (δηλαδή καλύτερη γενική υγεία) και η αποχή από επιβαρυντικές

για τον οργανισμό συνήθειες όπως κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ. Στους HPV(+) όγκους δεν ανιχνεύονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες (μετατόπιση, ανευπλοειδία, ελλείψεις) όπως στα καρκινώματα του στόματος που προκαλούνται από το κάπνισμα ή την χρόνια κατανάλωση αλκοόλ (637). Η μη κερατινοποιημένη ιστολογία τους βοηθά στην καλύτερη απόκρισή τους στη CHT και την RT (637-639). Επίσης σημαντικό ρόλο παίζει η μη ύπαρξη μεταλλάξεων στο p53 και η διατήρηση του γονιδίου P16INK4a (638-640). Έτσι, το προϊόν του P16INK4a, η πρωτεΐνη p16, οδηγείται σε υπερέκφραση μετά την αδρανοποίηση της pRb από την E7 του ιού, με επακόλουθο την παρεμπόδιση της μετάβασης του κυτταρικού κύκλοι από τη G1 φάση στην S φάση (638-640).

Επιδημιολογικά έχει αποδειχθεί ότι η πενταετής επιβίωση των ασθενών με θετικούς για τον ιό HPV OSCCs είναι σταθερά μεγαλύτερη από τους ασθενείς με HPV(-) όγκους, επιβεβαιώνοντας την άποψη ότι αυτού του είδους τα καρκινώματα ακολουθούν διαφορετικά μονοπάτια καρκινογένεσης (300,637-640). Η χρησιμότητα όμως κλινικά της θετικότητας στον ιό HPV του καρκίνου στοματικής κοιλότητας, ως προγνωστικός παράγοντας ή ως παράγοντας σχεδιασμού θεραπείας, δεν είναι ακόμα εφικτή (300,637,639).

3.1.15.2.2 Ανοσολογική επιτήρηση

Η ανάμειξη της ανοσοεπιτήρησης στην εκκαθάριση της από τον ιό HPV προκαλούμενης νόσου είναι αναμενόμενη. Η εκκαθάριση αυτή των HPV(+) καρκινικών κυττάρων ενισχύεται έπειτα από προσθήκη CHRT και επιδεινώνεται με την ανοσοκαταστολή, πράγμα που έχει αποδειχθεί με διάφορες μελέτες σε μοντέλα ποντικών.
Σε άλλες μελέτες ο ρόλος της ανοσοεπιτήρησης έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με HPV(+) καρκινώματα στους οποίους έχει παρατηρηθεί HPV 16-ειδική Τ κυτταρική ανοσία καθώς και E7-ειδικά κυκλοφορούντα Τ λεμφοκύτταρα πιο συχνά σε σύγκριση με τους ασθενείς με HPV(-) καρκινώματα (641,642). Το ιικό φορτίο της νόσου πιθανώς να σχετίζεται με την πρόγνωση και μια αποτυχημένη ανοσολογική αντίδραση κατά αυτού να αποτελεί αιτία πτωχού κλινικού αποτελέσματος (643).
Η βελτιωμένη πρόγνωση των HPV(+) OPSCCs αποδίδεται στην ανάκτηση της φυσιολογικής λειτουργίας του απορυθμισμένου κυτταρικού κύκλου από τις ογκοπρωτεΐνες E6 και E7, έπειτα από δράση της CHRT.

3.1.15.2.3 Θεραπευτική ανταπόκριση και Αποκλιμάκωση της θεραπείας

Η βελτιωμένη επιβίωση των ασθενών με HPV(+) καρκίνωμα ιδίως του στοματοφάρυγγα έχει διαπιστωθεί και αφορά χειρουργικές και μη χειρουργικές θεραπευτικές μεθόδους (478,602). Η καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, η μακρότερη επιβίωση και ο νεότερος σε ηλικία πληθυσμός των ασθενών με OPSCC, κατέστησαν επιτακτική την ανάγκη επιλογής καταλληλότερης θεραπευτικής μεθόδου ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση μακρόχρονων θεραπευτικών επιπλοκών που έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Με βάση τα παραπάνω προέκυψε η ανάγκη της αποκλιμάκωσης θεραπείας και έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές αποκλιμάκωσης ιδίως για μη καπνιστές ασθενείς με τοπικά προχωρημένο HPV(+) OPSCC (Πίνακας 30).

	Trial	Phase	Regimen
Decreased Total Radiation Dose	Chera et al (2015)	II	Weekly Cisplatin (30 mg/m²) for 6 doses + IMRT (60 Gy in 30 Fx over 6 weeks)
	NRG HN002	II	Weekly Cisplatin (40 mg/m²) + IMRT (60 Gy in 30 Fx over 6 weeks) vs IMRT alone (60 Gy in 30 Fx over 5 weeks)
Cetuximab vs Cisplatin	RTOG 1016	III	Weekly Cetuximab (400 mg/m² load with 250 mg/m² for 7 doses) + RT (70 Gy in 35 Fx over 6 weeks) vs Cisplatin (100 mg/m² for 2 doses on days 1 and 22) + RT (70 Gy in 35 Fx over 6 weeks)
	De-ESCALaTE	III	Weekly Cetuximab (400 mg/m² load with 250 mg/m² for 7 doses) + RT (70 Gy in 35 Fx over 6 weeks) vs Cisplatin (100 mg/m² on days 1, 22, and 43) + RT (70 Gy in 35 Fx over 6 weeks)
	ARTSCAN III	III	Weekly Cetuximab (400 mg/m² load with 250 mg/m² for 7 doses) + RT (70 Gy in 35 Fx over 6 weeks) vs Weekly Cisplatin (40 mg/m²) + RT (70 Gy in 35 Fx over 6 weeks)
Induction Chemotherapy with Reduced Dose Chemoradiation	E1308	II	3 cycles of induction Cisplatin (75 mg/m²) Day 1 + Paclitaxel (90 mg/m²) Day 1, 8, and Cetuximab (400 mg/m² load with 250 mg/m²) weekly every 21 days followed by either high dose or reduced-dose radiation (69 Gy in 33 Fx vs 54 Gy in 27 Fx) depending on response with weekly Cetuximab (250 mg/m²)
	Quarterback	III	3 cycles of induction Cisplatin (100 mg/m²) Day 1 + Docetaxel (75 mg/m²) Day 1, 5-FU (750 mg/m²) Days 1-4 every 21 days followed by either standard dose or reduced-dose radiation (70 Gy in 35 Fx vs 56 Gy in 28 Fx) depending on response with weekly Carboplatin (AUC 1.5)
Immunotherapy	KEYNOTE-012	Ib	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks for 24 months or until progression or unacceptable toxic effects
	JAVELIN Head and Neck 100	III	Lead-in dose with either Avelumab (10 mg/kg) or placebo followed by Avelumab (10 mg/kg) every 2 weeks + Cisplatin (100 mg/m²) every 3 weeks + IMRT (70 Gy in 35 Fx over 7 weeks vs chemoradiotherapy alone.
	NRG-HN004	II	Randomized 2:1 to RT (70 Gy in 35 Fx over 7 weeks) plus either: (arm A) durvalumab (1500 mg) every 4 weeks starting 2 weeks before RT for 7 cycles or (arm B) cetuximab (400 mg/m²) 1 week prior to RT then (250 mg/m²) weekly for 8 cycles
	NRG-HN005 (ongoing)	II/III	Arm I: Cisplatin on days 1 and 22 + IMRT/IGRT (6 Fx per week) over 6 weeks Arm II: Cisplatin on days 1 and 22 + IMRT/IGRT (5 Fx per week) over 6 weeks Arm III: Nivolumab every 2 weeks up to 6 cycles + IMRT/IGRT (6 Fx per week) over 5 weeks

Πίνακας 30. Λίστα διαφόρων δοκιμών που στοχεύουν σε στρατηγικές αποκλιμάκωσης για τον HPV p16+ OPSCC. (πηγή: https://doi.org/10.3390/cancers16152733)

1. Μείωση της Συνολικής Δόσης Ακτινοβολίας

Μία από τις πρώτες δοκιμές που στόχευαν στην αποεντατικοποίηση της συνολικής δόσης RT διεξήχθη από τους Chera et al. (644). Σε αυτή τη μελέτη φάσης II, οι ασθενείς έλαβαν RT στα 60 Gy σε 30 κλάσματα κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων με εβδομαδιαία Cisplatin στα 30 mg/m2. Το ποσοστό τοπικοπεριοχικού ελέγχου 86,4% σε διάστημα 3 ετών αποδείχθηκε στη δοκιμή RTOG 0129. Ακολούθησε η μελέτη φάσης II (NRG HN002) στην οποία οι ασθενείς έλαβαν εβδομαδιαία Cisplatin με IMRT (60 Gy σε 30 κλάσματα σε διάστημα 6 εβδομάδων) ή μόνο IMRT (60 Gy σε 30 κλάσματα σε διάστημα 5 εβδομάδων) (563). Ως λογική εναλλακτική λύση έναντι της συμβατικής δοσολογίας RT, το σκέλος Cisplatin + IMRT βρέθηκε να είναι σημαντικό με PFS 2 ετών 90,5%.

2. Cetuximab έναντι Cisplatin

Με την έλευση των τεχνικών μοριακού προφίλ, ο EGFR αναγνωρίστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990 ως ένας πιθανός παράγοντας που μεταλλάσσεται συνήθως στο HNSCC (645). Οι Bonner et al. αξιολόγησαν επίσημα αυτό με μια μελέτη φάσης III που συνέκρινε το Cetuximab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του EGFR) με RT έναντι μόνο RT σε νόσο σταδίου III/IV (498). Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 49 μήνες στο σκέλος του Cetuximab έναντι 29,3 μηνών στο σκέλος RT. Εάν το Cetuximab ήταν πιο αποτελεσματικό από τη Cisplatin με RT αξιολογήθηκε επίσημα με τη δοκιμή φάσης 3 RTOG 1016 (646). Συνολικά, διαπίστωσαν ότι το σκέλος του Cetuximab συσχετίστηκε με σημαντικά επιδεινούμενη OS και PFS, και τοπικοπεριοχική αποτυχία σε σύγκριση με το σκέλος της Cisplatin, αν και η συχνότητα εμφάνισης τοξικότητας ήταν σχετικά παρόμοια και στις δύο ομάδες. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε συνολικά από την παρόμοια ανοιχτή δοκιμή φάσης 3 De-ESCALaTE HPV (647) και από τη δοκιμή ARTSCAN III (648). Ανεξάρτητα από αυτό, το Cetuximab παραμένει ένας βιώσιμος στόχος συνδυασμού με RT, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για Cisplatin.

3. Επαγωγική Χημειοθεραπεία με Χημειοακτινοθεραπεία Μειωμένης Δόσης

Η πρώτη δοκιμή που κατέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ της HPV-θετικής κατάστασης και της Επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (Progression Free Survival-PFS) με εισαγωγική CHT παρουσιάστηκε στη δοκιμή E2399 (649). Αυτό τελικά οδήγησε στη δοκιμή E1308, μια

μελέτη φάσης II που στόχευε στον προσδιορισμό του εάν η ακτινοβολία μειωμένης δόσης μπορεί να μειώσει την τοξικότητα διατηρώντας παράλληλα συγκρίσιμη PFS (650). Αυτή η δοκιμή σχεδιάστηκε για τη χορήγηση τριών κύκλων εισαγωγικής Cisplatin, Paclitaxel, και Cetuximab, ακολουθούμενη από ακτινοβολία υψηλής ή μειωμένης δόσης (69 Gy έναντι 54 Gy) με εβδομαδιαία Cetuximab, ανάλογα με την ανταπόκριση στην εισαγωγική θεραπεία. Οι ασθενείς που είχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση στην πρωτοπαθή εστία, όπως προσδιορίστηκε με ακτινογραφική απεικόνιση που πραγματοποιήθηκε εντός 14 ημερών μετά την εισαγωγική θεραπεία, τοποθετήθηκαν στο σκέλος της μειωμένης δόσης ακτινοβολίας. Συνολικά, η 2ετής PFS (80%) και η OS (94%) ήταν σχετικά ενθαρρυντικές με το σκέλος της μειωμένης δόσης. Επιπλέον, οι ασθενείς στο σκέλος της μειωμένης δόσης είχαν λιγότερες τοξικότητες, όπως βλεννογονίτιδα και δυσφαγία. Αυτό οδήγησε στη δοκιμή Quarterback που στόχευε στη χρήση CHRT μειωμένης δόσης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην εισαγωγική CHT (651). Μια παρακολούθηση τριών διαδοχικών μελετών στο πλαίσιο των δοκιμών Quarterback παρουσιάστηκε πρόσφατα στην Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) το 2023 που έδειξε ότι το σχήμα CHRT μειωμένης δόσης διατήρησε την ισχύ του με βελτιωμένη ποιότητα ζωής (652).

4. Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία έχει δείξει δράση στο HNSCC, ιδίως σε όγκους με υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16. Η KEYNOTE-012 ήταν μια μικρή μελέτη φάσης 1b που μελέτησε τις επιδράσεις της pembrolizumab σε μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα HNSCC (653). Κατά την υποκατηγοριοποίηση μεταξύ HPV-θετικής και HPV-αρνητικής κατάστασης, υπήρξε μια τάση προς βελτιωμένη ανταπόκριση στους HPV(+) ασθενείς (ORR 25% έναντι 19%). Μία από τις πρώτες δοκιμές που χρησιμοποίησαν ανοσοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο SCCHN ήταν η δοκιμή JAVELIN Head and Neck 100, η οποία αξιολόγησε εάν η προσθήκη Avelumab με CHRT θα μπορούσε να βελτιώσει το πλεονέκτημα επιβίωσης σε σύγκριση με τη CHRT μόνο (569). Δυστυχώς, η δοκιμή διακόπηκε επίσημα στην ενδιάμεση ανάλυση, καθώς δεν υπήρξε βελτίωση στην PFS, την OS ή την ORR κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων. Η δοκιμή NRG-HN004 συνέκρινε τη χρήση του Cetuximab + RT με το durvalumab + RT σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο HNSCC που δεν ήταν επιλέξιμοι για Cisplatin. Δυστυχώς, η durvalumab δεν βελτίωσε ούτε την PFS στα 2 έτη ούτε OS και μάλιστα συσχετίστηκε με επιδείνωση της τοπικοπεριοχικής ανεπάρκειας. Η δοκιμή NRG-HN005 είναι μια ενεργή μελέτη που επιδιώκει να προσδιορίσει εάν η

προσθήκη ανοσοθεραπείας σε χαμηλή δόση RT μπορεί να διατηρήσει το θεραπευτικό όφελος με μικρότερο προφίλ τοξικότητας σε p16(+) χαμηλού κινδύνου OPSCC.

5. Κυκλοφορούν καρκινικό DNA

Στο πλαίσιο του HPV(+) OPSCC, έχει υπάρξει ενδιαφέρον για τη χρήση του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA του HPV (circulating tumor DNA-ctDNA) ως βιοδείκτη για παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Οι Cao et al. ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν ότι ήταν δυνατό να ανιχνευθεί κυκλοφορούν καρκινικό DNA HPV στην πλειονότητα των ασθενών χρησιμοποιώντας ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (qPCR) (654). Οι Chera et al. αξιολόγησαν 115 ασθενείς με μη μεταστατικό HPV(+) OPSCC που έλαβαν θεραπεία με CHRT και παρακολουθήθηκαν με δείγματα αίματος για ctHPVDNA. Ανέφεραν αρνητική προγνωστική αξία 100% και θετική προγνωστική αξία 94% όταν χρησιμοποίησαν δύο διαδοχικές θετικές δοκιμασίες ctHPVDNA (655). Δεδομένης της ευαισθησίας του ctHPVDNA, υποθέτουν εάν ένα ευνοϊκό προφίλ ctHPV16DNA θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποκλιμάκωση της θεραπείας. Η παρακολούθηση του ctHPVDNA, τουλάχιστον, μπορεί να βοηθήσει στην εξατομίκευση της θεραπείας στις προσπάθειες ελαχιστοποίησης της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Επί του παρόντος, η μελέτη ReACT είναι μια κλινική δοκιμή φάσης 2 που εγγράφει και διερευνά ενεργά τη θεραπεία αποκλιμάκωσης με τη χρήση δείγματος αίματος που μετρά τα επίπεδα ctDNA μαζί με ευνοϊκά κλινικά χαρακτηριστικά (656).

Επιπλέον, υπάρχει μια μελέτη φάσης 2 (NCT05307939) που βρίσκεται σε ενεργό στρατολόγηση και επιδιώκει να προσδιορίσει εάν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε οριστική χειρουργική επέμβαση μπορούν να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη τους για επικουρική RT παρακολουθώντας τα επίπεδα ctHPVDNA. Τέλος, μια μεγάλη προοπτική μελέτη (NCT05541016) επιχειρεί να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του ctHPVDNA σε τέσσερις διαφορετικές ομάδες: ευνοϊκή, δυσμενής, υψηλού κινδύνου και CHRT. Ο πρωταρχικός στόχος είναι να προσδιοριστεί εάν η χρήση του ctHPVDNA μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή του κατάλληλου σχήματος έντασης θεραπείας για κάθε ομάδα. Η παρακολούθηση του ctHPVDNA μέσω δειγμάτων αίματος ή ενδεχομένως δειγματοληψίας σάλιου (657) αναδεικνύεται ως ένας κρίσιμος βιοδείκτης, όχι μόνο βοηθώντας στην επιτήρηση αλλά και ενδεχομένως διαμορφώνοντας προσεγγίσεις θεραπείας αποκλιμάκωσης.

6. Φυλογενετικές παραλλαγές του HPV16

Οι φυλογενετικές παραλλαγές του HPV16, έχουν σημαντικές επιπτώσεις στα HNSCC. Ο HPV16 ταξινομείται σε τέσσερις κύριες φυλογενετικές γενεαλογίες (A–D), με κάθε γενεαλογία να παρουσιάζει ξεχωριστές βιολογικές και κλινικές συμπεριφορές (658). Η γενεαλογία Α, που συχνά αναφέρεται ως «ευρωπαϊκή παραλλαγή», βρίσκεται κυρίως σε HNSCCs. Μελέτες έχουν δείξει ότι συγκεκριμένες διατυπικές παραλλαγές εντός αυτής της γενεαλογικής σειράς, όπως αυτές με τον πολυμορφισμό T350G στο γονίδιο E6, μπορούν να επηρεάσουν τα κλινικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η παραλλαγή T350G έχει συσχετιστεί με διαφορές στην επιβίωση χωρίς νόσο και στις ανοσολογικές αποκρίσεις που προκαλούνται από τα Β-κύτταρα (659). Αντίθετα, οι γενεαλογικές σειρές Β, C και D, που προηγουμένως ονομάζονταν «μη ευρωπαϊκές παραλλαγές», συσχετίζονται συχνότερα με υψηλού βαθμού αλλοιώσεις και καρκίνους του τραχήλου της μήτρας. Ο Zhang et al. αναγνώρισε δύο διακριτούς υποτύπους HPV(+) HNSCC: HPV-KRT και HPV-IMU. Αυτοί οι υπότυποι διαφέρουν στην γονιδιακή έκφραση, τα πρότυπα ιικής ενσωμάτωσης και τις γονιδιωματικές αλλοιώσεις. Ο HPV-KRT χαρακτηρίζεται από διαφοροποίηση κερατινοκυττάρων και υψηλότερα ποσοστά μετάλλαξης PIK3CA, ενώ ο HPV-IMU παρουσιάζει ισχυρή ανοσολογική απόκριση και μεσεγχυματική διαφοροποίηση (585). Ωστόσο, ο ρόλος τους στα HNSCC είναι λιγότερο καλά χαρακτηρισμένος, καθιστώντας απαραίτητες περαιτέρω μελέτες μεγάλης κλίμακας για να διευκρινιστεί η επίδρασή τους στην ανάπτυξη και τα αποτελέσματα της νόσου (660).

7. Ετερογένεια εντός του όγκου

Ετερογένεια εντός του όγκου (Intratumor heterogeneity-ITH) μπορεί να εκδηλωθεί ως μεταβολές στις μεταλλάξεις του DNA, σε σωματικές αλλοιώσεις του αριθμού αντιγράφων (Somatic Copy Number Alterations-SCNAs) και σε προφίλ γονιδιακής έκφρασης σε διαφορετικές περιοχές του όγκου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ITH μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συμπεριφορά του όγκου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση. Οι Götte et al. απέδειξαν ότι η ενδοογκική γονιδιωματική ετερογένεια είναι διαδεδομένη στο HNSCC, με αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ πρωτοπαθών όγκων και αντίστοιχων μεταστάσεων (661). Οι Ledgerwood et al. διαπίστωσαν ότι ο βαθμός ετερογένειας ποικίλλει ανάλογα με την υπο-εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου, με τους όγκους του λάρυγγα και του εδάφους του στόματος να εμφανίζουν υψηλότερες μοναδικές παραλλαγές

ενός νουκλεοτιδίου (SNVs) σε σύγκριση με τους όγκους της στοματικής και της γλώσσας (585). Οι Gram et al. βρήκαν διακριτές παραλλαγές με τους υποτροπιάζοντες όγκους να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ποικιλομορφίας στα SCNAs από τους πρωτοπαθείς όγκους (662). Επιπλέον, οι Mroz et al. ανέφεραν ότι υψηλότερα επίπεδα γενετικής ετερογένειας, σχετίζονται με μειωμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με HNSCC (663).

8. Δράση NF-kB και Μεταλλάξεις σε Ρυθμιστές NF-kB

Ο NF-κB είναι μια οικογένεια παραγόντων μεταγραφής που εμπλέκονται στις ανοσολογικές αποκρίσεις, τη φλεγμονή και την εξέλιξη του καρκίνου. Στο HNSCC που σχετίζεται με τον HPV, η υπερενεργοποίηση του NF-κB συνδέεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Οι όγκοι με ελαττώματα στο TRAF3 ή το CYLD, που είναι αρνητικοί ρυθμιστές του NF-κB, παρουσιάζουν αυξημένη δραστικότητα NF-κB και βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η δραστικότητα του NF-κB μπορεί να χρησιμεύσει ως προγνωστικός δείκτης και πιθανός θεραπευτικός στόχος σε αυτούς τους καρκίνους (664). Επιπλέον, η πρωτεΐνη HPV E6 μπορεί να απενεργοποιήσει την πρωτεΐνη CYLD, οδηγώντας σε παρατεταμένη ενεργοποίηση του NF-κB υπό υποξικές συνθήκες, η οποία σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις (665). Πρόσθετη έρευνα μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διαστρωμάτωση με βάση τις μεταλλάξεις στο Nf-kB.

3.1.16 Πρόληψη

3.1.16.1 Στρατηγικές Πρωτογενούς Πρόληψης

Τα ολοκληρωμένα προγράμματα ελέγχου του καπνού, συμπεριλαμβανομένης της δημόσιας εκπαίδευσης, της υποστήριξης για τη διακοπή του καπνίσματος και των νομοθετικών μέτρων, είναι απαραίτητα για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των καρκίνων στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας (666,667). Ομοίως, η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ μέσω εκστρατειών δημόσιας υγείας και παρεμβάσεων πολιτικής μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο (666,668).

Μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει από τον OCC και OPC. Πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας που προωθούν υγιεινές διατροφικές συνήθειες μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη του καρκίνου. Επιπλέον, συνιστάται η μείωση της πρόσληψης επεξεργασμένου και κόκκινου κρέατος, το οποίο έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου (669).

Για τον καρκίνο των χειλιών, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή έκθεση στον ήλιο, η χρήση lip balm με κατάλληλο δείκτη αντηλιακής προστασίας, η χρήση καπέλων με πλατύ γείσο και η αποφυγή της υπερβολικής έκθεσης στον ήλιο είναι αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα (670).

Επιπλέον, η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής, συμπεριλαμβανομένων των τακτικών οδοντιατρικών ελέγχων και του σωστού βουρτσίσματος των δοντιών, είναι απαραίτητη. Η κακή στοματική υγιεινή είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας (666).

Η αύξηση της ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα μέσω εκστρατειών στα μέσα μαζικής ενημέρωσης και εκπαιδευτικών προγραμμάτων είναι κρίσιμης σημασίας. Αυτές οι εκστρατείες θα πρέπει να υποστηρίζονται τόσο από δημόσιους όσο και από ιδιωτικούς φορείς (671).

Οι επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων των οδοντιάτρων και των γενικών ιατρών, θα πρέπει να εκπαιδευτούν ώστε να αναγνωρίζουν τα πρώιμα σημάδια του καρκίνου του στόματος και να παρέχουν συμβουλές για τη διακοπή του καπνίσματος, την κατανάλωση αλκοόλ και την αντηλιακή προστασία (672).

Οι αναδυόμενες στρατηγικές περιλαμβάνουν τη χρήση εμβολίων και την τροποποίηση του μικροβιώματος του στόματος για τη μείωση της παρουσίας παθογόνων βακτηρίων όπως το Fusobacterium nucleatum, το οποίο έχει συνδεθεί με την εξέλιξη του καρκίνου του στόματος (673).

Η αντιμετώπιση των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων και των επαγγελματικών εκθέσεων που συμβάλλουν στον κίνδυνο καρκίνου, όπως η εργασία στη γεωργία ή στην οικοδομική βιομηχανία, είναι επίσης σημαντική. Αυτές οι παρεμβάσεις μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (674).

3.1.16.1.1 Προφυλακτικός εμβολιασμός ενάντια στη λοίμωξη HPV

Ο εμβολιασμός κατά του ιού HPV είναι μια αποδεδειγμένη στρατηγική για την πρόληψη των προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων του γεννητικού συστήματος, του πρωκτού, του στοματοφάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα. Τα εμβόλια κατά τον ιό HPV βασίζονται στην ανασυνδυασμένη έκφραση και αυτοσυσσωμάτωση της ιικής πρωτεΐνης L1 σε σωματίδια που μοιάζουν με τα ιϊκά σωμάτια (Virion like particles-

VLPs). Τα VLPs δεν είναι μολυσματικά γιατί δεν περιέχουν DNA. Συνεπώς, δεν περιέχουν ζώντες-εξασθενημένους HPV τύπους και δεν θα προκαλούν HPV λοίμωξη. Η έγχυση HPV VLPs προκαλεί έντονη και παρατεταμένη ειδική για τον τύπο ανοσιακή απάντηση με αυξημένη παραγωγή ειδικών αντισωμάτων. Το εμβόλιο είναι αποτελεσματικό όταν χορηγηθεί πριν τη λοίμωξη με τον ιό (IARC 2007). Για τη δημιουργία των εμβολίων έναντι των HPV τύπων χρησιμοποιήθηκε η τεχνολογία των VLPs και έτσι μέχρι σήμερα έχουν παρασκευαστεί τα εξής εμβόλια:

1. Το Τετραδύναμο Εμβόλιο Gardasil (Merck & Co)

Προστατεύει από τους Υψηλού Κινδύνου HPV τύπους (HR-HPV) HPV 16 και 18 και από τους Χαμηλού Κινδύνου HPV τύπους (LR-HPV) HPV 6 και 11. Αδειοδοτήθηκε από την FDA στις 8 Ιουνίου 2006 για τη χρήση σε γυναίκες 9-26 ετών. Συγκεκριμένα, η Αμερικανική Εταιρεία για τον Καρκίνο και η Συμβουλευτική Επιτροπή των Πρακτικών Ανοσοποίησης συστήνουν ως εμβολιασμό ρουτίνας τον εμβολιασμό κοριτσιών 11-12 ετών και των γυναικών 13-26 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως. Η διακίνηση του τετραδύναμου εμβολίου επετράπη επισήμως στην Ευρωπαϊκή Ένωση στις 20 Σεπτεμβρίου 2006. Στην Ελλάδα το εμβόλιο εντάχθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών στα τέλη του 2007 και από τότε συστήνεται σε κορίτσια 12-15 ετών και νεαρές γυναίκες 15-26 ετών.

2. Το Διδύναμο Εμβόλιο Cervarix (GlaxoSmithKline)

Προστατεύει από τους Υψηλού Κινδύνου HPV τύπους HPV 16 και 18.

3. Το Εννεαδύναμο Εμβόλιο Gardasil 9 (Merck & Co)

Πρόκειται για ένα προφυλακτικό εμβόλιο που προστατεύει από εννέα τύπους του ιού HPV (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58) και χορηγείται σε αγόρια και κορίτσια από την ηλικία των 9 ετών και άνω. Χορηγείται στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το Μάρτιο του 2017. Σύμφωνα με διάφορες στατιστικές μελέτες που έχουν γίνει μετά από τη χορήγησή του, προλαμβάνει 97-98% των αλλοιώσεων που προκαλούνται από τον ιό HPV (675) οπότε είναι πολύ σημαντικό να χορηγηθεί ένα χρόνο πριν από τη πρώτη σεξουαλική επαφή.

HPV Εμβόλια		
Τύπος	Ονομασία	HPV – Τύποι που στοχεύουν
Διδύναμο	Cervarix	16, 18
Τετραδύναμο	Gardasil	16, 18, 6, 11
Εννεαδύναμο	Gardasil 9	16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58

Πίνακας 31. HPV Εμβόλια και οι τύποι που στοχεύουν.

Τα HPV εμβόλια που έχουν παρασκευαστεί μέχρι σήμερα είναι προφυλακτικά και όχι θεραπευτικά, δηλαδή διενεργούνται σε άτομα που δεν έχουν ακόμη μολυνθεί από τους τύπους του ιού HPV από τους οποίους προστατεύουν τους εμβολιασμένους. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε έφηβες και νεαρές ηλικίας 16-26 ετών και η ανοσογονικότητά τους σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9-15 ετών αποτελούν βάση για την ένδειξη χορήγησής τους. Τα HPV εμβόλια έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων. Η γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών στην Ελλάδα περιλαμβάνει τις ακόλουθες αλλαγές στο εμβολιαστικό σχήμα έναντι του HPV: (α) σύσταση για γενικό εμβολιασμό αγοριών και κοριτσιών, (β) το ενδεικνυόμενο διάστημα εμβολιασμού και για τα δύο φύλα είναι η ηλικία 9 έως 11 ετών, (γ) σε περίπτωση που ο εμβολιασμός και για τα δύο φύλα δεν πραγματοποιηθεί στη συνιστώμενη ηλικία, μπορεί να γίνει αναπλήρωση (catch-up) του εμβολιασμού.

Στόχος του HPV εμβολιασμού είναι η μείωση της επίπτωσης των νοσημάτων του γεννητικού συστήματος που σχετίζονται με τους αντίστοιχους HPV τύπους αλλά και της εξάπλωσης αυτών μέσω στοματογεννητικής επαφής σε διάφορες υποπεριοχές Κεφαλής και Τραχήλου. Στα νοσήματα αυτά συμπεριλαμβάνονται ο Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας, του Πρωκτού, του Αιδοίου, του Κόλπου, του Στοματοφάρυγγα, του Λάρυγγα, της Στοματικής Κοιλότητας καθώς και οι αντίστοιχες προκαρκινικές αλλοιώσεις. Η αύξηση της κάλυψης εμβολιασμού κατά του HPV, ειδικά μεταξύ των εφήβων, μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στοματοφάρυγγα που σχετίζεται με τον HPV (676). Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου HPV παρατηρήθηκε ότι ήταν 25,8% έναντι του χαμηλού κινδύνου HPV 6/11, 69,9% έναντι του HPV 31/33/45, 75,3% έναντι του HPV 31/ 45 και 82,4% έναντι του HPV 16/18 για διάρκεια έως και 6 ετών μετά τον εμβολιασμό (677).

3.1.16.2 Στρατηγικές Δευτερογενούς Πρόληψης

Οι τακτικές οδοντιατρικές επισκέψεις παρέχουν την ευκαιρία για την έγκαιρη ανίχνευση των OCCs και OPCs. Οι οδοντίατροι μπορούν να πραγματοποιούν τακτικές στοματικές εξετάσεις για την αναγνώριση προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνων σε πρώιμο στάδιο, βελτιώνοντας έτσι τις πιθανότητες επιτυχούς θεραπείας (678). Τα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης και μηχανικής μάθησης χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για τη βελτίωση της ακρίβειας της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου. Αυτές οι τεχνολογίες μπορούν να αναλύσουν μεγάλα σύνολα δεδομένων από απεικονιστικές μεθόδους για την πιο αποτελεσματική αναγνώριση καρκίνων σε πρώιμο στάδιο (679).

Επιπλέον, η χρήση σιελογόνων και γονιδιωματικών βιοδεικτών για την έγκαιρη ανίχνευση καρκίνων του στόματος είναι ένας πολλά υποσχόμενος τομέας έρευνας. Βιοδείκτες όπως η L-φαινυλαλανίνη, το CD34, και οι ιντεγκρίνες μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση του καρκίνου του στόματος (679).

Οι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου, όπως οι χρήστες καπνού και αλκοόλ, θα πρέπει να στοχεύονται σε τακτικά προγράμματα ελέγχου. Επιπλέον, η αυξημένη ευαισθητοποίηση του κοινού σχετικά με τα σημάδια και τα συμπτώματα του OCC και OPC μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Οι εκπαιδευτικές εκστρατείες θα πρέπει να επικεντρωθούν σε συμπεριφορές υψηλού κινδύνου και στη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης (680).

3.1.16.3 Στρατηγικές Τριτογενούς Πρόληψης

Η συνεπής παρακολούθηση μετά τη θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για OCC και OPC. Οι τακτικές επισκέψεις παρακολούθησης βοηθούν στην ανίχνευση υποτροπών, δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων και στη διαχείριση επιπλοκών που σχετίζονται με τη θεραπεία (679).

Επιπλέον, τα προγράμματα αποκατάστασης, συμπεριλαμβανομένης της λογοθεραπείας, της διατροφικής υποστήριξης και της ψυχολογικής συμβουλευτικής, είναι απαραίτητα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των επιζώντων από καρκίνο. Αυτά τα προγράμματα βοηθούν τους ασθενείς να αντιμετωπίσουν σωματικές και συναισθηματικές προκλήσεις μετά τη θεραπεία (671).

Τα εμβόλια κατά του καρκίνου, ιδιαίτερα αυτά που βασίζονται στο mRNA, διερευνώνται ως θεραπευτική επιλογή για την πρόληψη υποτροπών και τη διαχείριση της υπολειμματικής νόσου. Αυτά τα εμβόλια έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα στην ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης κατά των καρκινικών κυττάρων (679).

Η διατροφική υποστήριξη είναι σημαντική για τους ασθενείς που αναρρώνουν από OCC και OPC. Η διασφάλιση επαρκούς διατροφής μπορεί να διευκολύνει την ταχύτερη ανάρρωση και να βελτιώσει τα συνολικά αποτελέσματα υγείας (681).
Η παροχή ψυχοκοινωνικής υποστήριξης στους ασθενείς και τις οικογένειές τους είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση του συναισθηματικού και ψυχολογικού αντίκτυπου της διάγνωσης και της θεραπείας του καρκίνου. Οι ομάδες υποστήριξης και οι υπηρεσίες συμβουλευτικής είναι ωφέλιμες (671).

Η προσθετική αποκατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης οδοντικών εμφυτευμάτων και προθέσεων, μπορεί επίσης να βοηθήσει στην αποκατάσταση της στοματικής λειτουργίας και αισθητικής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία για OCC και OPC (682).

3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

3.2.1 Γενικά

Προκειμένου να τεκμηριωθεί ο αιτιολογικός ρόλος ενός μολυσματικού παράγοντα, όπως ο ιός HPV, στην καρκινογένεση της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα πρέπει να πληρούνται μια σειρά από κριτήρια (358). Τα κριτήρια αυτά είναι :

1) Η ανίχνευση του DNA και των προϊόντων του ιού στις καρκινικές αλλοιώσεις.
2) Η ισχυρή συσχέτιση του ιού HPV με τον στοματικό και στοματοφαρυγγικό καρκίνο.
3) Η συνέπεια των τιμών επιπολασμού του ιού και της συσχέτισης αυτού με τον καρκίνο στη διεθνή βιβλιογραφία.
4) Η αναλογικότητα μεταξύ της έκθεσης στον ιό και της έντασης της νόσου.
5) Η απόδειξη της ογκογενετικής δυνατότητας του ιού in vitro.
6) Η απόδειξη ότι ο ιός προηγήθηκε του καρκίνου
7) Η μείωση της επίπτωσης των παραπάνω καρκίνων μετά από την άρση του μολυσματικού παράγοντα, πχ. μετά από προληπτικό εμβολιασμό του πληθυσμού.

Από τα παραπάνω κριτήρια τεκμηρίωσης του ρόλου του ιού HPV στην στοματική και στοματοφαρυγγική καρκινογένεση, μόνο δύο πληρούνται σε ικανοποιητικό βαθμό στη

διεθνή βιβλιογραφία. Αυτά είναι η ανίχνευση του DNA και πρωτεϊνών του ιού HPV στις κακοήθεις ενδοστοματικές και στοματοφαρυγγικές διαταραχές και η πειραματικά αποδεδειγμένη ογκογόνος δράση του ιού σε σειρές επιθηλιακών κυττάρων. Συγκεκριμένα, η ογκογόνος δράση των υψηλού κινδύνου HPV ιών οφείλεται στην ικανότητά τους να ενσωματώνουν ειδικά τμήματα του DNA τους (E5, E6 και E7) στο DNA του κυττάρου ξενιστή. Η ενσωμάτωση αυτή προκαλεί την αναστολή των ογκοκατασταλτικών παραγόντων p21, p53 και pRb, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα διαταραχές στην απόπτωση, στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του κυτταρικού DNA, απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και κυτταρική αθανατοποίηση.

Η διάγνωση του HPV στο βλεννογόνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας μπορεί να γίνει με διάφορες μεθόδους, η κάθε μια με διαφορετική ευαισθησία και ειδικότητα (Πίνακας 32) (683). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση του ιού HPV ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με την ευαισθησία τους:

Χαμηλής Ευαισθησίας (ανιχνεύουν μόνο >10 αντίγραφα του DNA του ιού ανά κύτταρο):

- Ηλεκτρονική Μικροσκόπηση
- Ανοσοϊστοχημεία
- In-Situ Υβριδοποίηση (τουλάχιστον 20-50 αντίγραφα ανά κύτταρο) ή (50-10 αντίγραφα ανά κύτταρο) ή (10-20 αντίγραφα ανά κύτταρο)

Μέσης Ευαισθησίας (ανιχνεύουν 1- 10 αντίγραφα του DNA του ιού ανά κύτταρο) :

- Southern Blot Υβριδοποίηση (0,1 αντίγραφα ανά κύτταρο)
- Dot Blot Υβριδοποίηση (1 αντίγραφο ανά κύτταρο)
- Reverse Dot Υβριδοποίηση (1-5 αντίγραφα ανά κύτταρο)

Υψηλής Ευαισθησίας (ανιχνεύουν λιγότερο από 1 αντίγραφα του DNA του ιού ανά κύτταρο) :

- Αντίδραση Ανάστροφης Πολυμεράσης (PCR) (0,00001 αντίγραφα ανά κύτταρο).

Test method	Strengths	Limitations	Key Studies and Guidelines		
			Author	Year	Main findings
p16 immuno-histochemistry (IHC)	High sensitivity.	Indirect marker of HPV.	Lewis [22]	2012	Advocated for the use of p16 IHC as a standalone test to determine HPV status in OPC for risk stratification.
	Cost-effective.	Specificity reduced especially in sites of low HPV prevalence.	Lewis et al. [15]	2018	College of American Pathologists (CAP) guideline recommends p16 IHC in all newly diagnosed OPC and for tissue biopsies of metastatic SCC of unknown primary in a cervical lymph node.
	Widely used globally – available in most pathology laboratories.	Variability in interpretation and cut-off used for positivity.	Schwartz and Bishop [23]		
	Can be done on FFPE tissue.		Machczyński et al. [18]	2020	Review of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for OPC recommends p16 IHC to determine HPV status.
	Commercial assays on automated staining instruments available.		Caudell et al. [24]	2022	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline recommends p16 IHC in newly diagnosed OPC.
	Prognostic marker of OPC.		Larson et al. [25]	2014	Systematic review recommended cut-off of 70 % nuclear and cytoplasmic p16 expression.
			Sedghizadeh et al. [26]	2016	Meta-analysis showed OPC with p16 expression have better prognosis and clinical outcomes than p16 negative OPC.
			Prigge et al. [27]	2017	Meta-analysis showed p16 IHC sensitivity – 94 % and specificity – 83 % for diagnosis of OPC.
HPV DNA insitu hybridization (ISH)	Good specificity.	Low sensitivity.	Schache et al. [28]	2014	Outlined best practice for HPV testing in HNSCC at the time including p16 IHC and HPV DNA ISH.
	Detection of HPV within the nucleus of tumour cells.	Variability in result interpretation.	Westra [29]	2014	Highlighted advantages of HPV DNA ISH over HPV DNA PCR.
	Can be done on FFPE tissue.		Prigge et al. [27]	2017	Meta-analysis showed HPV DNA ISH sensitivity – 85 % and specificity – 88 % for diagnosis of OPC.
	Commercial assays on automated staining instruments available.				

Test method	Strengths	Limitations	Key Studies and Guidelines		
			Author	Year	Main findings
HPV DNA PCR	High sensitivity. Genotyping can be done to inform if high-risk HPV type present. HPV genotype could be used as a prognostic marker in OPC. Real time PCR permits quantification of HPV DNA. PCR can also be done on other specimen types eg. oral rinse, saliva, fine needle aspiration.	Lower specificity – detection of transient or coincidental infection not causing the cancer. Fresh frozen tissue preferred. Deparaffinization and pre-treatment of FFPE tissue required. PCR facilities required. Type-specific PCR could miss detection of other HPV types not targeted by the assay.	Winder et al. [30]	2009	Nested PCR using PGMY09/11 and GP5+/6+ primers was most sensitive for the detection of HPV in OPC.
			Prigge et al. [27]	2017	Meta-analysis showed HPV DNA PCR sensitivity = 98 % and specificity = 84 % for diagnosis of OPC.
			Tsakogiannis et al. [31]	2017	Reviewed molecular methods for HPV detection, genotyping and determination of HPV DNA physical status.
			Wai et al. [32]	2020	Reviewed molecular methods for HPV DNA detection in various sample types and its performance characteristics.
			Shenker et al. [33]	2024	Meta-analysis demonstrated improved overall survival in HPV-16 positive OPC (83 % at 5 years) compared to non-HPV-16 positive OPC (69 %).
HPV E6/E7 mRNA RT-PCR	High sensitivity and specificity. Gold standard for transcriptionally active HPV. Prognostic marker of OPC.	RNA less stable than DNA. Fresh frozen tissue preferred. Deparaffinization and pre-treatment of FFPE tissue required. Performance may be variable on FFPE tissue. Not widely available. Technically challenging. PCR facilities required.	Tang et al. [34]	2006	Proved that E7 oncoprotein is translated from spliced E6*I transcripts.
			Smeets et al. [35]	2007	Detection of HPV16 E6*I mRNA by RT-PCR had the best sensitivity and specificity of 100 % compared to other methods in FFPE tissue.
			Halec et al. [36]	2013	Published method for type-specific E6*I mRNA RT-PCR.
			Masterson et al. [37]	2016	Demonstrated improved prognosis with detection of HPV16 E6/E7 mRNA in HNSCC.
			Augustin et al. [20]	2020	Highlighted the benefits and drawbacks of E6/E7 mRNA testing.
HPV RNA in situ hybridization (ISH)	High sensitivity and specificity. Detection of transcriptionally active HPV in tumour cells.	Not widely available. Costly. RNA less stable than DNA. Can be done on FFPE tissue. Formalin fixation can lead to RNA degradation. Commercial assays and automated staining instruments available. Technically challenging with expertise required. Detection associated with improved prognosis for OPC. Subjectivity or variability in interpretation.	Bishop et al. [38]	2012	Described a novel E6/E7 mRNA ISH method.
			Mirghani et al. [39,40]	2015 and 2016	Recommended the use of HPV RNA ISH as a single test in clinical practice for HPV testing in OPC.
			Rooper et al. [41]	2016	Showed that RNA ISH is an effective method to determine HPV status in OPC cases with discordant positive p16 IHC and negative HPV DNA ISH.
			Volpi et al. [42]	2018	Recommended diagnostic algorithm that includes p16 IHC and HPV RNA ISH.
			Henley-Smith et al. [43]	2021	Showed that automated HPV RNA ISH is feasible to use as a standalone test in OPC with 100 % concordance with p16 IHC positive/HPV DNA ISH positive and p16 IHC negative cases.
			Gale et al. [44]	2021	Evaluated HPV mRNA silver ISH with 100 % sensitivity and specificity for HPV16 and HPV33 in OPC.

Πίνακας 32: Μέθοδοι ανίχνευσης HPV στο HNSCC.
(πηγή: doi:10.1016/j.oraloncology.2025.107208)

3.2.2 Ιστολογική εξέταση

Η Ιστολογική εξέταση αποτελεί μη μοριακή τεχνική βασισμένη στη μορφολογία των κυττάρων. Φέρει περιορισμένη ευαισθησία και δεν τυποποιεί τον ιό. Κατά την εξέταση αυτή μπορούμε να υποψιαστούμε την ύπαρξη HPV μόλυνσης αν παρατηρήσουμε τα παρακάτω κριτήρια (294,684):

Μείζονα κριτήρια:

- Κλασικά κοιλοκύτταρα
- Περιπυρηνική κυτταροπλασματική άλως
- Πυρηνική δυσπλασία

Ελάσσονα κριτήρια:

- Δυσκεράτωση μεμονωμένων κυττάρων
- Άτυπη ανώριμη μεταπλασία
- Μακροκυττάρωση
- Διπλοί πυρήνες
- Ακάνθωση
- Θηλωμάτωση

3.2.3 Ηλεκτρονική Μικροσκόπηση

Κατά την Ηλεκτρονική Μικροσκόπηση μπορούμε να παρατηρήσουμε τα τυπικά σφαιρικά γεωμετρικά σωματίδια του ιού, διαμέτρου 40-55nm. Η ποσότητα των πλήρων ιικών σωματιδίων και άρα η πιθανότητα να ανιχνευθούν εξαρτάται από την κερατινοποίηση της υπό μελέτη αλλοίωσης καθώς η ωρίμανση του ιού σχετίζεται στενά με τη διαφοροποίηση ξενιστή κυττάρου. Με τη μέθοδο αυτή μπορούμε να εντοπίσουμε τη θέση των ιών ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια. Η μέθοδος αυτή έχει χαμηλή ευαισθησία (ανιχνεύει 10-50% των περιπτώσεων) και χαμηλή ειδικότητα, καθώς δεν επιτρέπει την τυποποίηση του ιού.

3.2.4 Ανοσοϊστοχημεία

Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να ανιχνεύσει την πρωτεΐνη του καψιδίου L1 των σωματιδίων του ιού, που είναι παρόντα στις αλλοιώσεις που βλέπουμε στο οπτικό μικροσκόπιο τόσο σε παραφινοποιημένους ιστούς όσο και σε κυτταρολογικά επιχρίσματα. Η ύπαρξη καψιδίου υποδηλώνει ότι το κύτταρο επιτρέπει την αντιγραφή του πλήρους ιού και άρα ότι η λοίμωξη είναι παραγωγική. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται πολυκλωνικά

αντισώματα έναντι ειδικών αντιγόνων διαφορετικών τύπων του ιού. Υπάρχει περιορισμένη διαθεσιμότητα αντισωμάτων έναντι ειδικών τύπων του ιού, καθώς ο ιός δεν πολλαπλασιάζεται in vitro. Τα εμπορικά διαθέσιμα αντισώματα δημιουργούνται έναντι αντιγόνων του καψιδίου του ιού του Βόειου Θηλώματος (BPV), με HPV διασταυρούμενη αντίδραση. Καθώς αυξάνεται η κακοήθεια της αλλοίωσης, η έκφραση της L1 πρωτεΐνης περιορίζεται. Η ανίχνευση των πρώιμων HPV πρωτεϊνών είναι δύσκολη, γιατί αυτές εκφράζονται σε μικρές ποσότητες στους μολυσμένους ιστούς.

3.2.5 Southern και Northern blot Υβριδοποίηση

Οι μέθοδοι υβριδοποίησης αποτελούν μεθόδους επιλογής για την ανίχνευση DNA ή RNA του ιού HPV σε επιχρίσματα ή δείγματα ιστού. Πραγματοποιούνται είτε απευθείας είτε μετά την ενίσχυση του DNA ή RNA του ιού μέσω της PCR. Η βασική αρχή των τεχνικών υβριδοποίησης είναι ο σχηματισμός ζεύγους μεταξύ της μονής DNA αλυσίδας, των μορίων RNA ή των κλωνοποιημένων τύπων HPV, των μετουσιωμένων DNA παραγώγων και των μορίων νουκλεϊκού οξέος του ιού εντός του κυττάρου, το οποίο και αντιπροσωπεύει τον στόχο της υβριδοποίησης.

Χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση HPV DNA ή RNA από βιοψίες και ειδικότερα η Southern blot για DNA και η Northern blot για RNA. Η Southern blot θεωρείται «ο χρυσός κανόνας» για την ανίχνευση του HPV γονιδιώματος, λόγω της υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας, της δυνατότητας καθορισμού της φυσικής κατάστασης του ιικού DNA (επισωμική ή ενσωματωμένη) και της δυνατότητας ημιποσοτικής μέτρησης του ιικού φορτίου (IARC 2007). Παρόλα αυτά δεν έχουν εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πρακτική, διότι είναι χρονοβόρες, δύσκολες τεχνικές και απαιτούν μεγάλη ποσότητα καθαρών νουκλεϊκών οξέων. Επίσης απαιτούν καλά συντηρημένα, πλήρους μεγέθους νουκλεϊκά οξέα. Για τον λόγο αυτό δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε μονιμοποιημένους ιστούς, όπου το DNA συχνά είναι διασπασμένο.

3.2.6 In-Situ Υβριδοποίηση

Πρόκειται για τεχνική με την οποία αναγνωρίζονται ειδικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες σε τομές ιστών με διατηρημένη μορφολογία, γεγονός που επιτρέπει τον ακριβή τοπογραφικό εντοπισμό του νουκλεοτιδίου-στόχου μέσα στον ιστό. Μπορεί να εφαρμοστεί σε μονιμοποιημένους και παραφινοποιημένους ιστούς, έχει όμως μέτρια

ευαισθησία και ειδικότητα. Η μέθοδος μπορεί επίσης να ανιχνεύσει mRNA ως δείκτη έκφρασης των γονιδίων όταν τα επίπεδα των ιικών πρωτεϊνών είναι χαμηλά. Η ευαισθησία της μεθόδου μπορεί να αυξηθεί αν συνδυαστεί με την PCR, η τεχνική όμως αυτή είναι δύσκολη και μη εφαρμόσιμη ευρέως.

3.2.7 Hybrid Capture

Μία άλλη πρόσφατα αναπτυγμένη μέθοδος υβριδοποίησης είναι η Hybrid Capture (HCA) η οποία χρησιμοποιείται ευρέως σε επιδημιολογικές μελέτες και στην καθημερινή κλινική πράξη. Με την μέθοδο αυτή είναι δυνατόν να αναγνωριστούν 13 τύποι υψηλού κινδύνου και 5 τύποι χαμηλού κινδύνου καθώς και να μετρηθεί ημιποσοτικά το ιικό φορτίο. Η εφαρμογή της στην έρευνα είναι περιορισμένη.

3.2.8 Αλυσιδωτή Αντίδραση της Πολυμεράσης (PCR)

Η PCR προτάθηκε από τους Saiki et al., το 1985 ως ένα ισχυρό εργαλείο της μοριακής γενετικής για την εκθετική ενίσχυση συγκεκριμένων αλληλουχιών από ελάχιστη ποσότητα DNA (685). Η τεχνική αυτή έφερε επανάσταση στην ιολογία, λόγω της ιδιαίτερα υψηλής ευαισθησίας της. Χαρακτηρίζεται από ενίσχυση ελάχιστων ποσοτήτων ορισμένων αλληλουχιών του DNA στόχου κατά εκατομμύρια φορές (10^9 μετά από 30 κύκλους). Πρόκειται για μια κυκλική θερμική διαδικασία που περιλαμβάνει τρία στάδια:

1. Αποδιάταξη DNA-διαχωρισμός της διπλής έλικας (μετουσίωση, Denaturation)

Η διπλή έλικα DNA διαχωρίζεται σε δύο μονές αλυσίδες

2. Υβριδισμός εκκινητών (Annealing)

Οι εκκινητές ζευγαρώνουν ειδικά με τη συμπληρωματική τους αλληλουχία-στόχος στη μονή αλυσίδα DNA

3. Επέκταση-Επιμήκυνση (Extension-Elongation)

Μία θερμοσταθερή DNA πολυμεράση παράγει πολλαπλά αντίγραφα του τμήματος του DNA μεταξύ των δύο εκκινητών.

Από εδώ και πέρα, οι πρόσφατα παραγόμενες διπλές αλυσίδες και όχι όλο το DNA του ιού, αποτελούν τα πρότυπα για τους επόμενους κύκλους PCR.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου ποικίλουν ανάλογα με το είδος των εκκινητών, το μέγεθος του προϊόντος, τις συνθήκες της αντίδρασης, τη δραστικότητα της DNA πολυμεράσης, το φάσμα των HPV ιών που ενισχύονται, την ικανότητα ανίχνευσης πολλαπλών τύπων και την διαθεσιμότητα πρωτοκόλλου ειδικού για τον κάθε τύπο.

Οι εκκινητές μπορεί να είναι είτε ειδικοί του τύπου του ιού, είτε γενικοί (generic). Οι τελευταίοι μπορούν να ανιχνεύσουν μεγάλο εύρος των τύπων των ιών HPV σε μία και μόνη αντίδραση. Γενικοί εκκινητές είναι οι MY09/MY11 (ανιχνεύουν 1 αντίγραφο ανά 10^2 κύτταρα), οι GP5+/GP6+ (ανιχνεύουν 1 αντίγραφο ανά 10^4 έως 10^5 κύτταρα), οι PGMY09/11 και οι SPF10, οι L1C1 και L1C2M, οι GP5/GP6, οι WD primers. Από αυτούς οι MY09/MY11, οι PGMY09/11, οι GP5+/GP6+ και οι SPF10 ενισχύουν 18 τύπους HPV που σχετίζονται άμεσα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 83) καθώς και άλλους υψηλού ή χαμηλού κινδύνου τύπους (32, 44, 53, 57, 81). Οι L1C1 και L1C2M ενισχύουν όλους τους παραπάνω 18 τύπους, εκτός των HPV 73 και HPV 82 . Οι GP5/GP6 ενισχύουν τους τύπους 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45. Οι WD ενισχύουν τους τύπους 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 42, 45, 52.

Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η ενίσχυση ελάχιστων ποσοτήτων από HPV DNA που πιθανόν να έχει επιμολύνει το δείγμα, γεγονός που οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Επίσης άγνωστη είναι η κλινική σημασία της ανίχνευσης τόσο ελάχιστων ποσοτήτων HPV DNA. Θεωρείται ότι πολλά από τα PCR θετικά αποτελέσματα δεν αντιπροσωπεύουν αυτή καθαυτή τη λοίμωξη αλλά επιμόλυνση της επιφάνειας του ιστού από τον ιό. Ιδιαίτερα πρωτόκολλα PCR είναι η real-time PCR και η RT-PCR.

3.2.9 Real-Time PCR

Η Real-Time PCR αποτελεί ένα πρωτόκολλο PCR, όπου χρησιμοποιείται μία 5΄-εξωνουκλεάση και ανιχνεύεται σε πραγματικό χρόνο η συσσώρευση φθορισμού. Η απελευθέρωση φθορισμού σε κάθε κύκλο ενίσχυσης είναι ευθέως ανάλογη με την ποσότητα των ενισχυμένων τμημάτων που παράγονται, εξ ου και θεωρείται μία ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση του ιικού φορτίου.

3.2.10 RT-PCR (reverse transcriptase)

Η μέθοδος αυτή ανιχνεύει το ιικό RNA και έτσι αξιολογεί την έκφραση των HPV πρωτεϊνών στις μολυσμένες περιοχές.

Μετά την PCR με γενικούς εκκινητές μπορεί να γίνει τυποποίηση του ιού με διάφορες μεθόδους χρησιμοποιώντας το προϊόν ενίσχυσης της PCR. Αυτές οι μέθοδοι τυποποίησης είναι η Southern blot υβριδοποίηση, η type-specific PCR, η dot blot υβριδοποίηση, η RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), η ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ή η EIA (Enzyme Immunoassay), η reverse line blot υβριδοποίηση

(LiPA), η SSCP (Single-Strand Conformational Polymorphisms) και η αλληλούχιση του DNA (Sequencing).

Προσδιορισμός πρωτοταγούς αλληλουχίας του DNA των ιών HPV

Η μοναδική διαδικασία με την οποία μπορούμε να αναγνωρίσουμε όλους τους τύπους των HPV και τις παραλλαγές τους είναι ο προσδιορισμός της πρωτοταγούς αλληλουχίας του DNA του ενισχυμένου προϊόντος της PCR (αλληλούχιση, sequencing) με κοινούς (consensus) εκκινητές, είτε μετά από πολλαπλασιασμό του σε πλασμίδια είτε απευθείας μοριακή ανάλυση του προϊόντος της PCR. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαιτέρως εργώδης και δαπανηρή, ενώ σε περίπτωση πολλαπλής λοίμωξης αναγνωρίζει μόνο τον τύπο που εκφράζεται περισσότερο (IARC 2007).

3.2.11 Ορολογικές εξετάσεις (ELISA)

Η παραγωγή αντισωμάτων έναντι των HPV είναι καθοριστικός δείκτης της ανοσολογικής προστασίας του οργανισμού. Επίσης αποτελεί σημαντικό επιδημιολογικό εργαλείο στην εκτίμηση παλιών και παροντικών λοιμώξεων με τον ιό καθώς και για την πρόβλεψη των προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών που σχετίζονται με τον HPV. Η παραγωγή αντισωμάτων απέναντι στο καψίδιο του HPV χρησιμεύει ως δείκτης αθροιστικής έκθεσης στον ιό, ενώ αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών Ε6 και Ε7 είναι δείκτες κακοήθειας σχετιζόμενης με τους HPV στον τράχηλο της μήτρας ή το στοματοφάρυγγα.

Η πλέον αποδεκτή και ευρέως διαδεδομένη μέθοδος ανίχνευσης των αντικαψιδιακών αντισωμάτων είναι η ELISA για VLPs (Viral-Like Particles). Τα ανθρώπινα αντισώματα είναι συνήθως ειδικά για κάθε τύπο ιού, ενώ υπάρχουν και μη ειδικά (από διασταυρούμενη αντίδραση) αντισώματα σε πολύ χαμηλότερους τίτλους. Επίσης τα ανθρώπινα αντικαψιδιακά αντισώματα στοχεύουν κυρίως έναντι των επιτόπων της L1 πρωτεΐνης. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ 50-75%. Επίσης φαίνεται ότι ορολογική αντίδραση επέρχεται συνηθέστερα σε βαριές, εμμένουσες λοιμώξεις παρά σε ήπιες, παροδικές λοιμώξεις (IARC 2007).

Γενικά, κάθε μέθοδο περιορίζεται από την ευαισθησία, την ειδικότητα, το κόστος και την εμπορική διαθεσιμότητα. Είναι σημαντικό και θεμελιώδες να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών τεχνικών ανίχνευσης HPV, προκειμένου να τεκμηριωθεί η αιτιολογική σχέση του HPV με τις στοματικές αλλοιώσεις.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι ο υπολογισμός του επιπολασμού της λοίμωξης από τον ιό HPV στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας ασθενών της Βορειοδυτικής Ελλάδας και η εκτίμηση του ρόλου αυτού στην καρκινογένεση αλλά και στην πρόγνωση των παραπάνω καρκίνων**.**

4.1 Κύριος στόχος

Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση του ιού HPV στα επιθηλιακά κύτταρα των υπό μελέτη ιστών ασθενών με διαγνωσμένο καρκίνο στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας για να εκτιμηθεί το αποδοτέο κλάσμα των παραπάνω καρκίνων που σχετίζεται με τον ιό HPV.

4.2 Δευτερεύοντες στόχοι

1) Η απεικόνιση του δημογραφικού προφίλ (ηλικία, φύλο, συνήθειες καπνίσματος, σεξουαλική συμπεριφορά, κατανάλωση αλκοόλ κλπ.) των ασθενών με HPV(+) καρκίνο στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας.

2) Η τυποποίηση του ιού και η κατηγοριοποίηση αυτού σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου.

3) Η συσχέτιση του επιπολασμού του ιού HPV με την ιστολογική διάγνωση, την διαφοροποίηση και με πολλούς άλλους εξωγενείς αιτιολογικούς παράγοντες.

4) Η συγκριτική ανάδειξη της επίπτωσης των HPV(+) καρκινωμάτων μεταξύ της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα και η καταγραφή των διαφορών μεταξύ τους και των ιδιαιτεροτήτων τους.

5) Η κατανομή των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα σύμφωνα με την κατάσταση του HPV, με τις κατηγορίες T,N,M της σταδιοποίησης TNM και το είδος της θεραπείας που έχει ακολουθηθεί.

6) Η καταγραφή των επιπλοκών μετά από θεραπεία, η τυχόν υποτροπή της νόσου αλλά και οι θάνατοι και τα αίτια που οφείλονται.

7) Να καταγραφούν οι συνυπάρχουσες προκαρκινικές βλάβες στόματος, οι Λεμφαγγειακές, Περιαγγειακές και Περινευρικές διηθήσεις, οι δεύτεροι πρωτοπαθείς καρκίνοι, η εντόπιση και ο χρόνος εμφάνισής τους.

4.3 Μετρήσεις και Ερωτηματολόγιο μελέτης

4.3.1 Κύριες μετρήσεις

Οι κύριες μετρήσεις αυτής της μελέτης που αφορά ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο στοματοφάρυγγος και στοματικής κοιλότητας είναι:

- Το status HPV(+/-) όπως έχει οριστεί από τα ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης, της p16 Ανοσοϊστοχημείας και της Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (PCR).
- Η εντόπιση του όγκου σε περιοχές (Στοματοφάρυγγας ή Στοματική Κοιλότητα) και σε υποπεριοχές**.**

4.3.2 Δευτερεύουσες μετρήσεις

Επειδή πρόκειται για μια περιγραφική μελέτη παρατήρησης έχουν καταγραφεί όλοι οι ασθενείς και διάφορα δεδομένα που έχουν συμπεριληφθεί στο

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1) Επώνυμο: _____
2) Όνομα: _____
3) Ν.Π.Σ: __ __ __ __ __ __
4) Α.Μ.Κ.Α: __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __
5) Κινητό τηλέφωνο: __ __ __ __ __ __ __ __ __ __
6) Σταθερό τηλέφωνο: __ __ __ __ __ __ __ __ __ __
7) Φύλο (Α/Θ): _____
8) Ηλικία (έτη): _____
9) Τόπος διαμονής: _____
10) Εργασία: _____
11) Επίπεδο εκπαίδευσης/ Παιδεία (έτη): <= 12 ☐ > 12 ☐
12) Ημερομηνία διάγνωσης : _____

ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

13) Ύψος (εκ): _____

14) Βάρος σώματος (kg): _____

15) Δείκτης μάζας σώματος (BMI): _____

16) Στερητικές Διαιτητικές Καταστάσεις: Όχι ☐ Ναι ☐ :

Έλλειψη σιδήρου ☐ βιταμίνης Α ☐

Έλλειψη Ρετινόλης ☐ β-καροτίνης ☐

17) Κάπνισμα: Όχι ☐ Πρώην Καπνιστής ☐ Τρέχων Καπνιστής ☐ :

Εώς 1 πακέτο την ημέρα ☐

2 - 3 πακέτα την ημέρα ☐

Διάρκεια σε χρόνια: _____

18) Αλκοόλ: Όχι ☐ Πρώην Πότης ☐ Τρέχων Πότης ☐ :

<4 ποτήρια/ημέρα ☐

>4 ποτήρια/ημέρα ☐

Διάρκεια σε χρόνια: _____

19) Στοματική Υγιεινή: Καλή ☐ Φτωχή ☐

20) Χρόνιοι ερεθιστικοί και τραυματικοί παράγοντες: Όχι ☐ Ναι ☐ :

κατεστραμμένα οξύαιχμα δόντια ☐ κακότεχνες προσθετικές αποκαταστάσεις ☐

πολύ θερμά φαγητά και ποτά ☐ οδοντοστοιχίες που δεν εφαρμόζουν καλά ☐

μεγάλη χρήση καρυκευμάτων ☐ γαλβανικά ρεύματα ☐

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

21) Συμπτώματα/ Σημεία : Ασυμπτωματικός ☐ Αντανακλαστική ωταλγία ☐

Οδυνοφαγία ☐ Δυσφαγία ☐ Αιμορραγία ☐ Δυσκαταποσία ☐

Ανεξήγητη απώλεια δοντιών ☐ Ανεξήγητος πόνος στη στοματική κοιλότητα ☐

Τραχηλική διόγκωση/λεμφαδενοπάθεια ☐ Τρισμός ☐

Περιορισμένη κινητικότητα των ευκίνητων ανατομικών δομών του στόματος ☐

Διόγκωση υπογνάθιων σιαλογόνων αδένων ☐ Σιελόρροια ☐

Μειωμένη αισθητικότητα ☐ Μη καλή εφαρμογή των τεχνητών οδοντοστοιχιών ☐

Δυσαρθρία ☐ Κακοσμία στόματος ☐ Απώλεια βάρους ☐ Ωχρότητα ☐

Βλάβη ελκώδης, επηρμένη, εφελκιδώδης ☐

Σκλήρυνση & διήθηση των υποκείμενων ιστών ☐ Πάχυνση του εδάφους στόματος ☐

Έλκη που δεν επουλώνονται γρήγορα και εύκολα ☐

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

22) Συνοδές Παθήσεις : _____

23) Ανοσοκαταστολή : Όχι ☐ Ναι ☐

24) Συνυπάρχουσες Προκαρκινικές Βλάβες/Καταστάσεις Στόματος : Όχι ☐ Ναι ☐

Λευκοπλακία ☐ Ερυθροπλακία ☐ Υπερώιες αλλοιώσεις ανάστροφων καπνιστών ☐

Ομαλός Λειχήνας ☐ Υποβλεννογόνια Ίνωση ☐ Δισκοειδής Ερυθηματώδης Λύκος ☐

Ακτινική Χειλίτις ☐ Συγγενής Δυσκεράτωση ☐ Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση ☐

25) Δεύτεροι πρωτοπαθείς καρκίνοι : Σύγχρονοι ☐ Μετασύγχρονοι ☐

Χρόνος εμφάνισης (μήνες) στους μετασύγχρονους : _____

Εντόπιση: Κεφαλή/Τράχηλος ☐ Πνεύμονες ☐ Δέρμα ☐

Προστάτης ☐ Έντερο ☐ Νεφρός ☐ Μαστός ☐

26) Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό : Όχι ☐ Ναι ☐ :

Ca γενικώς ☐ Ca στοματικής κοιλότητας /στοματοφάρυγγος ☐

HPV (+) αλλοιώσεις ☐ HPV (+) Ca σε άλλες εντοπίσεις ☐

HPV (+) Ca στοματικής κοιλότητας ή στοματοφάρυγγος ☐

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

27) Αριθμός Σεξουαλικών συντρόφων : 0-3 ☐ >=4 ☐

28) Στοματο-Γεννητική Επαφή : Ναι ☐ Όχι ☐

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

29) Επισκόπηση στοματικής κοιλότητας & στοματοφάρυγγος : ☐

30) Ψηλάφηση στοματικής κοιλότητας & στοματοφάρυγγος : ☐

31) Ενδοσκόπηση : ☐

32) Ψηλάφηση τραχήλου : ☐ 33) U/S τραχήλου : ☐

34) Εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος : ☐

35) Ακτινογραφία θώρακος : ☐ 36) Σπιρομέτρηση : ☐

37) Αξονική τομογραφία : ☐ _____

38) Μαγνητική τομογραφία : ☐ _____

39) PET-CT : ☐

40) Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) : ☐ 41) Ιστολογική εξέταση : ☐

42) Ανοσοϊστοχημεία (p16) : ☐

43) Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR) : ☐

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ κατά AJCC / TNM, 8η Έκδοση

44) Εντόπιση του όγκου:

Στοματική κοιλότητα ☐ :

Χείλη ☐ Στοματική γλώσσα ☐ Έδαφος στόματος ☐ Οπισθιογόμφιο τρίγωνο ☐

Φατνιακές ακρολοφίες και ούλα ☐ Σκληρά υπερώα ☐ Παρειακός βλεννογόνος ☐

Στοματοφάρυγγας ☐ :

Παρίσθμιες αμυγδαλές ☐ Ρίζα της γλώσσας ☐ Μαλθακή υπερώα ☐

Αμυγδαλικές καμάρες ☐ Οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα ☐

	c TNM	**p TNM**
45)	T : _____	T : _____
46)	N : _____	N : _____
47)	M : _____	M : _____

48) Ψηλαφητή Τραχηλική Λεμφαδενοπάθεια : Όχι ☐ Ναι ☐ Επίπεδο : ____

49) Απομακρυσμένες μεταστάσεις : Όχι ☐ Ναι ☐

Εντόπιση : Πνεύμονες ☐ Οστά ☐ Ήπαρ ☐ Μεσοθωράκιο ☐

50) Σταδιοποίηση κατά AJCC :

p16 (-) : 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IVA ☐ IVB ☐ IVC ☐

p16 (+) : 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

51) Ιστολογική Διάγνωση : _____

52) Διαφοροποίηση : Χωρίς ☐ Χαμηλή ☐ Μέτρια ☐ Υψηλή ☐

53) Διηθήσεις Λεμφαγγειακές : Ναι ☐ Όχι ☐

54) Διηθήσεις Περιαγγειακές : Ναι ☐ Όχι ☐

55) Διηθήσεις Περινευρικές : Ναι ☐ Όχι ☐

HPV ΣΤΟΙΧΕΙΑ

56) Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR) : HPV Status : (+) ☐ (-) ☐

Ανεπαρκές DNA ☐ Υπότυπος : _____ Low Risk ☐ High Risk ☐

Συνύπαρξη 2 ή > υπότυπων : Όχι ☐ Ναι ☐: ____

57) Ανοσοϊστοχημεία : Υπερέκφραση πρωτεΐνης p16 : (+) ☐ (-) ☐

Εντόπιση : Ενδοκυττάρια ☐ Ενδοεπιθηλιακή ☐

58) HPV(+) Προκαρκινικές/ Καρκινικές Αλλοιώσεις σε άλλες εντοπίσεις :

Όχι ☐ Ναι ☐ :

Τράχηλος της μήτρας ☐ Κόλπος ☐ Αιδοίο ☐ Πέος ☐

Ανδρική ουρήθρα ☐ Πρωκτός ☐ Οισοφάγος ☐ Λάρυγγας ☐

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

59) Πρωτογενής Θεραπεία : 1) Χειρουργική : Όχι ☐ Ναι ☐

2) Μη χειρουργική : Όχι ☐ Ναι ☐ :

α) Ακτινοθεραπεία : Όχι ☐ Ναι ☐ :

Αριθμός συνεδριών ΑΚΘ : ____

β) Ακτινοχημειοθεραπεία : Όχι ☐ Ναι ☐ :

Αριθμός συνεδριών ΑΚΘ : ____Κύκλοι ΧΜΘ : ____

60) Χειρουργική τεχνική : Διαστοματική αφαίρεση όγκου με :

CO2 laser ☐ Ηλεκτροκαυτηρίαση ☐ Συνδυασμός των παραπάνω ☐

Τμηματική Γναθεκτομή ☐ Πρόσθια Γναθοτομή ☐ Παρωτιδεκτομή ☐

En bloc εκτομή του όγκου μαζί με το οπίσθιο τμήμα της κάτω γνάθου ☐

Μέση Γναθο-Γλωσσοτομή ☐ Υπερυοειδική Φαρυγγοτομή ☐

Ολική Γλωσσεκτομή ή/και Ολική Λαρυγγεκτομή ☐

Σύγκλειση σε 1ο σκοπό ☐

Χρήση : α) Κρημνών μεταθέσεως ☐

β) Ελεύθερων δερμομυϊκών κρημνών ☐

γ) Ελεύθερων δερματικών μοσχευμάτων ☐

δ) Οστεοδερματικών μοσχευμάτων ☐

Λεμφαδενικός καθαρισμός : Όχι ☐ Ναι ☐ :

	Αριστερά	Δεξιά
Επίπεδα τραχηλικών λεμφαδένων :		
Ομάδα Ια (υπογενείδιοι)	☐	☐
Ομάδα Ιβ (υπογνάθιοι)	☐	☐
Ομάδα ΙΙ (άνω σφαγιτιδικοί)	☐	☐
Ομάδα ΙΙΙ (μέσοι σφαγιτιδικοί)	☐	☐
Ομάδα IV (κάτω σφαγιτιδικοί)	☐	☐
Ομάδα V (οπίσθιου τραχηλικού τριγώνου)	☐	☐
Ομάδα VI (πρόσθιο διαμέρισμα)	☐	☐
Ομάδα VII (άνω μεσοθωρακικοί)	☐	☐
Οπισθοφαρυγγικοί (του Rouviere)	☐	☐

Είδη λεμφαδενικού καθαρισμού :

1. Ριζικός ☐ ☐
2. Τροποποιημένος Ριζικός ☐ ☐
3. Λειτουργικός ☐ ☐
4. Επιλεκτικός ☐ ☐
5. Εκτεταμένος Ριζικός ☐ ☐

---

61) Επικουρική Θεραπεία : 1) Καμία : Όχι ☐ Ναι ☐

2) Ακτινοθεραπεία : Όχι ☐ Ναι ☐ : Αριθμός συνεδριών : ____

3) Ακτινοχημειοθεραπεία : Όχι ☐ Ναι ☐ :

Αριθμός συνεδριών ΑΚΘ : ____

Κύκλοι ΧΜΘ : ____

62) Επιπλοκές μετά από θεραπεία :

Αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ☐ Αιμάτωμα ☐

Τραχειοστομία ☐ Levine σίτισης ☐ Λοίμωξη τραύματος ☐

Δερματίτιδα ☐ Λοίμωξη αναπνευστικού ☐ Ξηροστομία ☐

Πνευμονικές εκδηλώσεις ☐ Βλεννογονίτιδα ☐ Δυσφαγία ☐

Τραυματισμός νεύρου ☐ : _____

Τραυματισμός αγγείων ☐ : _____

Τραυματισμός μείζονος θωρακικού πόρου/ Χυλοφόρο συρίγγιο ☐

63) Υποτροπή νόσου : Όχι ☐ Ναι ☐ :

Ημερομηνία εμφάνισης : _____

64) Θάνατος : Όχι ☐ Ναι ☐ :

Αίτιο :

HPV(+) Ca στοματικής κοιλότητας ή στοματοφάρυγγος με μεταστάσεις ☐

Άλλα αίτια ☐ : _____

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Σχεδιασμός μελέτης

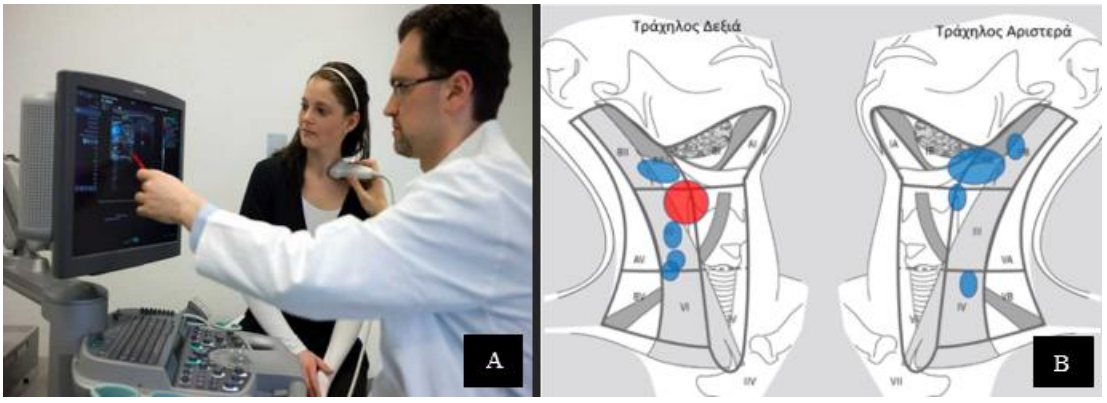
Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρατήρησης κατά κύριο λόγο αλλά και αναδρομική δευτερεύουσα συλλογή δεδομένων από αρχεία ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας.

Για τους ασθενείς που ανήκουν στο προοπτικό μέρος της μελέτης, οι οποίοι προσήλθαν για εξέταση στα Εξωτερικά Ιατρεία της ΩΡΛ ή της Γναθοχειρουργικής ή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, η αρχική προσέγγιση περιελάμβανε λήψη λεπτομερούς ιστορικού, διενέργεια πλήρους ΩΡΛ κλινικής εξέτασης με επισκόπηση και ψηλάφηση της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα, αξιολόγηση της οδοντοφυΐας και ενδοσκόπηση με χρήση εύκαμπτου ή/και άκαμπτου ενδοσκοπίου (Εικόνα 109) όπου εκτιμήθηκε η θέση και η επέκταση του όγκου καθώς και η λειτουργία των κρανιακών νεύρων.



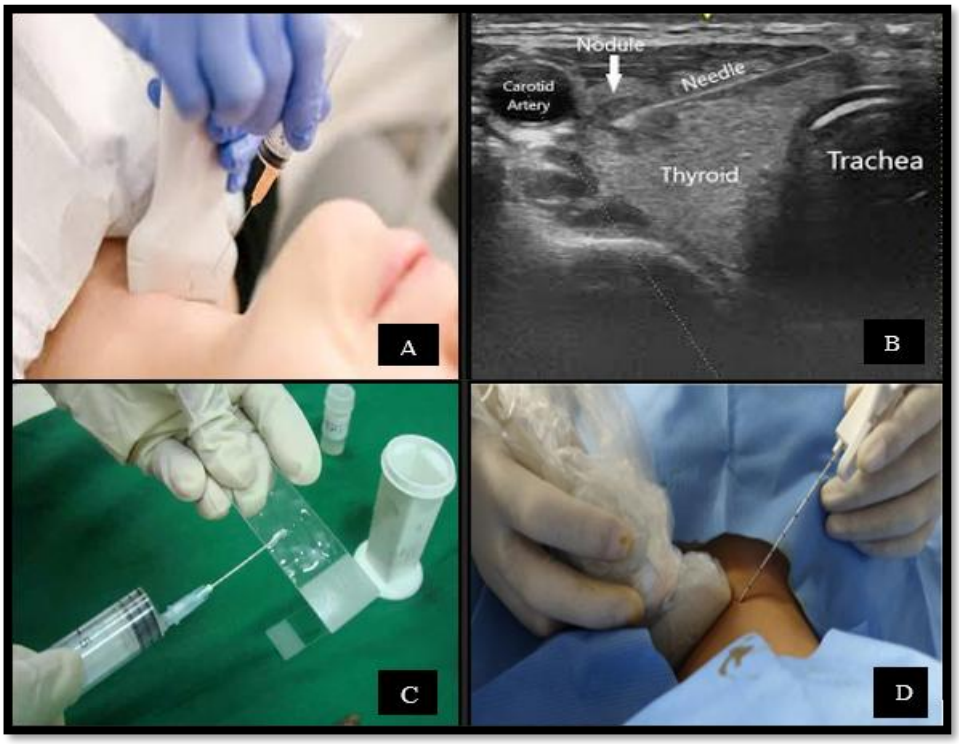
Εικόνα 109: Α. Ενδοσκόπηση με Άκαμπτο Ενδοσκόπιο.
Β. Εύκαμπτα Ενδοσκόπια με φορητή πηγή ψυχρού φωτισμού και καταγραφικό σύστημα.
(πηγή: Φωτογραφικό αρχείο ΩΡΛ Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων)

Στη συνέχεια ακολούθησε ψηλάφηση του τραχήλου για αναζήτηση ψηλαφητών διογκωμένων λεμφαδένων. Οι τραχηλικοί λεμφαδένες βρίσκονται συνήθως επιφανειακά στον τράχηλο και μπορούν να εξεταστούν με λεπτομέρεια και αξιοπιστία με την βοήθεια της υπερηχογραφίας. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ολοκληρώνεται με τη χαρτογράφηση των τραχηλικών λεμφαδένων η οποία είναι πολύ σημαντική στην αξιολόγηση και τον χειρουργικό προγραμματισμό ασθενών με όγκους στοματοφάρυγγος και στοματικής κοιλότητας. Αποτελεί υπερηχογραφική τεχνική με την οποία γίνεται λεπτομερής καταγραφή των λεμφαδένων του τραχήλου σε αριθμό, διαστάσεις και εντόπιση. Στη συνέχεια, γίνεται αποτύπωση σε ειδικό σχεδιάγραμμα (Εικόνα 110).



Εικόνα 110: Α. Λεπτομερής καταγραφή σε αριθμό, διαστάσεις, εντόπιση και Β. Χαρτογράφηση τραχηλικών λεμφαδένων μέσω Υπερηχογραφίας.
(πηγή: Προσωπικό φωτογραφικό αρχείο Καθηγητή Γ. Ψυχογιού)

Πέρα από τη διάγνωση τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων, η υπερηχογραφία είναι απαραίτητη για τη διενέργεια υπερηχογραφικά καθοδηγούμενης παρακέντησης σε ύποπτους για κακοήθεια όγκους ή ύποπτους για μετάσταση λεμφαδένες του τραχήλου με λεπτή βελόνα (FNAC) προς κυτταρολογική εξέταση ή βιοψία διά τέμνουσας βελόνης (Core Needle Biopsy-CNB) προς παθολογοανατομική εξέταση και πιο ασφαλές αποτέλεσμα (Εικόνα 111). Η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη βιοψία είναι γενικώς μία ακριβής, αξιόπιστη και ελάχιστα επεμβατική πράξη όπου η υπό συνεχή παρακολούθηση με υπερήχους ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο τραυματισμού των παρακείμενων ιστών. Διενεργείται υπό τοπική αναισθησία και οι επιπλοκές όπως δημιουργία αιματώματος ή λοίμωξης είναι σπάνιες.

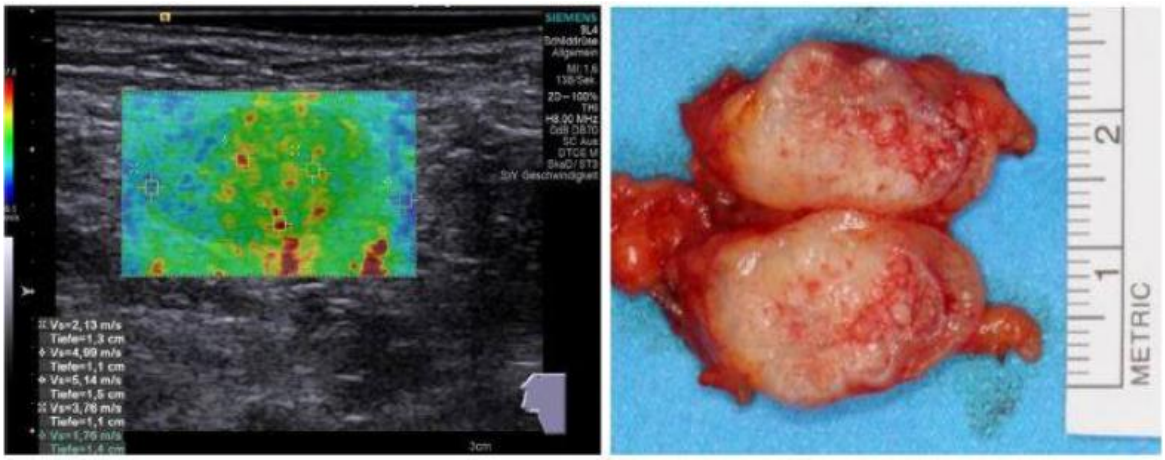


Εικόνα 111: Α. Διενέργεια υπερηχογραφικά καθοδηγούμενης (Β) παρακέντησης σε ύποπτο για μετάσταση τραχηλικό λεμφαδένα με λεπτή βελόνα (FNA**C**) προς κυτταρολογική εξέταση (C). D. Βιοψία διά τέμνουσας βελόνης **(**Core Needle Biopsy-CNB) προς παθολογοανατομική εξέταση. (πηγή: Φωτογραφικό αρχείο ΩΡΛ Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων)

Η Ελαστογραφία είναι μια υπερηχογραφική τεχνική που επιτρέπει τη μέτρηση της ελαστικότητας και της σκληρότητας των ιστών (Εικόνα 112). Αξιοποιώντας το γεγονός ότι οι κακοήθεις ιστοί είναι σκληρότεροι από τους καλοήθεις ή φυσιολογικούς, μπορεί να μας δώσει πολύ σημαντικές πληροφορίες για τη επικινδυνότητα ενός μορφώματος. Σε περιπτώσεις τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων από πλακώδη καρκινώματα, η Ελαστογραφία είναι πολύ αξιόπιστη και σημαντική εξέταση (Εικόνα 113) (686).



Εικόνα 112: Υπερσύγχρονο υπερηχοτομογραφικό μηχάνημα (Acuson Redwood, Siemens) που επιτρέπει υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφία, έγχρωμο Doppler, απεικόνιση Spectral Doppler, πανοραμική απεικόνιση και ιδιαίτερα Ελαστογραφία τέταρτης γενιάς. **(πηγή:** προσωπικό φωτογραφικό αρχείο Καθηγητή Γ. Ψυχογιού**)**



Εικόνα 113: Πολυτροπικό Υπερηχογράφημα με Ποσοτική Απεικόνιση Εικονικής Αφής (Virtual Touch Imaging Quantification-VTIQ) για τη διαφοροδιάγνωση Τραχηλικού Λεμφαδένα και Χειρουργικό παρασκεύασμα. **(πηγή:** DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.06.005**)**

Η ακριβής εντόπιση της θέσης ενός μορφώματος μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην μείωση του χειρουργικού χρόνου και των πιθανών επιπλοκών ιδιαίτερα στον τράχηλο που περιέχει πολλά αγγεία και νεύρα. Με τη σωστή χρήση της προεγχειρητικής υπερηχογραφίας ελαχιστοποιούνται οι περιπτώσεις δυσκολίας ανεύρεσης ενός μορφώματος κατά τη διάρκεια μιας βιοψίας ή χειρουργικής επέμβασης (Εικόνα 114). Στις σπάνιες περιπτώσεις που αυτό συμβεί, η χρήση της διεγχειρητικής υπερηχογραφίας με αποστειρωμένη κεφαλή υπερήχου, επιτρέπει την σίγουρη και ακριβή εντόπιση του μορφώματος.



Εικόνα 114: Χρήση της προεγχειρητικής υπερηχογραφίας τραχήλου για την ακριβής εντόπιση της θέσης ενός μορφώματος. (πηγή: Φωτογραφικό αρχείο ΩΡΛ Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και του Καθηγητή Γ. Ψυχογιού)

Σε όλους τους ασθενείς πριν υποβληθούν σε βιοψία υπό γενική ή υπό τοπική αναισθησία πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικός έλεγχος (γενική αίματος, χρόνοι πήξης, βιοχημικός έλεγχος για εκτίμηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ακτινογραφία θώρακος και/ή εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας).

Επί θετικών για κακοήθεια αποτελεσμάτων της ιστολογικής εξέτασης, ακολούθησε ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16, μοριακός έλεγχος με PCR για την ανίχνευση του ιού HPV και τυποποίηση αυτού.

Ακολούθησε συμπλήρωση του πρωταρχικού απεικονιστικού ελέγχου για την εύρεση ή αποκλεισμό δευτεροπαθών εντοπίσεων ή/και δεύτερων πρωτοπαθών όγκων με σκοπό την σταδιοποίηση της νόσου.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη διενέργεια της μελέτης και όλοι συμφώνησαν να συμμετέχουν σε αυτήν. Στη συνέχεια υπέγραψαν το ενημερωτικό φυλλάδιο και το έντυπο συγκατάθεσης και εισήλθαν στη βάση δεδομένων. Στην πορεία καταγράφηκαν τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω όπως και η πρωτογενής και η επικουρική θεραπευτική μέθοδος που ακολούθησε ο ασθενής σύμφωνα με τα ευρήματα και την επιθυμία του, οι παρενέργειες και οι επιπλοκές αυτών, η πορεία νόσου, η χρονική στιγμή στην οποία εμφανίστηκε η υποτροπή ή/και ο θάνατος και η αιτία αυτού.

Οι ασθενείς του αναδρομικού μέρους της μελέτης, με επιβεβαιωμένο με ιστολογική εξέταση καρκίνωμα στοματοφάρυγγα ή στοματικής κοιλότητας από το 2016 και μετά, συλλέχτηκαν από το αρχείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ακολούθησε

τηλεφωνική επαφή μαζί τους, ενημέρωση για τη διενέργεια της μελέτης μας και για όσους συμφώνησαν να συμμετέχουν σε αυτή, συλλογή των δημογραφικών στοιχείων και ιατρικών πληροφοριών από τους φακέλους τους, συμπλήρωση του ερωτηματολογίου της μελέτης και προγραμματισμός ραντεβού στα Εξωτερικά Ιατρεία της ΩΡΛ. Εκεί οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη ΩΡΛ εξέταση και υπέγραψαν το ενημερωτικό φυλλάδιο και το έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη. Ακολούθησε η διαλογή των ιστολογικών δειγμάτων που χρειάζονταν συμπληρωματικό μοριακό έλεγχο με PCR για την ανίχνευση του ιού HPV και την τυποποίησή του, διενέργεια αυτών και η καταγραφή των αποτελεσμάτων στη βάση δεδομένων της μελέτης.

5.2 Πληθυσμός μελέτης

Ασθενείς από την περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας που προσήλθαν στην Ωτορινολαρυγγολογική και Γναθοχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων στα πλαίσια διερεύνησης και διαγνωστικής διαδικασίας ύποπτων για κακοήθεια αλλοιώσεων του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας και διαγνώστηκαν στην πορεία με καρκίνο στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας. Επίσης στη μελέτη έλαβαν μέρος και ασθενείς με επιβεβαιωμένο ιστολογικά καρκίνο στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας οποιουδήποτε σταδίου από το 2016 και μετά. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί ή υποβλήθηκαν σε έλεγχο για ανίχνευση του ιού HPV.

5.3 Κριτήρια συμμετοχής

5.3.1 Κριτήρια εισαγωγής

Για την συμμετοχή στη μελέτη μας οι ασθενείς θα έπρεπε να εκπληρώνουν τα παρακάτω κριτήρια εισαγωγής:

1) Θετική για καρκίνο στοματικής κοιλότητας ή στοματοφάρυγγα ιστολογική εξέταση.
2) Άνδρες ή γυναίκες ηλικίας >= 18 ετών.
3) Γραπτή συγκατάθεση ασθενούς μετά από ενημέρωση για συμμετοχή στη μελέτη.
4) Έλεγχος για ανίχνευση του ιού HPV.
5) Καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία του ασθενούς από τον βιοχημικό έλεγχο.
6) Αριθμός ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων > 1.5 x 109/ L.
7) Αριθμός αιμοπεταλίων > 100 x 109 / L.

5.3.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι κατηγορίες των ασθενών που αποκλείστηκαν από την μελέτη μας είναι:

1/ Ασθενείς που δεν επιθυμούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη.

2/ Ασθενείς που παρουσίαζαν HNSCC σε ιστότοπους εκτός του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας.

3/ Όταν διατέθηκαν μόνο δείγματα αναρρόφησης λεπτής βελόνας από μεταστατικούς λεμφαδένες.

4/ Όταν διατέθηκε δείγμα ιστού χαμηλής ποιότητας που δεν επέτρεπε την κατάλληλη αξιολόγηση της κατάστασης του HPV.

5/ Εγκυμοσύνη

6/ Ασθενείς με πολύ σοβαρή νεφρική, ηπατική, καρδιοαγγειακή, πνευμονολογική πάθηση.

7/ Σοβαρές αιματολογικές διαταραχές.

5.4 Ορισμός της περιόδου της μελέτης

Η μελέτη συνολικά περιλαμβάνει περιστατικά ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας το χρονικό διάστημα 24/2/2016 - 17/5/2025. Η έναρξη του κατά κύριο λόγο προοπτικού μέρους της μελέτης καταγράφηκε στις 2/2/2021 και η αναδρομική δευτερεύουσα συλλογή δεδομένων περιλαμβάνει περιστατικά εώς και 24/2/2016.

5.5 Υλικό μελέτης

Το υλικό της μελέτης αυτής προέρχεται στο μεγαλύτερο μέρος από την ΩΡΛ Κλινική και σε ένα μικρό ποσοστό από την Γναθοπροσωπική Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Πρόκειται για ιστοτεμάχια που ελήφθησαν με βιοψία από ασθενείς, για διαγνωστικούς κυρίως λόγους, σε ύποπτες για καρκίνο αλλοιώσεις του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας.

Τα τεμάχια των ιστών αυτών μονιμοποιήθηκαν σε ουδέτερη φορμόλη 10%. Ακολούθησε η διαδικασία εμπέδωσης σε κύβους παραφίνης, η κοπή τομών πάχους 3 μm και η χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης (H/E) για μικροσκοπική παρατήρηση στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η ιστολογική διάγνωση τέθηκε μετά από εξέταση πολλαπλών τομών από ειδικό παθολογοανατόμο.

Ως **Κριτήρια επιλογής των δειγμάτων** αποτέλεσαν :

1) Η επάρκεια του υλικού στο μπλοκ παραφίνης,
2) Η ύπαρξη πλήρους ιστορικού του ασθενή,
3) Η ύπαρξη πλήρους ιστολογικής εξέτασης και διάγνωσης,
4) Η κατάταξη των καρκινωμάτων στα στάδια TNM
5) Η ύπαρξη ιστολογικής διαβάθμισης (υψηλή, μέση, χαμηλή διαφοροποίηση)

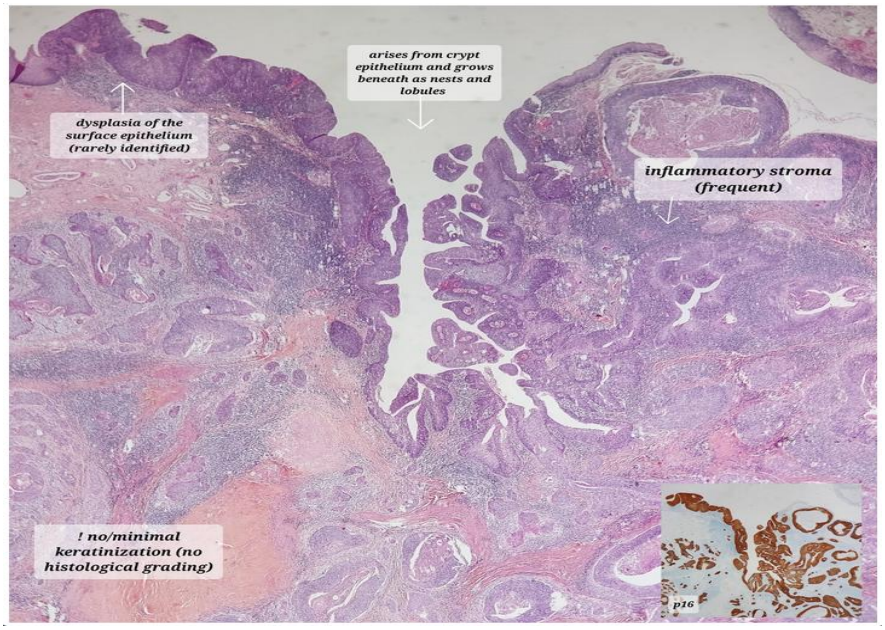
Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν αρχικά 171 ασθενείς με ύποπτες για κακοήθεια αλλοιώσεις του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας. Από αυτούς 149 διαγνώστηκαν με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας και 22 ασθενείς με άλλες μορφές κακοήθειας όπως λέμφωμα, σάρκωμα, μελάνωμα και νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης καρκίνωμα που εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Από τους 149 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οι 4 δεν εκπλήρωναν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη μας και στην τελική μελέτη συμμετείχαν συνολικά 145 ασθενείς, οι 57 από τους οποίους να ανήκουν στο αναδρομικό μέρος της μελέτης (33 ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα και 24 ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας). Η πλειοψηφία των ασθενών (88/145) διεγνώσθη με πλακώδες καρκίνωμα του στοματοφάρυγγα και 57 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας.

5.6 Μέθοδοι ανίχνευσης και τυποποίησης του ιού HPV

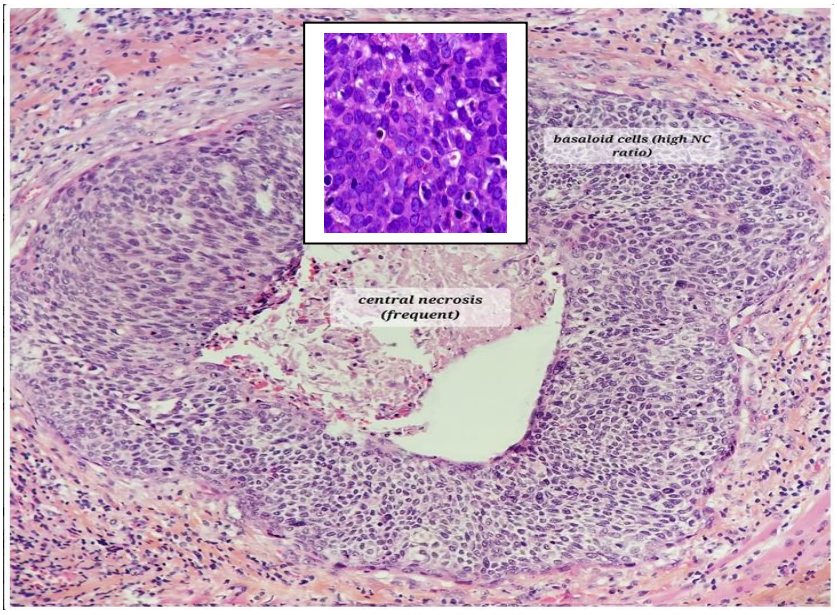
5.6.1 Ιστοπαθολογική εξέταση

Η Ιστολογική εξέταση αποτελεί μη μοριακή τεχνική και βασίζεται στη μορφολογία των κυττάρων. Έχει περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση του ιού HPV. Η ιστολογική εικόνα του OPC και OCC που σχετίζεται με τον ιό HPV παρουσιάζει κάποια διακριτά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τους καρκίνους που δεν σχετίζονται με τον ιό. Η ανεύρεση και η καταγραφή αυτών των χαρακτηριστικών ευρημάτων στην ιστολογική έκθεση των ασθενών της μελέτης μας αποτέλεσε το πρώτο βήμα στην ανίχνευση της HPV λοίμωξης. Στα χαρακτηριστικά αυτά ευρήματα περιλαμβάνονται:

- Μη κερατινοποιούμενο ή ελάχιστα κερατινοποιούμενο νεοπλασματικό στοιχείο σε αντίθεση με τους HPV(-) καρκίνους που συνήθως αφορούν κερατινοποιούμενα καρκινώματα (Εικόνα 115) (687).
- Βασσαλοειδές εμφάνιση (basaloid appearance): κύτταρα που μοιάζουν με τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας (Εικόνα 116) (687).



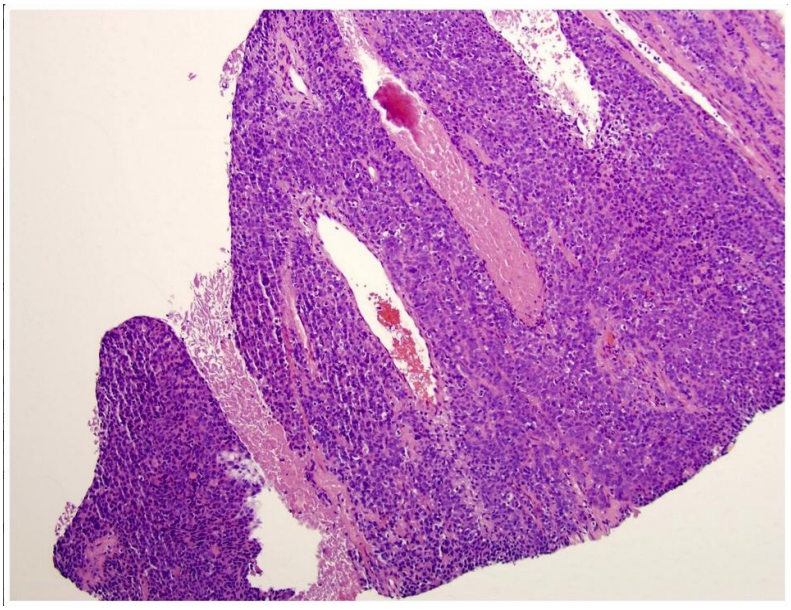
Εικόνα 115: Μη κερατινοποιούμενη ή ελάχιστα κερατινοποιούμενη μορφολογία, Λοβώδης ανάπτυξη σε μεγάλες φωλιές ή λοβούς και φλεγμονώδες αντίδραση του γύρω στρώματος. (πηγή: DOI: 10.1016/j.jasc.2015.12.001)



Εικόνα 116: Βασαλοειδές εμφάνιση με κακοήθη κύτταρα που περιέχουν υπερχρωματικούς πυρήνες και Κεντρική νέκρωση στο κέντρο των κυτταρικών φωλεών. (πηγή: DOI: 10.1016/j.jasc.2015.12.001)

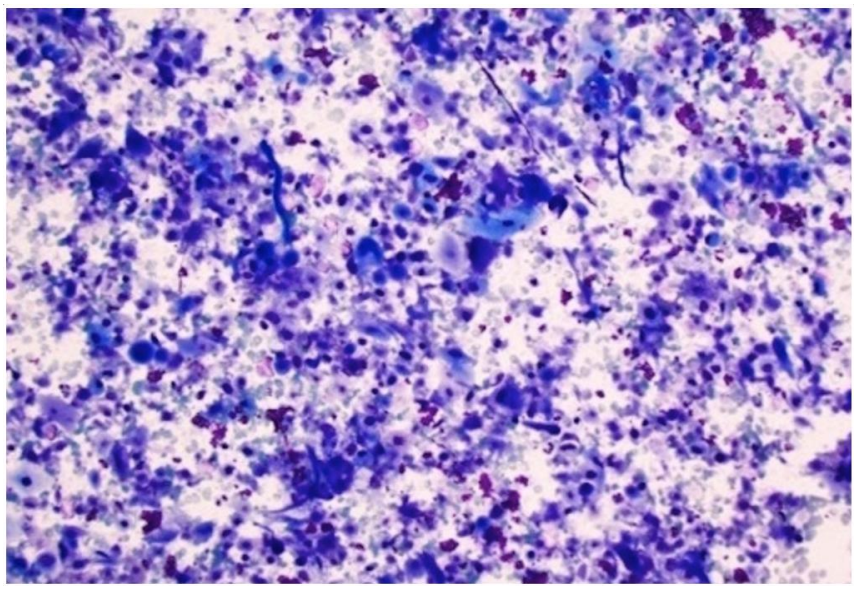
- Λοβώδης ανάπτυξη σε μεγάλες φωλιές ή λοβούς, με σαφή όρια και ελάχιστη αντίδραση του γύρω στρώματος (stromal reaction) (Εικόνα 115) (687).
- Αυξημένη παρουσία διηθούντων λεμφοκυττάρων (tumor-infiltrating lymphocytes) (Εικόνα 117) (687).

- Κεντρική νέκρωση στο κέντρο των κυτταρικών φωλεών, παρόμοια με "φαγεσωρική νέκρωση" (Εικόνα 116) (687).

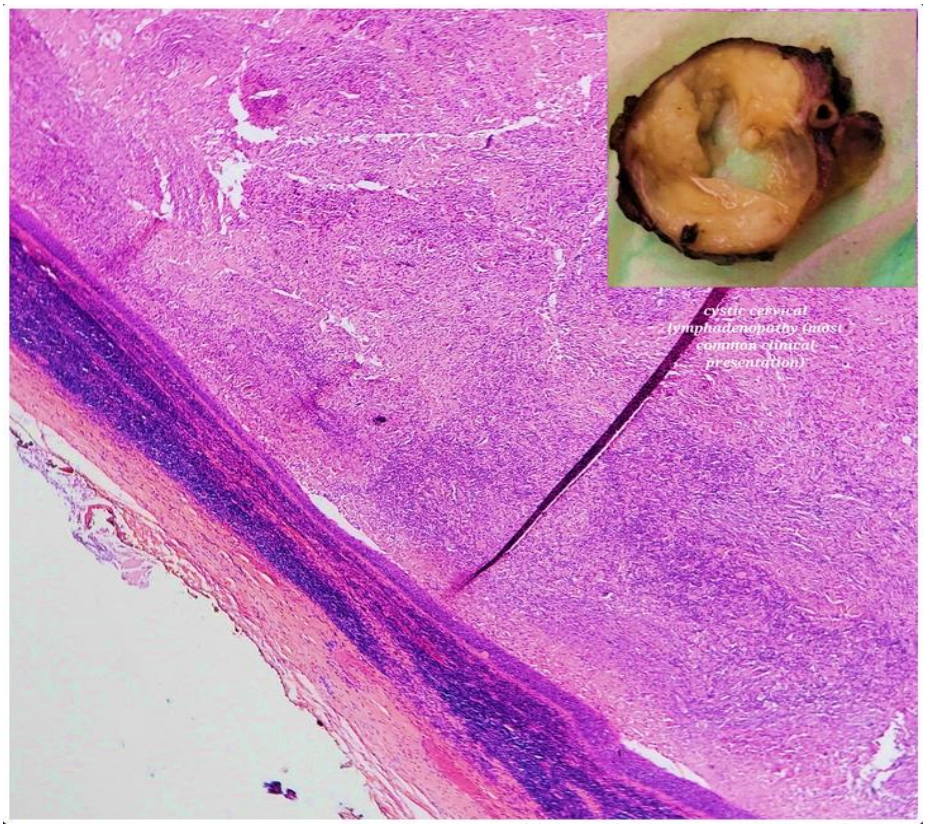


Εικόνα 117: Αυξημένη παρουσία διηθούντων λεμφοκυττάρων.
(πηγή: DOI: 10.1016/j.jasc.2015.12.001)

- Πολυάριθμα πολυπύρηνα κύτταρα ή κύτταρα με έντονο πυρηνικό πλειομορφισμό (Εικόνα 118) (687).
- Κυστικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες (Εικόνα 119) (687).



Εικόνα 118: Κύτταρα με έντονο πυρηνικό πλειομορφισμό.
(πηγή: DOI: 10.1016/j.jasc.2015.12.001)



Εικόνα 119: Κυστικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες.
(πηγή: DOI: 10.1016/j.jasc.2015.12.001)

Η ιστολογική εξέταση με την παρουσία ή όχι των παραπάνω χαρακτηριστικών ευρημάτων συμπληρώθηκε με τη διενέργεια περαιτέρω εξετάσεων, όπως ανοσοϊστοχημεία για την υπερέκφραση ή όχι της πρωτεΐνης p16, η οποία είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την παρουσία ενεργού HPV λοίμωξης. Η έντονη και διάχυτη ανοσοχρώση (σε τουλάχιστον 70% των καρκινικών κυττάρων) για πρωτεΐνη p16 επιβεβαιώνει συνήθως τη συσχέτιση με τον ιό HPV (359,440,476,687).

5.6.2 Ανοσοϊστοχημεία

Για τη διενέργεια της ανοσοϊστοχημείας στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν 3 διαδοχικές ιστολογικές τομές πάχους 3-5 μm από κάθε δείγμα τοποθετημένες σε ειδικές αντικειμενοφόρους πλάκες με θετικό φορτίο. Στις ιστολογικές τομές πραγματοποιήθηκε αποπαραφίνωση με θέρμανση σε κλίβανο στους 60°C για 1-2 ώρες, ακολούθως δυο εμβαπτίσεις 10 λεπτών σε διάλυμα ξυλόλης και ενυδάτωση αυτών με διαδοχικές εμβαπτίσεις 5 λεπτών σε αλκοολικά διαλύματα ελαττούμενης συγκέντρωσης 95° και 70°.

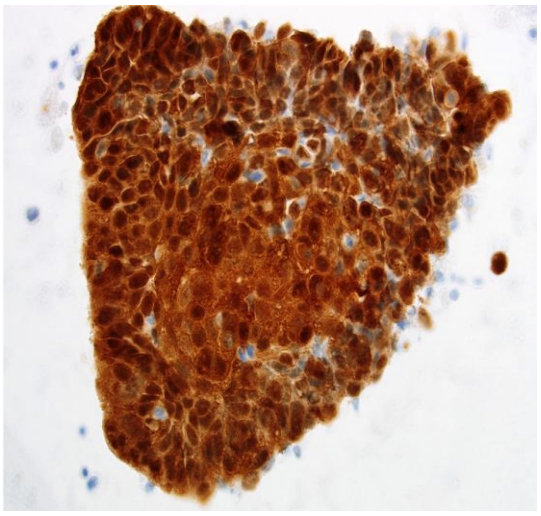
Μετά από ξέπλυμα 5 λεπτών με δισαπεσταγμένο νερό ακολούθησε η καθιερωμένη διαδικασία ανάκτησης των αντιγονικών επιτόπων, δηλαδή θέρμανση σε φούρνο μικροκυμάτων για 10 λεπτά στη μέγιστη θερμοκρασία, ενώ οι τομές ήταν εμβυθισμένες σε ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού οξέος (1ml διάλυμα κιτρικού οξέος: 10,5 gr κιτρικό οξύ σε 500 ml ddH2O, 49 ml διάλυμα κιτρικού νατρίου: 14,7 gr κιτρικό νάτριο σε 500 ml ddH2O, 450 ml ddH2O, PH:6,1), το οποίο είχε προθερμανθεί για 5 λεπτά στη μέγιστη θερμοκρασία.

Κατόπιν έγινε διέκπλυση των τομών με διάλυμα διέκπλυσης TBS (60,57 gr Tris HCL, 10,06 gr KCL, 40,3 gr NaCL, 5L ddH2O, PH: 7,4) και αποκλεισμός της δράσης της ενδογενούς υπεροξειδάσης με επώαση 30 λεπτών, σε διάλυμα 0,3 % υπεροξειδίου του υδρογόνου και μεθανόλης σε σκοτεινό χώρο. Μετά την έκπλυση οι τομές επωάστηκαν για 60 λεπτά σε εμβρυικό ορό βοός (FBS) με σκοπό τη μείωση της μη ειδικής χρώσης υποβάθρου.

Ακολούθησε ολονύχτια επώαση στους 4°C των τομών με τα αντισώματα, της πρώτης τομής με το πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού κατευθυνόμενο εναντίον της L1 καψιδιακής πρωτεΐνης του HPV σε συγκέντρωση 7 μg/ml, της δεύτερης με το αρνητικό αντίσωμα μη αραιωμένο για αρνητικό έλεγχο και της τρίτης με το μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικιού κατά της κυτοκερατίνης μη αραιωμένο για θετικό έλεγχο της ποιότητας και αντιγονικότητας του ιστού.

Μετά την επώαση με το αντίστοιχο αντίσωμα, οι ιστολογικές τομές εκπλύθηκαν με TBS, ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του αντισώματος. Ακολούθησε επώαση των τομών με το αντιδραστήριο ανίχνευσης, το οποίο περιλάμβανε το δευτερεύον αντίσωμα και υπεροξειδάση, για 60 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια οι τομές ξεπλύθηκαν εκ νέου, για την απομάκρυνση της περίσσειας του αντιδραστηρίου ανίχνευσης και προστέθηκε χρωμογόνο ενζυμικό υπόστρωμα DAB αραιωμένο 1:50 σε ειδικό ρυθμιστικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου. Τα δείγματα αφέθηκαν για επώαση 1,5-2 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθησαν εκπλύσεις με δισαπεσταγμένο νερό και κατόπιν με νερό βρύσης. Κατόπιν έγινε επώαση των τομών με αιματοξυλίνη για 15-20 δευτερόλεπτα και έκπλυση πρώτα με τρεχούμενο νερό και μετά με δισαπεσταγμένο νερό. Ακολούθησε αφυδάτωσή τους με διαδοχικές εμβαπτύσεις σε διαλύματα αλκοολών, προοδευτικά αυξανόμενης συγκέντρωσης 70° και 95° και τέλος σε διάλυμα ξυλόλης. Η διαδικασία περατώθηκε με καθαρισμό και επικάλυψη των ιστολογικών τομών με συνθετική ρητίνη και καλυπτρίδες κατά τον συνήθη τρόπο.

Επίσης για τον εξωτερικό έλεγχο της ανοσοϊστοχημικής χρώσης σε κάθε κύκλο διαδικασίας και ανάλυσης, χρησιμοποιήθηκαν τομές από κοινή μυρμηκία χείλους και επιθηλιακή δυσπλασία τραχήλου μήτρας, ως θετικοί μάρτυρες (ιστοί θετικοί στον HPV), καθώς και τομές φυσιολογικού σιελογόνου αδένα ως αρνητικός μάρτυρας (ιστός χωρίς την παρουσία του ιού). Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν στο οπτικό μικροσκόπιο από ειδικευμένο Παθολογοανατόμο.



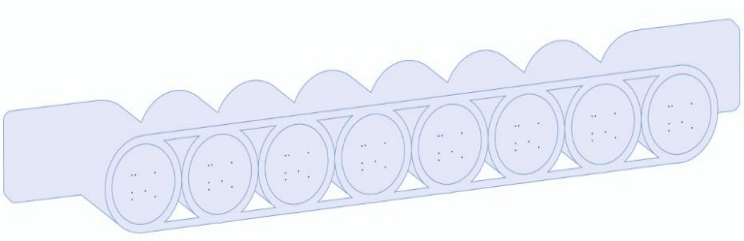
Εικόνα 120: Ανοσοϊστοχημεία: Διάχυτη υπερέκφραση (κυτταροπλασματικά και πυρηνικά) της πρωτεΐνης p16 σε >90% των κυττάρων σε HPV(+) OPSCC.
(πηγή: DOI: 10.1016/j.jasc.2015.12.001)

Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών με την ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση, ως θετική θεωρήθηκε η πυρηνική και κυτταροπλασματική έντονη και διάχυτη ανοσοχρώση των νεοπλασματικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, το p16, εμφανίζει διάχυτη υπερέκφραση (κυτταροπλασματική και πυρηνική) σε νεοπλασματικά κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον HPV (Εικόνα 120). Το κριτικό σημείο της διάχυτης υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 ορίζεται στο 75% του όγκου με χρώση τουλάχιστον μέτριας έντασης (+2/3) (687).

5.6.3 Τεχνολογία Μικροσυστοιχειών

Οι **Μικροσυστοιχίες** αποτελούν μια από τις πλέον σύγχρονες μεθοδολογίες Μοριακής ανίχνευσης και τυποποίησης του HPV και βασίζονται σε ένα σύστημα ανίχνευσης που χρησιμοποιεί:

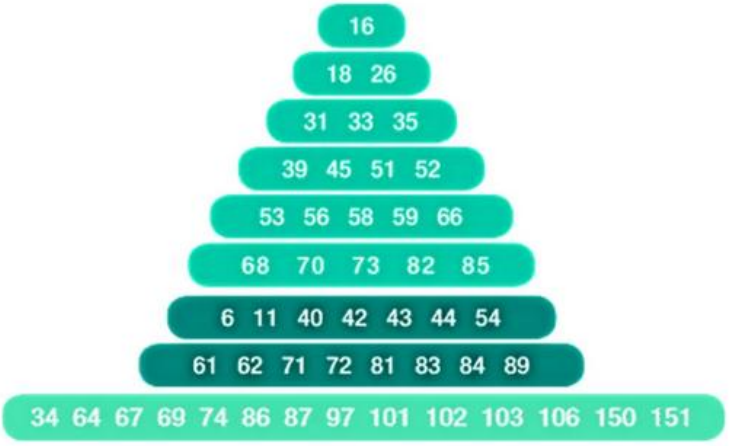
1) Μια Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR) υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας: η διαδικασία ενισχύει ένα συγκεκριμένο τμήμα DNA μήκους 450 ζευγών βάσεων (bp) από την ιδιαίτερα διατηρημένη περιοχή L1 του ιού.
2) Αναγνώριση γονιδιωματικού DNA: Παρόλο που η περιοχή L1 είναι γενικά διατηρημένη, παρουσιάζει μικρές, διακριτές παραλλαγές μεταξύ των διαφορετικών γονοτύπων HPV. Αυτές οι μικρές διαφορές επιτρέπουν την ειδική αναγνώριση του ιικού DNA του συγκεκριμένου τύπου, χρησιμοποιώντας ειδικούς ανιχνευτές (probes) στη μικροσυστοιχία. Αυτή η προσέγγιση εκμεταλλεύεται τις οριακές αυτές διαφορές για να εγγυηθεί την εξειδικευμένη ανίχνευση του εκάστοτε υποτύπου HPV.
3) Υβριδοποίηση των PCR προϊόντων μέσω μιας πλατφόρμας Μικροσυστοιχίας χαμηλής πυκνότητας CLART® (Clinical Array Technology) που βασίζεται σε μια πολύ απλή και οικονομικά αποδοτική αρχή: η μικροσυστοιχία τυπώνεται στον πυθμένα ενός φρεατίου πλάκας μικροτίτλου (CLART-Strip® CS) (Εικόνα 121) και απλοποιεί ολόκληρη τη διαδικασία υβριδοποίησης και απεικόνισης σε σύγκριση με τα κλασσικά συστήματα microarray.



Εικόνα 121: Εκκινητές - CLART-Strip (CS) με τη μορφή λωρίδας 8 φρεατίων που περιέχει το kit ανίχνευσης γονοτύπων του CLART® HPV3 της GENOMICA (πηγή: http://www.genomica.com/).

5.6.3.1 Περιγραφή του συστήματος ανίχνευσης CLART® HPV3

Το kit CLART® HPV3 της Genomica που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη επιτρέπει την ανίχνευση λοιμώξεων και συν-λοιμώξεων από τους 49 πιο κλινικά σχετικούς τύπους του ιού HPV, 20 HR (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85), 15 LR (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89) και 14 μη καθορισμένου κινδύνου (34, 64, 67, 69, 74, 86, 87, 97, 101, 102, 103, 106, 150 και 151) (Εικόνα 122).

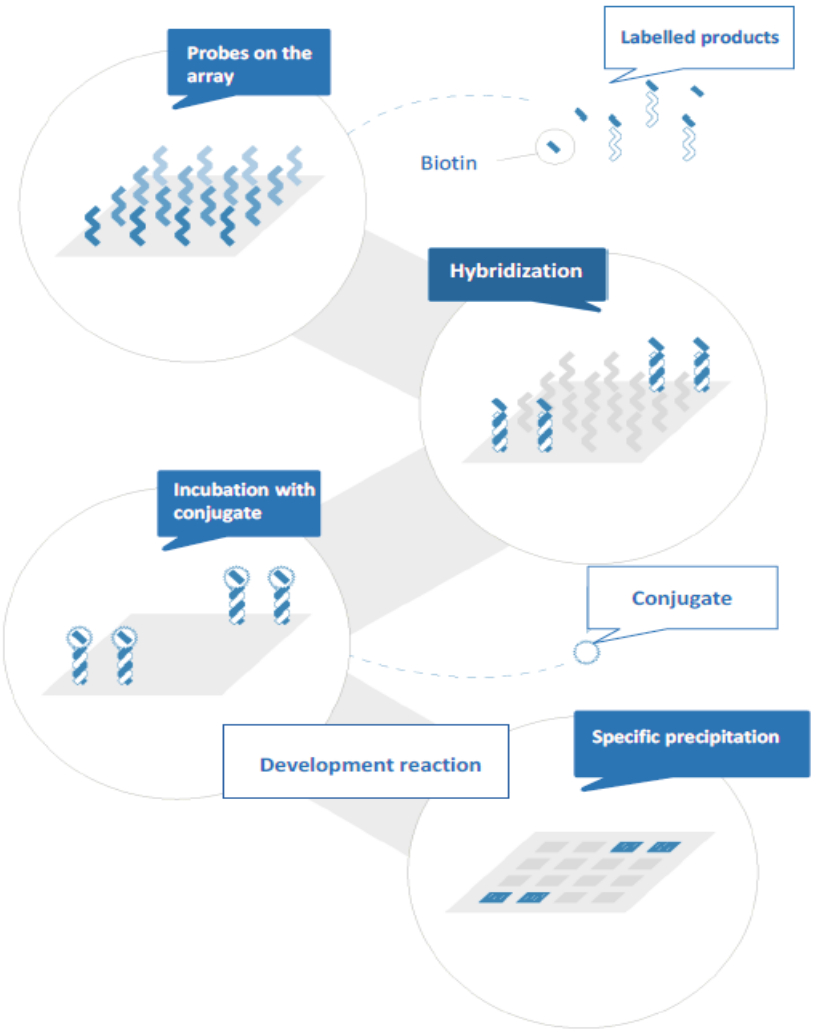


Εικόνα 122: Τύποι του HPV που ταυτοποιεί το CLART® HPV3 της GENOMICA: 20 HR, 15 LR και 14 μη καθορισμένου κινδύνου.
(πηγή: http://www.genomica.com/)

Ως αρχικό υλικό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ακόλουθοι διαφορετικοί τύποι ανθρώπινων δειγμάτων: επιχρίσματα, κυτταρικά εναιωρήματα και ιστοτεμάχια στερεωμένα με φορμόλη και εγκλεισμένα σε παραφίνη.

Η ανίχνευση βασίζεται στην τεχνολογία CLART®: ενίσχυση PCR ενός θραύσματος της ιικής περιοχής L1, ακολουθούμενη από απεικόνιση σε μικροσυστοιχία χαμηλής πυκνότητας. Η επιλεγμένη αλληλουχία είναι ιδιαίτερα συντηρημένη σε όλους τους τύπους HPV, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει αρκετές παραλλαγές μεταξύ των τύπων HPV, ώστε να διακρίνεται κάθε τύπος μέσω συγκεκριμένων ανιχνευτών. Ένα διάγραμμα του συστήματος ανίχνευσης παρουσιάζεται στην Εικόνα 123.

Βασικά, τα προϊόντα ενισχυμένα με PCR, επισημασμένα με βιοτίνη, υβριδίζονται με τους ειδικούς συμπληρωματικούς ανιχνευτές τους, ακινητοποιημένους σε σαφώς καθορισμένες περιοχές της μικροσυστοιχίας. Τα επόμενα βήματα επώασης λαμβάνουν χώρα σε αυτές: πρώτον, με ένα σύμπλεγμα στρεπταβιδίνης-υπεροξειδάσης και δεύτερον, με ένα υπόστρωμα ο-διανισιδίνης.



Εικόνα 123: Σχήμα του συστήματος ανίχνευσης του CLART® HPV3 της GENOMICA. (πηγή: http://www.genomica.com/)

Ένα μη διαλυτό προϊόν καθιζάνει στη συνέχεια σε περιοχές της μικροσυστοιχίας όπου έχει λάβει χώρα ειδικός υβριδισμός μεταξύ των ενισχυμένων προϊόντων και των ειδικών ανιχνευτών τους.

Στη συνέχεια, η ανάλυση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων εκτελούνται αυτόματα από τον αναγνώστη της GENOMICA (CAR® ή CLINICAL ARRAY READER) (Εικόνα 124), χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένο λογισμικό. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το autoclart® plus. Ο CAR® παρέχει αυτόματη ανάγνωση, ανάλυση και ερμηνεία έως και 12 μονάδων CS (δηλαδή, έως και 96 δείγματα) ανά εκτέλεση. Εμφανίζει μια φιλική προς το χρήστη και διαισθητική γραφική διεπαφή (CLEIS) και περιλαμβάνει ενημερώσεις του ιδιόκτητου λογισμικού επεξεργασίας εικόνας SAICLART® της GENOMICA, καθώς και λογισμικού ειδικά για το kit.



Εικόνα 124: Μηχάνημα ανάγνωσης των Μικροσυστοιχιών CAR® (CLINICAL ARRAY READER).
(πηγή: http://www.genomica.com/)

5.6.3.2 Συστατικά και συντήρηση του kit CLART® HPV3 GENOMICA

Το kit CLART® HPV3 περιέχει επαρκή αντιδραστήρια για την εξαγωγή και ανάλυση DNA 48 κλινικών δειγμάτων. Τα συστατικά του kit παρέχονται στις βέλτιστες θερμοκρασίες αποθήκευσης και παραμένουν σταθερά μέχρι την ημερομηνία λήξης, εφόσον τηρούνται οι συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης:

1) Τα αντιδραστήρια εξαγωγής και καθαρισμού αποστέλλονται και αποθηκεύονται στους 4ºC ή σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ τα αντιδραστήρια ενίσχυσης αποστέλλονται και αποθηκεύονται στους -20ºC.
2) Τα στοιχεία απεικόνισης που χωρίζονται σε δύο ομάδες, ανάλογα με τις βέλτιστες θερμοκρασίες αποστολής και αποθήκευσης:

   α) αυτά που αποστέλλονται στους 4ºC και φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου. Εδώ ανήκουν οι απαιτούμενες μονάδες CLART-Strip® (CS) που αποστέλλονται σε σφραγισμένη συσκευασία. Κάθε μονάδα φυλάσσεται μέχρι τη χρήση σε κλειστή συσκευασία, σε θερμοκρασία δωματίου (δηλαδή, το πολύ 25ºC) και προστατεύεται από το άμεσο φως και τις υψηλές θερμοκρασίες. Κάθε φρεάτιο περιλαμβάνει όλους τους ειδικούς ανιχνευτές για την ανίχνευση όλων των τύπων HPV που πρόκειται να ανιχνευθούν.

   β) αυτά που αποστέλλονται και φυλάσσονται στους 4ºC: αραιωτικό συζεύγματος, διαλύματα συζεύγματος, υβριδισμού και ανάπτυξης, ρυθμιστικό διάλυμα πλύσης, προσαρμογέας πλάκας μικροτιτλοδότησης και πλαστικό καπάκι.

3) Άλλα εξαρτήματα όπως ο αναγνώστης CAR® ή CLINICAL ARRAY READER της GENOMICA για την ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, το Autoclart® της GENOMICA για την αυτόματη επεξεργασία έως και 12 ταινιών CSs (96 δείγματα) κατά τη διάρκεια του βήματος οπτικοποίησης και το Autoclart® plus της GENOMICA, μια πλήρως αυτοματοποιημένη ηλεκτροϊατρική συσκευή ικανή να επεξεργάζεται έως και 96 δείγματα ανά εκτέλεση, ξεκινώντας από το μετουσιωμένο προϊόν ενίσχυσης και καταλήγοντας με την έκδοση της αντίστοιχης διαγνωστικής αναφοράς.

5.6.3.3 Απαιτούμενα επιπρόσθετα υλικά

❖ **Αντιδραστήρια και υλικά:**

- Απεσταγμένο νερό.
- Αιθανόλη 96%.
- Γάντια μιας χρήσης.
- Ρύγχη φίλτρου ή πιπέτες θετικής εκτόπισης.
- Δοχείο θρυμματισμένου πάγου ή θήκη ψυκτικού σωλήνα.
- Σωλήνες Eppendorf 1,5 mL σε αυτόκλειστο κλίβανο.
- Πλέγματα σωληναρίων 1,5 mL.
- Θήκη σωληναρίων 0,5 mL/0,2 mL.
- Αλατούχο διάλυμα (0,9% NaCl).

❖ **Εξοπλισμός:**

• Μικροφυγόκεντρος.

• Θερμικός κυκλοποιητής.

• Θάλαμος βιοασφάλειας.

• Τρεις ρυθμιζόμενες μικροπιπέτες που κυμαίνονται από 1-20 μL, 20-200 μL και 200-1000 μL για την περιοχή προ-PCR.

• Τρεις ρυθμιζόμενες μικροπιπέτες χωρητικότητας από 1-20 μL, 20-200 μL και 200-1000 μL για την περιοχή μετά την PCR.

• Θερμικό μπλοκ συμβατό με πλάκες με περίζωμα 96 φρεατίων και ρυθμιζόμενη ανακίνηση στους 37°C, 55°C, 60°C και 100ºC.

• Vortex.

• Αντλία κενού (προαιρετική).

5.6.3.4 Γενικές συστάσεις και διαδικασίες χειρισμού

1. Η τεχνική CLART® HPV3 εκτελείται σε δύο φυσικά διαχωρισμένες περιοχές, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η μόλυνση του δείγματος:

Περιοχή πριν από την PCR: Η προετοιμασία του δείγματος, η εξαγωγή DNA και η προσθήκη του εκχυλισμένου υλικού στους σωλήνες ενίσχυσης εκτελούνται σε αυτήν την περιοχή. Ο χειρισμός των δειγμάτων πραγματοποιείται εντός θαλάμου βιοασφάλειας.

Περιοχή μετά την PCR: Η ενίσχυση και η οπτικοποίηση του ενισχυμένου προϊόντος πραγματοποιούνται σε αυτήν την περιοχή. Το υλικό αυτής της περιοχής μετά την PCR δεν πρέπει ποτέ να έρχεται σε επαφή με το υλικό της περιοχής εξόρυξης. Αποφεύγουμε την είσοδο στην περιοχή προ-PCR αφού έχουμε εργαστεί στην περιοχή απεικόνισης.

Σε κάθε περιοχή θα πρέπει να υπάρχει ανεξάρτητο υλικό εργασίας (πιπέτες, ακροφύσια, σωλήνες, πλέγματα, γάντια κ.λπ.), το οποίο δεν θα χρησιμοποιείται ποτέ εκτός αυτών.

2. Χρησιμοποιούμε πάντα γάντια αλλάζοντάς τα συχνά και υποχρεωτικά: (i) πριν ξεκινήσουμε να εργαζόμαστε σε κάθε μία από τις προαναφερθείσες περιοχές και (ii) πριν από την προσθήκη DNA στους σωλήνες ενίσχυσης.

3. Καθαρίζουμε καλά τους χώρους εργασίας (πάγκος εργασίας, καλύμματα, πλέγματα, πιπέτες) με αραιωμένο διάλυμα χλωρίνης 10% μετά την επεξεργασία κάθε παρτίδας δείγματος. Είναι υποχρεωτική η απολύμανση όλων των χώρων εργασίας σε περίπτωση μόλυνσης. Συνιστάται ο καθαρισμός των θερμικών κυκλοποιητών και των θερμομίξερ πριν και μετά τη χρήση, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία.

4. Χρησιμοποιούμε ακροφύσια φίλτρου ή πιπέτες θετικής μετατόπισης για να αποφύγουμε τη μόλυνση και διαφορετικά σετ πιπετών σε κάθε περιοχή.

5. Χρησιμοποιούμε αναλώσιμο μίας χρήσεως εργαστηριακό υλικό.

6. Ποτέ δεν αναμιγνύουμε αντιδραστήρια από διαφορετικά φιαλίδια, ακόμη και αν ανήκουν στην ίδια παρτίδα.

7. Κλείνουμε τα σωληνάρια αντιδραστηρίων αμέσως μετά τη χρήση για να αποφύγουμε τη μόλυνση.

5.6.3.5 Λήψη δειγμάτων

Με το kit CLART® HPV3 της GENOMICA δύναται να αναλυθούν επιχρίσματα, εναιωρήματα κυττάρων ή ιστοί σε φορμόλη ή παραφίνη.

Στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν δείγματα με ιστό στερεωμένο με φορμόλη και εγκλεισμένο σε παραφίνη. Τα δείγματά μας στερεώθηκαν σε φορμόλη με ρυθμιστικό διάλυμα για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα χωρίς να υπερβαίνει τις 24 ώρες. Η χρήση φορμόλης χωρίς ρυθμιστικό διάλυμα ή ο χρόνος στερεοποίησης μεγαλύτερος από 24 ώρες θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποβάθμιση του DNA του δείγματος. Πολύ σημαντικό ήταν επίσης να καθαρίσουμε προσεκτικά το νυστέρι με ξυλόλιο, πριν και μετά την κοπή του δείγματος, προκειμένου να αποτρέψουμε τη μόλυνση με το προηγουμένως κομμένο δείγμα. Απορρίψαμε όσο το δυνατόν περισσότερη παραφίνη από το μπλοκ με άλλη λεπίδα. Χρησιμοποιώντας ένα μικροτόμο δημιουργήσαμε τέσσερα ή πέντε τμήματα των 5 μm τα οποία τοποθετήσαμε σε ένα αποστειρωμένο σωληνάριο 1,5 ml.

5.6.3.6 Πρωτόκολλο εργασίας

5.6.3.6.1 Ειδικές συστάσεις παρασκευής

- Διαλύουμε την Πρωτεϊνάση Κ σε Ρυθμιστικό Διάλυμα PB πριν από τη χρήση, για να επιτευχθεί συγκέντρωση 20 mg/ml. Μόλις διαλυθεί η Πρωτεϊνάση Κ, φυλάσσεται στους -20ºC, στην οποία θερμοκρασία είναι σταθερή για τουλάχιστον 6 μήνες.
- Προσθέτουμε (96-100) % Αιθανόλη στο Ρυθμιστικό Διάλυμα B5 πριν από τη χρήση.
- Θερμαίνουμε το Ρυθμιστικό Διάλυμα BE στους 70°C πριν από τη χρήση.
- Όλες οι φυγοκεντρήσεις πραγματοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου.
- Τα διαλύματα του Ρυθμιστικού Διαλύματος B3 και BW περιέχουν υδροχλωρική γουανιδίνη. Συνιστάται η χρήση γαντιών, γυαλιών και εργαστηριακού ρουχισμού κατά τον χειρισμό.

5.6.3.6.2 Χειροκίνητη εκχύλιση του HPV DNA

- Εισάγουμε 4-5 τομές ιστού περίπου 5 μm/ έκαστο μέσα σε ένα σωληνάριο 1,5 ml και προσθέτουμε 180 μl ρυθμιστικού διαλύματος T1.
- Αφού λιώσουμε τον ιστό χρησιμοποιώντας την άκρη της πιπέτας, ανακινούμε έντονα με ανάδευση για να διευκολύνουμε την κυτταρική λύση.

- Προσθέτουμε 25 μl διαλύματος Πρωτεϊνάσης Κ.
- Ανακινούμε με στροβιλισμό για να αναμειχθεί.
- Επωάζουμε στους 56°C, για 1-3 ώρες, (όλη τη νύχτα στην περίπτωση δειγμάτων παραφίνης), σε υδατόλουτρο ή θερμικό μπλοκ με ανάδευση, μέχρι την πλήρη λύση του δείγματος. Η ανάδευση των δειγμάτων κάθε 15 λεπτά επιταχύνει τη λύση.
- Μετά τη λύση, προσθέτουμε 200 μl ρυθμιστικού διαλύματος B3 σε κάθε δείγμα. Αναμειγνύουμε καλά τα δείγματα με στροβιλισμό και τα επωάζουμε στους 70°C για 10 λεπτά.
- Προσθέτουμε 210 μl αιθανόλης 96% σε κάθε δείγμα και ανακινούμε αμέσως.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην απορρίψουμε τυχόν λευκό ίζημα που μπορεί να έχει σχηματιστεί μετά την προσθήκη αιθανόλης. Οποιοδήποτε τέτοιο ίζημα θα πρέπει να προστεθεί μαζί με το υπόλοιπο διάλυμα στη στήλη καθαρισμού στο επόμενο βήμα.
- Τοποθετούμε μία στήλη καθαρισμού ανά δείγμα, μέσα σε ένα σωληνάριο συλλογής 2 ml. Προσθέτουμε το δείγμα και το φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 12.000 στροφές ανά λεπτό. Εάν έχει απομείνει υπόλοιπο διάλυμα μέσα στη στήλη, φυγοκεντρούμε ξανά. Απορρίπτουμε το φιλτραρισμένο διάλυμα μαζί με το σωληνάριο συλλογής 2 ml.
- Τοποθετούμε τη στήλη σε διαφορετικό σωληνάριο συλλογής και προσθέτουμε 500 μl Buffer BW στη στήλη. Φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 12000 στροφές ανά λεπτό. Απορρίπτουμε το φιλτραρισμένο διάλυμα μαζί με το σωληνάριο συλλογής.
- Τοποθετούμε τη στήλη σε διαφορετικό σωληνάριο συλλογής και προσθέτουμε 600 μl Buffer B5 στη στήλη. Φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 12000 στροφές ανά λεπτό. Απορρίπτουμε το φιλτραρισμένο διάλυμα.
- Τοποθετούμε ξανά τη στήλη μέσα στο σωληνάριο συλλογής. Φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 12000 στροφές ανά λεπτό για να απομακρυνθεί τυχόν υπόλοιπο Buffer B5.
- Οποιαδήποτε υπολειμματική αιθανόλη από το Buffer B5 μπορεί να αναστείλει τις ενζυματικές αντιδράσεις, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η πλήρης απομάκρυνσή της μέσω φυγοκέντρησης.
- Τοποθετούμε τη στήλη σε έναν καθαρό μικροφυγοκεντρικό σωλήνα 1,5 ml. Επωάζουμε το προθερμασμένο στους 70°C διάλυμα με τη στήλη DNA με 100 μl Buffer BE για 1 λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου. Φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 12000 στροφές/λεπτό.
- Συλλέγουμε το φιλτραρισμένο διάλυμα (περίπου 100 μl) μέσα στον μικροφυγοκεντρικό σωλήνα 1,5 ml. Χρησιμοποιούμε 5 μl για την αντίδραση ενίσχυσης και φυλάγουμε το υπόλοιπο στους –20°C.

5.6.3.6.3 Αυτόματη εκχύλιση του HPV DNA

Συσκευή NucliSENS BioMérieux easyMag

1. Προετοιμασία δείγματος για εσωτερική λύση (εκτελείται εντός της συσκευής).
2. Ανακίνηση του δείγματος αναστρέφοντας το φιαλίδιο αρκετές φορές.
3. Μεταφορά 0,5 ml σε ένα φρεάτιο του δίσκου.
4. Εσωτερική λύση και εκχύλιση DNA. Ο όγκος έκλουσης στο πρόγραμμα πρέπει να ρυθμιστεί στα 110 μl.
5. Μεταφορά 110 μl εκλουσμένου DNA σε σωλήνες Eppendorf των 1,5 ml μόλις ολοκληρωθεί το βήμα εκχύλισης. Χρησιμοποίηση 5 μl για την αντίδραση ενίσχυσης και αποθήκευση του υπολοίπου στους –20°C.

Συσκευή Qiagen BioSprint 96

Προετοιμασία ρυθμιστικού διαλύματος:

Βεβαιωνόμαστε ότι έχουν παρασκευαστεί ρυθμιστικά διαλύματα πριν ξεκινήσουμε τη διαδικασία εκχύλισης.

1. Η πρωτεάση λυοφιλοποιείται. Προσθέτουμε 4,4 ml του ρυθμιστικού διαλύματος που αναγράφεται στην ετικέτα πριν από τη χρήση και από εκείνη τη στιγμή και μετά, φυλάγουμε στους 4º C, έως και 2 μήνες.
2. Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος AW1:

Volume of Concentrated AW1 (ml)	Volume of 96% Ethanol to add	Final volume (ml)
19	25	44
27	35	62
98	130	228

Διατήρηση σε θερμοκρασία δωματίου. Ανακινούμε το μπουκάλι ~5 φορές πριν τη χρήση.

3. Παρασκευή ρυθμιστικού διαλύματος AW2:

Volume of Concentrated AW2 (ml)	Volume of 96% Ethanol to add	Final volume (ml)
17	40	57
68	160	228

Διατήρηση σε θερμοκρασία δωματίου. Ανακινούμε το μπουκάλι ~5 φορές πριν τη χρήση.

1. Παρασκευή του διαλύματος Tween 20 σε συγκέντρωση 0,0002%.

RNase free H_2O	30 ml	250 ml
Tween 20	6μl	50 μl

Μόλις ετοιμαστεί το μείγμα, διατηρείται στους 4°C.

Προετοιμασία δείγματος:

1. Ρυθμίζουμε τον θερμομίξερ στους 70ºC για να είναι έτοιμος για τη λύση της πρωτεάσης.
2. Επωάζουμε στον θερμομίξερ στους 70ºC για 10 λεπτά. Εάν η επώαση πραγματοποιείται σε πλάκα, την καλύπτουμε με μια διαφανή μεμβράνη και τοποθετούμε ένα προθερμασμένο καπάκι στους 70ºC από πάνω. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να αποφευχθεί η συμπύκνωση του δείγματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση.
3. Παρασκευή κύριου μείγματος. Προετοιμάζουμε τον όγκο για ένα επιπλέον σωληνάριο ανά ομάδα των 10.

   Προσθέτουμε τους ακόλουθους όγκους:

Components	Volume per sample (µl)
AL Buffer	200
Isopropanol	200
MagAttract Suspension G	20

4. Χορηγούμε διαλύματα στις πλάκες. Χρειάζονται 6 S-Block και 2 Microplate MP.

Slot in the device	Plate	To add...	Volume per well (µl)
8	Microplate MP	Place the protective cover on top of the support.	------
7	Microplate MP	AE Buffer (Elution Buffer)	100 or 200
6	S-Block	RNase free H_2O + Tween 20	500
5	S-Block	AW2(2) Buffer	500
4	S-Block	AW2(1) Buffer	500
3	S-Block	AW1(2) Buffer	500
2	S-Block	AW1(1) Buffer	500
1	S-Block	Lysed samples + Master-mix (*)	200 + 420

5. Εκχύλιση.

- Μόλις προετοιμαστούν οι πλάκες και οι αντίστοιχοι όγκοι, ενεργοποιούμε την τροφοδοσία της συσκευής.
- Οι υποδοχές στις οποίες φορτώνονται οι διαφορετικές πλάκες φαίνονται στον παραπάνω πίνακα.
- Η διαδικασία εκχύλισης διαρκεί περίπου 20 λεπτά. Το εξαγόμενο DNA μπορεί να αποθηκευτεί στους -20ºC μέσα στην ίδια την πλάκα έκλουσης (που αντιστοιχεί στη θέση της υποδοχής 7), με τα φρεάτια να καλύπτονται με μια διαφανή μεμβράνη. Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιηθεί ολόκληρη η πλάκα, το εκχυλισμένο DNA διοχετεύεται με πιπέτα σε σωληνάριο 1,5 ml και φυλάσσεται στους -20ºC.

5.6.3.6.3 Επεξεργασία δείγματος χωρίς εκχύλιση HPV DNA

Μέσο Μεταφοράς Δείγματος™ Digene, Υβριδικό Μέσο Σύλληψης

• Τοποθετούμε 200 μl δείγματος σε ένα σωληνάριο 1,5 ml.
• Φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 4.000 rpm. Απορρίπτουμε το υπερκείμενο.
• Προσθέτουμε 1 ml διαλύματος φυσιολογικού ορού, ανακινούμε σωστά, φυγοκεντρούμε για 1 λεπτό στις 4.000 rpm. Απορρίπτουμε το υπερκείμενο.
• Επαναιωρούμε το ίζημα σε 50 μl νερού χωρίς DNAse.

5.6.3.6.4 Αντίδραση ενίσχυσης

Ειδικές συστάσεις για την ενίσχυση:

 Εργαζόμαστε στην περιοχή προ-PCR, χρησιμοποιώντας πάντα θάλαμο στρωτής ροής.

 Αποφεύγουμε τη χρήση θερμοκρασιών υψηλότερων από 37ºC για την απόψυξη των σωλήνων ενίσχυσης.

 Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας προσθήκης DNA, διατηρούμε τους σωλήνες ξεχωριστά και σε πάγο.

Πρωτόκολλο ενίσχυσης

1. Αποψύξτουμε σε πάγο τον απαιτούμενο αριθμό σωλήνων/πλακών ενίσχυσης ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων που θα υποβληθούν σε επεξεργασία. Τους διατηρούμε στους 4ºC.
2. Φυγοκεντρούμε σύντομα τους σωλήνες/πλάκες ενίσχυσης για να κατέβει όλο το υγρό στον πυθμένα του σωλήνα (σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας προσαρμογέων σωλήνων μικροφυγοκέντρησης, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτεροι σωλήνες με κομμένα καπάκια).
3. Προσθέτουμε 5 μl άμεσου δείγματος ή εκχυλισμένου DNA σε κάθε σωλήνα ενίσχυσης ή πλάκα ενίσχυσης. Διατηρούμε τους σωλήνες/πλάκα στους 4ºC.
4. Προγραμματίζουμε τους ακόλουθους κύκλους θερμοκρασίας στον θερμικό κυκλοποιητή:

1 cycle	98ºC 5 min
45 cycles	98ºC 15 sec 55ºC 15 sec 72ºC 30 sec
1 cycle	72ºC 1,0 min
4ºC Until tube/ plate removal	

5. Ξεκινάμε το πρόγραμμα και τοποθετούμε τους σωλήνες/πλάκα ενίσχυσης στον θερμικό κυκλοποιητή. Η διάρκεια ενίσχυσης είναι περίπου 2 ώρες, με τον ακριβή χρόνο να εξαρτάται από τον θερμικό κυκλοποιητή που χρησιμοποιείται. Αυτή η τεχνική έχει επικυρωθεί για αποκλειστική χρήση σε θερμικούς κυκλοποιητές με τυπικές κλίσεις, όχι με γρήγορες κλίσεις.

5.6.3.6.5 Οπτικοποίηση του ενισχυμένου προϊόντος

Ειδικές συστάσεις για την οπτικοποίηση:

1) Η οπτικοποίηση πραγματοποιείται πάντα στην περιοχή μετά την PCR. Δεν εισάγουμε το ενισχυμένο προϊόν πίσω στις περιοχές πριν από την PCR.

2) Βεβαιωνόμαστε ότι η θερμοκρασία του θερμομίξερ ήταν στους 65ºC για τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έναρξη του βήματος υβριδισμού.

3) Ζεσταίνουμε το SH σε θερμοκρασία δωματίου.

4) Προετοιμάζουμε το αραιωμένο TL αμέσως πριν από τη χρήση. Δεν επαναχρησιμοποιούμε προηγουμένως παρασκευασμένα διαλύματα.

5) Κατά την προετοιμασία δειγμάτων για οπτικοποίηση, χρησιμοποιούμε διαφορετικό φιλτραρισμένο ρύγχος για κάθε φρεάτιο και το αλλάζουμε κάθε φορά που προστίθεται αντιδραστήριο.

6) Όταν χρησιμοποιούμε αντλίες κενού για την αναρρόφηση διαλυμάτων, απολυμάνουμε με ένα αραιωμένο διάλυμα χλωρίνης 10% μετά από κάθε δοκιμασία. Βεβαιωνόμαστε ότι η αντλία αναρροφά σωστά και ότι δεν έχει μείνει υπολειμματικό υγρό στον πυθμένα του φρεατίου μετά την αναρρόφηση.

7) Μετά την επώαση με αραιωμένο διάλυμα CJ, είναι απαραίτητο να πλύνουμε διεξοδικά και γρήγορα τα φρεάτια CS για να αποφύγουμε υπολείμματα που μπορεί να προκαλέσουν μη ειδική καθίζηση κατά την αντίδραση με RE.

8) Ρίχνουμε όλα τα διαλύματα στο τοίχωμα του CS, ποτέ στον πυθμένα του. Ομοίως, αναρροφάμε πλήρως τα διάφορα διαλύματα από το φρεάτιο CS χωρίς να αγγίξουμε τον πυθμένα του φρεατίου. Διαφορετικά, η μικροσυστοιχία μπορεί να υποστεί ζημιά.

9) Δεν αφήνουμε το φρεάτιο να στεγνώσει εντελώς.

10) Αποφεύγουμε τον αφρισμό κατά την προσθήκη αντιδραστηρίων.

11) Κατά την οπτικοποίηση της εικόνας στο CAR®, βεβαιωνόμαστε ότι οι δείκτες θέσης εμφανίζονται σωστά και ότι δεν υπάρχουν φυσαλίδες, ίνες ή κηλίδες που να επηρεάζουν

την ένδειξη. Διαφορετικά, καθαρίστε την εξωτερική επιφάνεια του φρεατίου με ένα χαρτί κυτταρίνης εμποτισμένο με αλκοόλη.

Πρωτόκολλο χειροκίνητης απεικόνισης:

i. Ενεργοποιούμε το CAR® πριν ξεκινήσουμε ολόκληρη τη διαδικασία. Η αυτοβαθμονόμηση του εξοπλισμού διαρκεί λίγα λεπτά.

ii. Αποδιάταξη ενισχυμένων προϊόντων: Τοποθετούμε τους σωλήνες/πλάκα ενίσχυσης στον θερμικό κυκλοποιητή και τους επωάζουμε στους 95ºC για ακριβώς 10 λεπτά. Στη συνέχεια, αφαιρούμε τους σωλήνες/πλάκα και τους τοποθετούμε αμέσως στον πάγο ή στους 4ºC.

iii. Παρασκευή διαλύματος πλύσης: Για κάθε CS που πρόκειται να υποβληθεί σε επεξεργασία, παρασκευάζουμε 10 mL αραιωμένου TL προσθέτοντας 1 mL TL σε 9 mL απεσταγμένου νερού. Ανακινούμε απαλά.

iv. Προπλύση του CS: Τοποθετούμε τις απαραίτητες μονάδες CS στον προσαρμογέα πλάκας Microtiter. Προσθέτουμε 200 μL αραιωμένου TL σε κάθε φρεάτιο πριν από τη χρήση. Ανακατεύουμε το διάλυμα πάνω-κάτω με μια πολυκάναλη πιπέτα 10-15 φορές. Εκτελούμε αυτήν την πλύση κατά το βήμα της αποδιάταξης των ενισχυμένων προϊόντων και αφήνουμε το αραιωμένο TL στα φρεάτια CS μέχρι την προσθήκη των προαναφερθέντων προϊόντων.

   Τα φρεάτια πρέπει να είναι εντελώς απαλλαγμένα από υπολείμματα, αν και δεν πρέπει ποτέ να παραμένουν στεγνά για πολύ καιρό. Γι' αυτό είναι σημαντικό να προστίθεται άμεσα το επόμενο διάλυμα.

v. Βήμα Υβριδισμού: Μόλις τα ενισχυμένα προϊόντα μετουσιωθούν, απορρίπτουμε το αραιωμένο TL από τα φρεάτια CS με πιπέτα ή κατά προτίμηση με αντλία κενού. Αμέσως μετά, προσθέτουμε 100 μL SH σε θερμοκρασία δωματίου σε κάθε φρεάτιο CS, αποφεύγοντας τον αφρισμό.

   Τρυπάμε τα σφραγισμένα φρεάτια με την κόλλα από την πλάκα PCR και προσθέτουμε σε κάθε φρεάτιο CS 10 μL μετουσιωμένου ενισχυμένου προϊόντος. Ανακατεύουμε το διάλυμα αρκετές φορές, προσέχοντας να μην αγγίξουμε τον πυθμένα του φρεατίου.

   Καλύπτουμε τον προσαρμογέα πλάκας Microtiter και τα CS με το πλαστικό καπάκι και επωάζουμε στον θερμομίξερ για 30 λεπτά στους 65ºC και 550 rpm.

   Μετά την επώαση, αφαιρούμε τα CS από τον θερμομίξερ και αναρροφούμε το διάλυμα επώασης από τα φρεάτια CS με αντλία κενού. Το CS πρέπει να είναι εντελώς απαλλαγμένο από υπολείμματα. Προσθέτουμε αμέσως το επόμενο διάλυμα.

Ρυθμίζουμε τον θερμομίξερ στους 30ºC με ανακίνηση για περαιτέρω χρήση στο βήμα 6 παρακάτω. Για ταχύτερη μείωση της θερμοκρασίας, το καπάκι μπορεί να αφαιρεθεί.

vi. Διπλή πλύση: Προσθέτουμε 200 μL αραιωμένου TL σε κάθε φρεάτιο, ανακατεύοντάς το 10-15 φορές με μια πολυκάναλη πιπέτα. Αναρροφάμε το διάλυμα πλύσης με μια πιπέτα ή κατά προτίμηση με μια πολυκάναλη αντλία κενού. Επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία. Χρησιμοποιούμε διαφορετικά ρύγχη για κάθε πηγάδι και στις δύο πλύσεις. Κρατάμε τα δείγματα στο διάλυμα πλύσης μέχρι ο θερμομίξερ να φτάσει τους 30ºC.

vii. Επώαση αποκλεισμού και συζεύγματος: Το αραιωμένο διάλυμα CJ πρέπει να παρασκευάζεται 15 λεπτά πριν από το τέλος του βήματος υβριδισμού και να διατηρείται σε πάγο. Για το σκοπό αυτό, φυγοκεντρούμε το CJ για 10 δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση και προσθέτουμε 9 μL CJ σε 1 mL DC (ποσότητα κατάλληλη ανά CS). Στη συνέχεια, ανακινούμε σε στροβιλισμό για να ομογενοποιήσουμε το διάλυμα.

Αναρροφάμε το αραιωμένο TL από τα πηγαδάκια χωρίς να αφήσουμε υπολείμματα και προσθέτουμε 100 μL αραιωμένου διαλύματος CJ ανά πηγάδι. Επωάζουμε για ακριβώς 15 λεπτά στον θερμομίξερ στους 30ºC και στις 550 rpm. Μετά από αυτήν την επώαση, αφαιρούμε την πλάκα και απορρίπτουμε το διάλυμα γρήγορα με πιπέτα ή πολυκάναλη αντλία κενού. Ρυθμίζουμε τον θερμομίξερ στους 25ºC για χρήση στο βήμα 8. Για ταχύτερη μείωση της θερμοκρασίας αφαιρούμε το καπάκι.

viii. Τριπλή πλύση: Αμέσως μετά, αφαιρούμε το αραιωμένο διάλυμα CJ και προσθέτουμε 200 μL αραιωμένου διαλύματος TL σε κάθε φρεάτιο, ανακατεύοντάς το 10-15 φορές με μια πολυκάναλη πιπέτα. Αναρροφούμε το αραιωμένο διάλυμα TL με μια πιπέτα ή αντλία κενού προσπαθώντας να αφαιρέσουμε όσο το δυνατόν περισσότερο υγρό. Επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία δύο ακόμη φορές. Είναι απαραίτητο να καθαρίσουμε καλά τα φρεάτια από τυχόν υπολείμματα του αραιωμένου διαλύματος CJ.

ix. Ανάπτυξη: Αφαιρούμε καλά το αραιωμένο διάλυμα TL από τα φρεάτια CS. Στη συνέχεια, προσθέτουμε 100 μL RE σε κάθε φρεάτιο και το επωάζουμε στο θερμομίξερ για 10 λεπτά στους 25ºC χωρίς ανακίνηση.

Απορρίπτουμε πλήρως το RE χρησιμοποιώντας μια πιπέτα ή σύστημα κενού. Τα φρεάτια πρέπει να είναι εντελώς στεγνά για ανάγνωση. Η ανάγνωση πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την αφαίρεση του RE.

x. Ανάγνωση: Τοποθετούμε τον προσαρμογέα πλάκας μικροτιτλοδότησης με το CS που θα αναλυθεί στο δίσκο CAR®. Το CAR® θα διαβάσει και θα αναφέρει τα αποτελέσματα αυτόματα.

Υπάρχουν επίσης πρωτόκολλα οπτικοποίησης «Autoclart®» και «Autoclart® plus».

5.6.3.7 Ανάλυση αποτελεσμάτων από το CAR®

Η επεξεργασία των δεδομένων που λαμβάνονται από κάθε ανάλυση πραγματοποιείται αυτόματα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων και η έκδοση της αντίστοιχης αναφοράς εκτελούνται αυτόματα από το CAR®.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι ένα από τα μειονεκτήματα της ανίχνευσης μέσω γονιδιωματικής ενίσχυσης, λόγω είτε ανεπαρκούς ποιότητας του DNA από το δείγμα (ανεπαρκής ποσότητα δείγματος, υποβάθμιση του DNA λόγω ανεπαρκούς αποθήκευσης ή απώλειας DNA κατά την εκχύλιση), είτε της παρουσίας αναστολέων της DNA πολυμεράσης στα δείγματα όπου πρόκειται να ελεγχθεί η παρουσία του ιού (αιμοσφαιρίνη, υπολείμματα παραφίνης, άλατα κ.λπ.).

Το κιτ CLART® HPV 3 αποφεύγει αυτά τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προσθέτοντας δύο εσωτερικούς ελέγχους σε κάθε σωληνάριο αντίδρασης:

- ✓ Ένας εσωτερικός έλεγχος γονιδιωματικού DNA, απαραίτητος για την επικύρωση της εγκυρότητας των αρνητικών αποτελεσμάτων, καθώς αναφέρει την παρουσία DNA του ασθενούς στο δείγμα, ακόμη και όταν δεν έχει ανιχνευθεί ενίσχυση κανενός τύπου HPV.
- ✓ Ένας εσωτερικός έλεγχος ενίσχυσης, ο οποίος θα επιτρέψει τη διάκριση μεταξύ περιπτώσεων αναστολής της αντίδρασης PCR και εκείνων της απουσίας DNA στο δείγμα. Κάθε σωληνάριο αντίδρασης περιέχει τα ακόλουθα ολιγονουκλεοτίδια:
  - ❖ Ένα ζεύγος ολιγονουκλεοτιδίων που ενισχύουν ένα θραύσμα του ανθρώπινου γονιδίου CFTR. Αυτό θα ήταν το δείγμα ελέγχου εξαγωγής γονιδιωματικού DNA ή το δείγμα ελέγχου DNA του ασθενούς.
  - ❖ Ένα ζεύγος ολιγονουκλεοτιδίων που ενισχύει ένα τροποποιημένο πλασμίδιο που περιλαμβάνεται στο σωληνάριο ενίσχυσης και το οποίο χρησιμοποιείται ως δείγμα ελέγχου ενίσχυσης της αντίδρασης PCR.
  - ❖ Ολιγονουκλεοτίδια ειδικά για τον HPV.

Τα σωληνάρια ενίσχυσης έχουν σχεδιαστεί για να ενισχύουν την ενίσχυση του HPV σε σχέση με αυτήν των μαρτύρων. Επιπλέον, η ενίσχυση του δείγματος ελέγχου γονιδιωματικού DNA υπερισχύει αυτής του δείγματος ελέγχου αντίδρασης ενίσχυσης.

Υπό ορισμένες συνθήκες (π.χ. όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός αντιγράφων ενός ιού HPV ή όταν το δείγμα περιέχει διάφορους τύπους HPV), μπορεί να συμβεί να μην πραγματοποιηθεί ενίσχυση κανενός από τα δείγματα ελέγχου ενίσχυσης ή τουλάχιστον ενός από αυτά και να εμφανιστεί πρόβλημα στην ένδειξη "ΧΩΡΙΣ ΣΗΜΑ".

Τα διαφορετικά αποτελέσματα που μπορούν να ληφθούν με το kit είναι:

ΕΓΚΥΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ:

RESULT for some genotype	GENOMIC/AMPLIFICATION CONTROLS	INTERPRETATION
√. POSITIVE	√ RIGHT	POSITIVE
√. POSITIVE	√ GENOM Ctrl, No signal AMPLIF Ctrl.	POSITIVE
√. POSITIVE	No signal GENOM Ctrl, √ AMPLIF Ctrl	POSITIVE
x. NEGATIVE	√ RIGHT	NEGATIVE
x. NEGATIVE	√ GENOM Ctrl, No signal AMPLIF Ctrl.	NEGATIVE

ΑΚΥΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ:

RESULT for some genotype	GENOMIC/AMPLIFICATION CONTROLS	INTERPRETATION
x. NEGATIVE	No signal GENOM Ctrl, No signal AMPLIF Ctrl.	PCR Inhibition
x. NEGATIVE	No signal GENOM Ctrl, √ AMPLIF Ctrl	Absence of DNA in the sample

ΜΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ για έναν τύπο.

ΑΙΤΙΑ:

- Πολύ διαφορετικά αποτελέσματα που ελήφθησαν με 3 αντίγραφα του ίδιου ανιχνευτή.
- Σε συν-λοιμώξεις, για ιούς εντός του ορίου ανίχνευσης της τεχνικής.

ΜΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ για όλους τους τύπους:

INTERPRETATION	CAUSE	SOLUTION
NO DNA	No DNA present in the sample.	Repeat the technique from the extraction step, or request the facultative a sample from the patient.
PCR INHIBITED	This is due to the fact that some substances may inhibit the PCR reaction through impairment of the DNA polymerase activity.	Check the presence of any of these substances in the samples or extracted genetic material. In most cases it is recommended to repeat extraction or, if this is not possible, to request the facultative a new sample from the patient.

5.6.3.8 Τεχνικές και λειτουργικές προδιαγραφές

Έλεγχος γνωστών παρεμβολών

Ορισμένες ουσίες ενδέχεται να επηρεάσουν το σύστημα CLART® HPV3. Πρόκειται κυρίως για ουσίες που αναστέλλουν την DNA πολυμεράση και, ως εκ τούτου, την αντίδραση ενίσχυσης. Οι πιο γνωστές παρεμβολές είναι:

a. Παρουσία αιμοσφαιρίνης ή παραφίνης. Το DNA που εξάγεται τόσο από τραχηλικά δείγματα όσο και από δείγματα ιστού που έχουν ενσωματωθεί σε παραφίνη, μπορεί να περιέχει υπολείμματα αιμοσφαιρίνης. Τα τελευταία μπορεί επίσης να περιέχουν υπολείμματα παραφίνης. Και τα δύο είδη υπολειμμάτων μπορεί να προκαλέσουν αναστολή όταν προστεθούν στον σωλήνα ενίσχυσης. Παρόλα αυτά, η τήρηση των πρωτοκόλλων εξαγωγής DNA της Ενότητας 7.1 μπορεί να ελαχιστοποιήσει αυτές τις επιπτώσεις.

b. Παρουσία οξικού οξέος ή ιωδίου στο δείγμα που πρόκειται να αναλυθεί. Εάν ληφθεί δείγμα για ανάλυση με CLART® HPV 3 μετά από κολποσκόπηση, ενδέχεται να προκληθεί μόλυνση του δείγματος με οξικό οξύ ή ιώδιο, τα οποία και τα δύο αναστέλλουν την PCR. Για να αποφευχθεί αυτό, συνιστάται ιδιαίτερα η λήψη του δείγματος πριν από την εκτέλεση της κολποσκόπησης.

c. Χρήση μη κατάλληλων δειγμάτων. Η ανάλυση τύπων δειγμάτων διαφορετικών από αυτούς που αναφέρονται σε αυτό το εγχειρίδιο για κάθε μορφή του συστήματος CLART® HPV 3, ή η μη ακριβής λήψη δειγμάτων, μπορεί να οδηγήσει σε μη οριστικά αποτελέσματα ανάλυσης. Για παράδειγμα, εάν ένα στυλεό δειγματοληψίας τοποθετηθεί σε εναλλακτικό μέσο, μπορεί να προκύψει αναστολή της PCR.

d. Υπολειμματική δραστηριότητα Πρωτεϊνάσης Κ. Κατά την εκχύλιση DNA, η Πρωτεϊνάση Κ πρέπει να απενεργοποιηθεί μέσω επώασης στους 70ºC για 10 λεπτά. Υπό αυτές τις συνθήκες επιτυγχάνεται πλήρης απενεργοποίηση. Εάν παραλειφθεί αυτό το βήμα ή εάν χρησιμοποιηθούν λιγότερο αυστηρές συνθήκες απενεργοποίησης, μπορεί να παραμείνει κάποια υπολειμματική δραστηριότητα της Πρωτεϊνάσης Κ και να οδηγήσει σε υποβάθμιση της DNA πολυμεράσης και σε αναστολή της PCR.

Αναλυτική ευαισθησία

Η αναλυτική ευαισθησία προσδιορίστηκε μέσω ειδικής ενίσχυσης της περιοχής L1 των διαφορετικών γονότυπων HPV που κλωνοποιήθηκαν σε ανασυνδυασμένα πλασμίδια

(στήλες "102 αντίγραφα" και "10 αντίγραφα"). Η ευαισθησία των τύπων που εμφανίζονται στη στήλη του Πίνακα 33 που αντιστοιχεί σε "50 αντίγραφα" προσδιορίστηκε επίσης μέσω ανίχνευσης δειγμάτων που ανήκουν στο Πρόγραμμα αξιολόγησης εργαστηριακών εργαλείων για την τυποποίηση HPV του ΠΟΥ (2015 WHO HPV LabNet Proficiency Study of HPV DNA Typing).

Λόγω της κλινικής σημασίας των τύπων HPV 16 και 18, έχουν συμπεριληφθεί τα δεδομένα ευαισθησίας που αντιστοιχούν σε αυτούς τους τύπους, όπως ελήφθησαν από την ανίχνευση δειγμάτων στο πλαίσιο του Προγράμματος αξιολόγησης εργαστηριακών εργαλείων για την τυποποίηση του HPV του ΠΟΥ. Αυτό το πρόγραμμα συγκρίνει και αξιολογεί τις διαφορετικές μεθοδολογίες που διατίθενται στο εμπόριο για την ανίχνευση HPV στο πλαίσιο των προγραμμάτων εμβολιασμού κατά του HPV. Με βάση αυτό το πρόγραμμα, ένα διαγνωστικό εργαλείο θεωρείται ικανό για τη διάγνωση εάν επιτρέπει την ανίχνευση τουλάχιστον 50 Διεθνών Μονάδων (ισοδύναμα ή αντίγραφα γονιδιώματος) των τύπων HPV 16 και 18, μια επάρκεια που επιτυγχάνεται με τα kit CLART® HPV2/HPV3.

Για τους 14 γονότυπους που περιλαμβάνονται στον HPV3 και διαφέρουν από αυτούς που περιλαμβάνονται στον HPV2 (Πίνακας 33), έχει αξιολογηθεί η ευαισθησία των δύο πιο επικρατούντων γονότυπων, 34 και 74. Και οι δύο περιπτώσεις εμφανίζουν ευαισθησία 102 αντιγράφων.

HPV GENOTYPE	10^2 copies	50 copies*	10 copies
6	100%		40%
11	100%		60%
16	100%	100%	80%
18		100%	
26	100%		80%
31	100%		80%
33	100%		80%
35			100%
39			100%
45	100%		60%
51	100%		80%
52	100%		80%
53	100%		80%
56			100%
58			100%
59	100%		80%
66			100%
68	100%		80%
82			100%

Πίνακας 33: Αναλυτική ευαισθησία του kit CLART® HPV2/HPV3.
(πηγή: http://www.genomica.com/)

Αναλυτική ειδικότητα

Η τιμή αναλυτικής ειδικότητας του kit CLART® HPV3 είναι 100%. Δεν παρατηρείται μη ειδική ανίχνευση ιών διαφορετικών από αυτούς που πρόκειται να προσδιοριστούν.

Παράμετροι διαγνωστικής χρησιμότητας

Προκειμένου να προσδιοριστούν οι παράμετροι διαγνωστικής χρησιμότητας του συστήματος CLART® HPV3, έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές μελέτες σε σχέση με την παλιά έκδοση του ίδιου προϊόντος.

HPV Type	Sensitivity	Specificity	HPV Type	Sensitivity	Specificity
6	100,00	100,00	56	100,00	100,00
11	100,00	100,00	58	100,00	100,00
16	100,00	99,70	59	100,00	99,73
18	100,00	100,00	61	100,00	100,00
26	100,00	100,00	62	100,00	99,47
31	100,00	100,00	66	100,00	100,00
33	100,00	99,73	68	100,00	98,35
35	100,00	99,74	70	100,00	100,00
39	100,00	100,00	71	100,00	100,00
42	100,00	99,47	73	100,00	99,74
43	100,00	99,50	81	100,00	100,00
44	100,00	100,00	82	94,44	99,48
45	100,00	99,74	83	100,00	100,00
51	100,00	100,00	84	100,00	100,00
52	100,00	100,00	85	100,00	100,00
54	100,00	100,00			

Πίνακας 34: Διαγνωστικές παράμετροι του kit CLART® HPV2/ HPV3.
(πηγή: http://www.genomica.com/)

Ο Πίνακας 34 παρουσιάζει τις τιμές διαγνωστικής ευαισθησίας και ειδικότητας για τους τύπους HPV που έχουν ανιχνευθεί με το kit CLART® HPV2/HPV3. Οι 14 νέοι τύποι που περιλαμβάνονται στον HPV3 και διαφέρουν από αυτούς που περιλαμβάνονται στον HPV2, έχουν διαγνωστική ειδικότητα 100%.

6. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Σύμφωνα με την ορθή επιδημιολογική και κλινική πρακτική, τα ιατρικά αρχεία της μελέτης μας, φέρουν σαφή σήμανση που επιτρέπει την αναγνώριση της συμμετοχής ενός ασθενούς στη μελέτη. Όλα τα δεδομένα σχετικά με κάθε ασθενή της μελέτης είναι καταχωρημένα σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Οι πληροφορίες έχουν καταγραφεί στο σύνολό τους με τακτικό, ευανάγνωστο τρόπο για την εξασφάλιση της ακρίβειας στην ερμηνεία των δεδομένων.

7. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη έχει διεξαχθεί σύμφωνα με την ορθή επιδημιολογική και κλινική πρακτική, ενώ έχουν τηρηθεί όλες οι σχετικές νομοθετικές ρυθμίσεις. Εφαρμόστηκαν οι κατάλληλες πρακτικές και απαιτήσεις διαχείρισης δεδομένων για την τήρηση του απόρρητου των ασθενών σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν σχετικά με τη μελέτη τόσο προφορικά όσο και γραπτά και είχαν την ευκαιρία να θέσουν ερωτήσεις για τις τυχόν απορίες και προβληματισμούς τους. Η τελική έκδοση του εντύπου ενημέρωσης και συγκατάθεσης εγκρίθηκε από τον Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το πρωτότυπο έντυπο συγκατάθεσης κάθε ασθενούς, προσωπικά υπογεγραμμένο από τον ασθενή και με ημερομηνία εισαγωγής στη μελέτη έχει φυλαχτεί στο κέντρο της μελέτης. Σε κάθε ασθενή που εντάχθηκε στη μελέτη παρέσχηκε ένα αντίγραφο του υπογεγραμμένου εντύπου ενημέρωσης και συγκατάθεσης.

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, τηρήθηκε αυστηρά το αρχικό πρωτόκολλο. Δεν χρειάστηκε να γίνουν κάποιες αλλαγές ή τροποποιήσεις αυτού.

Για τον κάθε ασθενή της μελέτης μας δημιουργήθηκε ιατρικός φάκελος όπου συμπεριλαμβάνονται το συμπληρωμένο ερωτηματολόγιο της μελέτης, το υπογεγραμμένο έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης ασθενούς, φωτοαντίγραφα ιστολογικών εκθέσεων (από βιοψίες πρωτοπαθούς εστίας και τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων), του μοριακού ελέγχου ανίχνευσης του ιού HPV με PCR και των πορισμάτων του απεικονιστικού ελέγχου (U/S, CT, MRI, PET/CT) που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας ή στοματοφάρυγγος, την υποεντόπιση και την κατά TNM σταδιοποίησή του, την υπερέκφραση ή όχι της p16 πρωτεΐνης και το HPV status. Επίσης συμπεριλαμβάνονται φωτοαντίγραφα και από κάθε ενημερωτικό θεραπείας του ασθενούς από το οποίο παρέχονται πληροφορίες για το είδος, τη διάρκεια και τις τυχόν επιπλοκές αυτής. Η τήρηση των αρχείων αυτών με απόλυτη εμπιστευτικότητα αποτέλεσε και αποτελεί κύριο μέλημα της μελέτης μας.

Ο έλεγχος της σωστής επιλογής των ασθενών σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, η εγκυρότητα όλων των δεδομένων καθώς και η διασφάλιση της προστασίας των δικαιωμάτων των ασθενών και των ιατρικών προσωπικών δεδομένων τους ήταν υψίστης σημασίας και κύριο καθήκον της τριμελούς επιτροπής.

8. ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΚΑΙ ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

«Η σημασία της λοίμωξης από τον ιό HPV στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας σε ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας»

Α. Ενημερωτικό φυλλάδιο

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη που έχει ως σκοπό τον υπολογισμό του επιπολασμού του ιού HPV στο καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας, την εκτίμηση του ρόλου αυτού στην καρκινογένεση αλλά και στην πρόγνωση των παραπάνω καρκίνων σε ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας .

Στόχοι της μελέτης αυτής είναι: 1) Η ανίχνευση του HPV στα επιθηλιακά κύτταρα των υπό μελέτη ιστών με τη χρήση μεθόδων της ανοσοϊστοχημείας και της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). 2) Η τυποποίηση του ιού και η κατηγοριοποίηση αυτού σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου. 3) Η συσχέτιση του επιπολασμού του ιού HPV με την ιστολογική διάγνωση και την διαφοροποίηση, με άλλους εξωγενείς αιτιολογικούς παράγοντες όπως κάπνισμα, αλκοόλ, με την εντόπιση του όγκου, με το φύλο, την ηλικία, με το βάρος και το δείκτη μάζας σώματος, με το ύψος και τις στερητικές διαιτητικές καταστάσεις, με την εργασία και το επίπεδο εκπαίδευσης, με το πλήθος των συνοδών παθήσεων και το θετικό οικογενειακό ιστορικό, με την στοματική υγιεινή, με τους χρόνιους ερεθιστικούς και τραυματικούς παράγοντες, με την ανοσοκαταστολή. 4) Η συγκριτική ανάδειξη της επίπτωσης των HPV(+) καρκινωμάτων μεταξύ των δύο αυτών ανατομικών περιοχών, της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα και η καταγραφή των διαφορών μεταξύ τους και των ιδιαιτεροτήτων τους.

Τι περιλαμβάνει η μελέτη;

Το ερευνητικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει τη συλλογή κλινικών πληροφοριών από ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας ή του στοματοφάρυγγα , οι οποίοι πρόκειται να εισέρθουν στην ΩΡΛ και Γναθοπροσωπική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείο Ιωαννίνων για διερεύνηση ύποπτων για καρκίνο αλλοιώσεων της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα. Οι ασθενείς αυτοί δεν θα έχουν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με κάποιο είδος θεραπείας για τις αλλοιώσεις αυτές. Συλλέγονται γενικές πληροφορίες, απεικονιστικές εξετάσεις, αποτελέσματα βιοψίας των υπό μελέτη ιστών και των μεθόδων ανίχνευσης του ιού HPV . Δεν χρειάζονται επιπλέον

διαδικασίες πέρα από τη συνήθη καθημερινή πρακτική. Ακολούθως, τα στοιχεία εκτιμώνται και αναλύονται.

Ποιοι μπορούν να λάβουν μέρος;

Ουσιαστικά προσκαλούμε όλους τους ασθενείς με ύποπτες για καρκίνο αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα να συμμετάσχουν στην καταγραφή. Η συμμετοχή σας είναι εθελοντική και ανεξάρτητα από την απόφασή σας για συμμετοχή ή όχι, η παρακολούθηση από την κλινική μας συνεχίζεται χωρίς καμία αλλαγή. Εάν επιλέξετε να μη συμμετάσχετε στη μελέτη, η τυχόν διαδικασία διερεύνησης και αντιμετώπισης των αλλοιώσεων αυτών είναι αυτή που χρησιμοποιείται συνήθως από την Κλινική μας. Εάν επιλέξετε να συμμετάσχετε και αργότερα αλλάξετε γνώμη, μπορείτε οποιασδήποτε στιγμή να αποσυρθείτε από τη μελέτη.

Διαδικασίες

Λόγω της πάθησής σας χρειάζεται να εξετάζεστε σε τακτική βάση. Τα στοιχεία που συγκεντρώνονται από της παραπάνω επισκέψεις συλλέγονται και καταγράφονται ανώνυμα σε μία ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Ένας συνήθης έλεγχος περιλαμβάνει διάφορες ερωτήσεις για την προσωπική σας κατάσταση, την υγεία σας, την πρόοδο της νόσου, τις συνοδές παθήσεις που υπάρχουν και την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνετε, εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, Ω.Ρ.Λ εξέταση και πανενδοσκόπηση, απεικονιστικές εξετάσεις και βιοψία για τις ύποπτες για καρκίνο αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα με τοπική ή γενική νάρκωση.

Η απόφαση για περαιτέρω διερεύνηση για ανίχνευση HPV στα επιθηλιακά κύτταρα των υπό μελέτη ιστών θα εξαρτηθεί από το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης. Η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα εξαρτάται από την TNM σταδιοποίηση.

Η απόφαση για το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί χρήζει την ομαδική προσέγγιση προβλήματος από τον ογκολογικό συμβούλιο στο οποίο θα συμμετέχουν παθολόγοι ογκολόγοι, ακτινοθεραπευτές, Ω.Ρ.Λ χειρουργοί και γναθοχειρουργοί, ακτινοδιαγνώστες και παθολογοανατόμοι. Στην περίπτωση της χειρουργικής αντιμετώπισης η επιλογή των τεχνικών που θα εφαρμοστούν θα εξαρτηθεί από το μέγεθος, την εντόπιση και τη δυνατότητα προσπέλασης του πρωτοπαθούς όγκου.

Ποια είναι η διάρκεια της ερευνητικής μελέτης;

Δεν υπάρχει κάποιο χρονικό όριο ολοκλήρωσης της μελέτης, αλλά εσείς σε οποιαδήποτε στιγμή μπορείτε να αποσύρετε τη συμμετοχή σας.

Ποιοι είναι οι κίνδυνοι και ποιο το όφελος από τη συμμετοχή στη μελέτη;

Η συμμετοχή σας βοηθά στο να κατανοήσουμε καλύτερα την πάθησή σας, την σημασία του ιού HPV στην καρκινογένεση και την συσχέτιση του HPV αποτελέσματος με ένα σύνολο παραγόντων που μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν προγνωστικό ρόλο και μπορεί να είναι σημαντικοί για την ανίχνευση του αποτελέσματος σε πιο πρώιμη χρονική στιγμή. Δεν υπάρχουν κίνδυνοι από τη συμμετοχή στη μελέτη, διότι ουσιαστικά η παρακολούθηση και αντιμετώπιση γίνεται με βάση την καθημερινή κλινική πρακτική.

Εμπιστευτικότητα

Όλες οι πληροφορίες που καταγράφονται κατά τη διάρκεια της μελέτης παραμένουν απόρρητες: κανένας εκτός από τους ερευνητές δεν έχει πρόσβαση στα στοιχεία. Το όνομά σας αντικαθίσταται από τα αρχικά σας. Με τον τρόπο αυτό αποτρέπεται η ανίχνευση της ταυτότητας σας από τρίτα άτομα.

Τι θα συμβεί εάν δεν θέλω να συμμετέχω;

Δεν είναι απαραίτητο να λάβετε μέρος στην μελέτη, εάν δεν το επιθυμείτε και η άρνηση σας δεν επηρεάζει την αντιμετώπισή σας από την κλινική. Μπορείτε να αποσύρετε τη συγκατάθεση σας οποιαδήποτε στιγμή χωρίς να χάσετε κάποιο από τα δικαιώματά σας ως ασθενής. Άσχετα με τη συμμετοχή σας η διερεύνηση, η παρακολούθηση και η θεραπεία που θα λάβετε από το κέντρο μας είναι οι καθιερωμένες.

Με ποιον μπορώ να επικοινωνήσω;

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση μπορείτε να μας ρωτήσετε τώρα ή και αργότερα, ακόμα και μετά την έναρξη της μελέτης.

Αυτή η πρόταση έχει μελετηθεί και εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και από την Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύνθεσης (ΓΣΕΣ) του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων), στόχος

των οποίων είναι η διασφάλιση ότι οι συμμετέχοντες είναι προστατευμένοι από οποιαδήποτε βλάβη.

Β. Πιστοποιητικό συγκατάθεσης

Έχω διαβάσει τις προηγούμενες πληροφορίες ή μου τις έχουν διαβάσει. Είχα την ευκαιρία να εκφράσω τις ερωτήσεις μου, οι οποίες μου απαντήθηκαν ικανοποιητικά. Αντιλαμβάνομαι τις υποχρεώσεις μου ως συμμετέχοντα στη μελέτη και έχω κατανοήσει ότι όλα τα στοιχεία που θα παρέχω, θα παραμείνουν ανώνυμα με σεβασμό προς την προσωπικότητά μου. Επιπλέον, έχω κατανοήσει ότι είμαι ελεύθερος να αποσύρω τη συγκατάθεσή μου από τη μελέτη σε οποιαδήποτε στιγμή. Η απόσυρση αυτή δε σημαίνει την απώλεια οποιοδήποτε οφέλους από την παρακολούθηση και αντιμετώπισή μου στο ιατρείο ή κλινική της Ω.Ρ.Λ και Γναθοπροσωπικής Ειδικότητας.

Συμφωνώ, οικειοθελώς να συμμετάσχω στη μελέτη και γνωρίζω ότι τα κλινικά μου στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για επιστημονικούς λόγους.

Όνομα συμμετέχοντα (ολογράφως):

Υπογραφή συμμετέχοντα:

Ημερομηνία (ΗΜ/ΜΗΝ/ΕΤΟΣ):

Σε περίπτωση αναλφαβητισμού: Ένας εγγράμματος μάρτυρας πρέπει να υπογράψει. Συμμετέχοντες που είναι αναλφάβητοι μπορούν να χρησιμοποιήσουν το δακτυλικό αποτύπωμα του αντίχειρά τους.

Έχω παρακολουθήσει την ακριβή ανάγνωση του εντύπου συγκατάθεσης στον πιθανό συμμετέχοντα, ο οποίος είχε τη δυνατότητα να εκφράσει τις ερωτήσεις του. Διαβεβαιώνω ότι ο συμμετέχοντας έδωσε τη συγκατάθεσή του ελεύθερα.

Όνομα μάρτυρα (ολογράφως):

Υπογραφή μάρτυρα:

Ημερομηνία (ΗΜ/ΜΗΝ/ΕΤΟΣ):

και Δακτυλικό αποτύπωμα συμμετέχοντα:

Δήλωση του ερευνητή / ατόμου που λαμβάνει τη συγκατάθεση: Έχω διαβάσει επακριβώς το ενημερωτικό φυλλάδιο στον πιθανό συμμετέχοντα και με τον καλύτερο δυνατό μου τρόπο διαβεβαιώνω ότι ο συμμετέχοντας το κατανόησε πλήρως. Διαβεβαιώνω επίσης ότι δόθηκε η ευκαιρία στο να εκφράσει όλες τις ερωτήσεις του σχετικά με τη μελέτη, οι οποίες απαντήθηκαν κατάλληλα. Πιστοποιώ ότι ο ασθενής δεν εξαναγκάστηκε στο να δώσει τη συγκατάθεσή του και η οποία δόθηκε ελεύθερα και οικειοθελώς. Ένα αντίγραφο του «Ενυπόγραφου Έντυπου Συγκατάθεσης» δόθηκε στον συμμετέχοντα.

Όνομα ερευνητή / ατόμου που λαμβάνει τη συγκατάθεση (ολογράφως):

Υπογραφή ερευνητή / ατόμου που λαμβάνει τη συγκατάθεση:

Ημερομηνία (ΗΜ/ΜΗΝ/ΕΤΟΣ):

9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Συνολικά, πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση για όλα τα δεδομένα της μελέτης. Οι κατηγορικές μεταβλητές (δηλαδή τα χαρακτηριστικά με απαντήσεις τύπου «ΝΑΙ/ΟΧΙ» ή άλλες διακριτές κατηγορίες, όπως η εντόπιση και το κλινικό στάδιο) παρουσιάστηκαν ως πίνακες συχνοτήτων (απόλυτες και σχετικές συχνότητες: N, %). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά τη διάγνωση του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και του Καρκίνου Στοματοφάρυγγα συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών με HPV-θετικό και HPV-αρνητικό status. Η συσχέτιση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκε με τη χρήση του τεστ χ^2 (Chi-square). Τιμές p μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν ενδεικτικές στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ των μεταβλητών· αντίθετα, τιμές p μεγαλύτερες από 0,05 υποδηλώνουν απουσία τέτοιας σχέσης με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

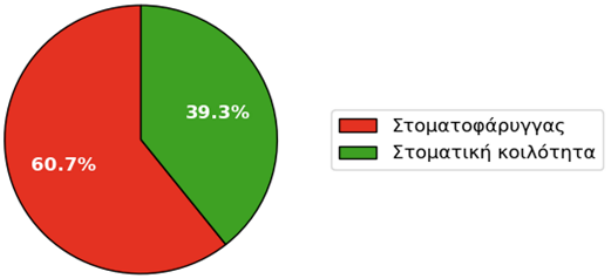
Οι συνεχείς μεταβλητές (χαρακτηριστικά που εκφράζονται με αριθμούς, όπως ηλικία, βάρος, κατανάλωση καπνού/αλκοόλ κ.λπ.) συνοψίστηκαν με τη χρήση περιγραφικών στατιστικών μέτρων (μέση τιμή, τυπική απόκλιση [SD], διάμεσος και εύρος τιμών). Για την αξιολόγηση της κανονικότητας της κατανομής κάθε μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε το Shapiro–Wilk test. Όταν το p-value του τεστ ήταν μεγαλύτερο από 0,05 (ένδειξη κανονικής κατανομής), η σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των δύο ομάδων (HPV(+) και HPV(−)) έγινε με το t-test. Τιμές p μικρότερες από 0,05 υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των δύο ομάδων, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 0,05 υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει τέτοια διαφορά.

Όλες οι στατιστικές δοκιμές ήταν αμφίπλευρες και πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Όλες οι τιμές p αναφέρονται, ακόμη και όταν το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό, στρογγυλοποιημένες σε τρία δεκαδικά ψηφία, εκτός εάν η τιμή p είναι μικρότερη από 0,001 όπου σε αυτήν την περίπτωση αναφέρθηκε $p<0,001$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της γλώσσας προγραμματισμού Python. Δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στις προγραμματισμένες αναλύσεις της μελέτης λόγω της πανδημίας COVID-19.

10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν αρχικά 171 ασθενείς με ύποπτες για κακοήθεια αλλοιώσεις του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας. Από αυτούς 149 (87.1%) διαγνώστηκαν με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας και 22 (12.9%) ασθενείς με άλλες μορφές κακοήθειας όπως λέμφωμα, σάρκωμα, μελάνωμα και νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης καρκίνωμα. Από τους 149 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οι 4 δεν εκπλήρωναν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη μας και στην τελική μελέτη συμμετείχαν συνολικά 145 ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών διεγνώσθη με πλακώδες καρκίνωμα του στοματοφάρυγγα (60.7%, 88/145) και 57 (39.3%) ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας (Σχήμα 1). Η ομάδα των 145 ασθενών αποτελείτο από 117 άνδρες (80.7%) και 28 γυναίκες (19.3%), μεταξύ 25 και 95 ετών, μέση ηλικία 65.3 και τυπική απόκλιση 11.2 έτη.

Σχήμα 1. Κατανομή των εκ πλακωδών κυττάρων καρκινωμάτων με βάση τις δυο κύριες εντοπίσεις τους: Στοματοφάρυγγα και Στοματική κοιλότητα.



Για τους όλους τους ασθενείς της μελέτης καταγράφηκε ένα σημαντικό πλήθος δημογραφικών και σωματομετρικών παραμέτρων και συνηθειών, λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, συνοδές παθήσεις, σεξουαλική συμπεριφορά, διαγνωστικές εξετάσεις, εντόπιση και σταδιοποίηση του καρκίνου, ιστολογικά ευρήματα, μέθοδοι ανίχνευσης και HPV στοιχεία, είδος θεραπευτικής αντιμετώπισης, επιπλοκές, τυχόν υποτροπή και διάρκεια επιβίωσης. Στους πίνακες που ακολουθούν γίνεται αναλυτική παρουσίαση των χαρακτηριστικών αυτών.

Συνολικά καταγράφηκαν 145 ασθενείς από πόλεις κυρίως της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Σχετικά με το εργασιακό τους καθεστώς επρόκειτο σε πλειοψηφία για Συνταξιούχους σε ποσοστό 30.3% και για Ελεύθερους επαγγελματίες σε ποσοστό 16.6%, ενώ σε μικρότερα ποσοστά καταγράφονται Αγρότες (15.9%) και Ιδιωτικοί υπάλληλοι (9.0%). Οι περισσότεροι (83.5%) δηλώνουν χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (<=12 έτη) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κατανομή των ασθενών με καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα ανάλογα με τον τόπο διαμονής, τον εργασιακό καθεστώς και το επίπεδο εκπαίδευσής τους.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Τόπος διαμονής	Ιωάννινα	17	29.8%	21	23.9%
	Άρτα	8	14%	15	17%
	Λευκάδα	1	1.8%	8	9.1%
	Κέρκυρα	7	12.3%	7	8%
	Ηγουμενίτσα	1	1.8%	5	5.7%
	Αμφιλοχία	1	1.8%	4	4.5%
	Παραμυθιά	-	-	4	4.5%
	Αγρίνιο	3	5.3%	3	3.4%
	Πρέβεζα	2	3.5%	3	2.3%
	Αιτωλοακαρνανία	1	1.8%	3	3.4%
	Γρεβενά	2	3.5%	2	2.3%
	Βόνιτσα	1	1.8%	2	2.3%
	Αλβανία	3	5.3%	-	-
	Ζίτσα	2	3.5%	-	-
	Πτολεμαΐδα	-	-	2	2.3%
	Μέτσοβο	1	1.8%	1	1.1%
	Φιλιάτες	1	1.8%	1	1.1%
	Κεφαλονιά	-	-	1	1.1%
	Εξωτερικό	-	-	1	1.1%
	Βέροια	-	-	1	1.1%
	Αθήνα	-	-	1	1.1%
	Καστοριά	-	-	1	1.1%
	Ζαγοροχώρια	1	1.8%	-	-
	Άστεγος	1	1.8%	-	-
	Κόνιτσα	1	1.8%	-	-
	Πωγώνι	-	-	1	1.1%
	Καλαμπάκα	-	-	1	1.1%
	Μαργαρίτι	1	1.8%	-	-
	Φωκίδα	1	1.8%	-	-
	Πειραιά	1	1.8%	-	-
Εργασία	Συνταξιούχος	21	36.8%	23	26.1%
	Ελεύθερος Επαγγελματίας	7	12.3%	17	19.3%
	Αγρότης	12	21%	11	12.5%
	Άνεργος	2	3.5%	9	10.2%
	Δημόσιος Υπάλληλος	4	7%	8	9.1%
	Ιδιώτης Επιχειρηματίας	1	1.8%	8	9.1%
	Ιδιωτικός Υπάλληλος	6	10.5%	7	8%
	Οικιακά	4	7%	2	2.3%
	Δημοτικός Υπάλληλος	-	-	3	3.4%
Επίπεδο εκπαίδευσης	<=12έτη	52	91.2%	69	78.4%
	>12έτη	5	8.8%	19	21.6%

Στον Πίνακα 2 καταγράφονται το ελάχιστο και μέγιστο Ύψος, Βάρος και δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI) των ασθενών, όπως επίσης και η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για τα χαρακτηριστικά αυτά. Οι ασθενείς δεν ξεπερνούν κατά μέσο όρο το φυσιολογικό BMI (18,5-24,9) και εκτιμάται ίσο με 23.2 για το Καρκίνωμα Στοματικής Κοιλότητας και 24.7 για το Καρκίνωμα Στοματοφάρυγγα.

Πίνακας 2. Σωματομετρικοί παράγοντες και Καρκίνος Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Σωματομετρικοί Παράγοντες										
	Ca Στοματικής Κοιλότητας					Ca Στοματοφάρυγγα				
	N	Μέση Τιμή	Διάμεσος Τιμή	Εύρος	Τυπική Απόκλιση	N	Μέση Τιμή	Διάμεσος Τιμή	Εύρος	Τυπική Απόκλιση
Ύψος	57	169.37	171.00	26.00	6.82	88	171.94	172.00	38.00	7.62
Βάρος	57	66.6	68.0	40.0	9.8	88	73.2	74.0	59.0	12.5
BMI	57	23.2	23.2	16.2	3.1	88	24.7	24.9	21.3	3.7

BMI (kg/m^2): Φυσιολογικό =18,5-24,9 Ελλιποβαρές ≤18,4 Υπέρβαρο ≥25 Παχύσαρκος ≥30

Από τις στερητικές διαιτητικές καταστάσεις που συναντώνται πιο συχνά στο ιστορικό όλων των ασθενών είναι η έλλειψη σιδήρου συχνότερα όμως στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας (17.5%), η έλλειψη Βιταμίνης D ιδίως σε ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα (9.1%), η έλλειψη μαγνησίου και Βιταμίνης B12 σε παρόμοια ποσοστά και στις δύο ομάδες (Πίνακας 3). Με βάση τις διαβαθμίσεις του BMI, οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγος ανήκουν στις ομάδες με φυσιολογικό βάρος (57.9% και 45.5% αντίστοιχα) και υπέρβαρων (29.8% και 42% αντίστοιχα).

Πίνακας 3. Συσχέτιση του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα με διάφορες στερητικές διαιτητικές καταστάσεις και διαβαθμίσεις του BMI.

Στερητικές Διαιτητικές Καταστάσεις και Διαβαθμίσεις του BMI					
		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Στερητικές Διαιτητικές Καταστάσεις	Έλλειψη Σιδήρου	10	17.5%	10	11.4%
	Έλλειψη Μαγνησίου	2	3.5%	2	2.3%
	Έλλειψη Βιταμίνης A	-	-	-	-
	Έλλειψη Βιταμίνης D	2	3.5%	8	9.1%
	Έλλειψη Φυλλικού οξέος	-	-	1	1.1%
	Έλλειψη Βιταμίνης B12	1	1.8%	1	1.1%
BMI	Ελλειποβαρής	5	8.8%	4	4.5%
	Φυσιολογικό βάρος	33	57.9%	40	45.5%
	Υπέρβαρος	17	29.8%	37	42%
	Παχύσαρκος	2	3.5%	7	8%

Η αναζήτηση και η καταγραφή παραγόντων κινδύνου όπως: κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, στοματική υγιεινή, διάφοροι χρόνιοι ερεθιστικοί και τραυματικοί παράγοντες (Πίνακας 4), αποτελούν σημαντικό μέρος του ερωτηματολογίου και της στατιστικής ανάλυσης της μελέτης μας, για την συσχέτισή τους με την εμφάνιση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγος.

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου και συσχέτιση με την εμφάνιση Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Παράγοντες Κινδύνου					
		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Κάπνισμα	ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	21	36.9%	13	14.8%
	ΠΡΩΗΝ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	10	17.5%	29	33%
	ΤΡΕΧΩΝ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	26	45.6%	46	52.3%
	<=1 ΠΑΚΕΤΟ/ΗΜΕΡΑ	9	15.8%	18	20.5%
	2-3 ΠΑΚΕΤΑ/ΗΜΕΡΑ	27	47.4%	57	64.8%
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ (έτη)	Μέσος Όρος: 39.1	Min-Max: 20.0-65.0	Μέσος Όρος: 33.2	Min-Max: 6.0–60.0
	Pack-years	Μέσος Όρος: 83.3	Min-Max: 30.0-162.5	Μέσος Όρος: 73.5	Min-Max: 6.0–150.0
Αλκοόλ	ΜΗ ΠΟΤΗΣ	23	40.4%	26	29.5%
	ΠΡΩΗΝ ΠΟΤΗΣ	7	12.3%	21	23.9%
	ΤΡΕΧΩΝ ΠΟΤΗΣ	27	47.4%	41	46.6%
	<4 ΠΟΤΗΡΙΑ/ΗΜΕΡΑ	9	15.8%	22	25%
	>4 ΠΟΤΗΡΙΑ/ΗΜΕΡΑ	25	43.9%	40	45.5%
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ (έτη)	Μέσος Όρος: 33.6	Min-Max: 7.0-60.0	Μέσος Όρος: 26.8	Min-Max: 5.0-50.0
Στοματική Υγιεινή	ΚΑΛΗ	9	15.8%	23	26.1%
	ΦΤΩΧΗ	48	84.2%	65	73.9%
Χρόνιοι ερεθιστικοί και τραυματικοί παράγοντες	ΚΑΤΕΣΤΡΑΜΜΕΝΑ ΟΞΥΑΙΧΜΑ ΔΟΝΤΙΑ	38	66.7%	55	62.5%
	ΚΑΚΟΤΕΧΝΕΣ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	7	12.3%	8	9.1%
	ΠΟΛΥ ΘΕΡΜΑ ΦΑΓΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΤΑ	10	17.5%	17	19.3%
	ΟΔΟΝΤΟΣΤΟΙΧΙΕΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΦΑΡΜΟΖΟΥΝ ΚΑΛΑ	7	12.3%	10	11.4%
	ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	5	8.8%	-	-
	ΜΕΓΑΛΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΥΚΕΥΜΑΤΩΝ	19	33.3%	41	46.6%
	ΓΑΛΒΑΝΙΚΑ ΡΕΥΜΑΤΑ	-	-	-	-

Τρέχοντες και μη καπνιστές οι ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας (45.6% και 36.9% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους τρέχοντες και πρώην καπνιστές ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα (52.3% και 33%). Ο μέσος όρος διάρκειας καπνίσματος σε έτη

είναι 39.1 για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και 33.2 για τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα. 83.3 και 73.5 pack-years είναι ο μέσος όρος κατανάλωσης καπνού για τις αντίστοιχες ομάδες.

Τρέχοντες πότες (47.4% και 46.6% αντίστοιχα) και μη πότες (40.4% και 29.5%) είναι η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγος, με >4 ποτήρια/ημέρα κατανάλωση και με μέση χρονική διάρκεια κατανάλωσης 33.6 και 26.8 έτη αντίστοιχα.

Ιδιαίτερα αυξημένα είναι τα ποσοστά φτωχής στοματικής υγιεινής για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας (84.2%) και στοματοφάρυγγος (73.9%).

Οι πιο συχνοί χρόνιοι τραυματικοί και ερεθιστικοί παράγοντες αναδείχτηκαν τα κατεστραμμένα και οξύαιχμα δόντια (66.7% και 62.5%) και η μεγάλη χρήση καρυκευμάτων (33.3% και 46.6% αντίστοιχα) για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγος. Αρκετοί ασθενείς και από τις δύο παραπάνω ομάδες αναφέρουν στη λήψη του ιστορικού τους την συνήθεια κατανάλωσης πολύ θερμών φαγητών και ποτών. Η ηλιακή ακτινοβολία σε ποσοστό 8.8% αναφέρεται μόνο από τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας.

Συμπτωματολογία

Μεγάλο είναι το φάσμα των συμπτωμάτων και των κλινικών εκδηλώσεων που εμφανίζουν οι ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα (Πίνακας 5). Οι όγκοι αυτοί εκδηλώνονται στην πλειοψηφία ως βλάβη ελκώδης, επηρμένη, εφελκιδώδης κυρίως για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας (98.2%) αλλά και για τον καρκίνο στοματοφάρυγγα (68.2%) με συνοδό σκλήρυνση και διήθηση των υποκείμενων ιστών (33.3% και 22.7% αντίστοιχα). Επίσης, η οδυνοφαγία (61.4% και 45.5% αντίστοιχα) και η δυσφαγία (29.8% και 17% αντίστοιχα) αποτελούν πιο συχνά συμπτώματα για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας από τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα.

Η δυσκαταποσία (70.5% και 26.3% αντίστοιχα) και η αντανακλαστική ωταλγία (60.2% και 17.5% αντίστοιχα) αποτελούν τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας. Άλλα κλινικά ευρήματα που συναντιόνται συχνότερα στον καρκίνο στοματοφάρυγγα απ' ότι στον καρκίνο στοματικής κοιλότητας είναι η τραχηλική

διόγκωση/λεμφαδενοπάθεια (60.2% και 38.6% αντίστοιχα), η κακοσμία στόματος (44.3% και 40.4% αντίστοιχα), ο ανεξήγητος πόνος (36.4% και 29.8% αντίστοιχα) και η σιελόρροια (35.2% και 31.6% αντίστοιχα).

Πίνακας 5. Συμπτώματα και Κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Συμπτώματα και Κλινικές Εκδηλώσεις				
	Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
	Count	Column N %	Count	Column N %
Ασυπμτωματικός	3	5.3%	2	2.3%
Αντανακλαστική ωταλγία	10	17.5%	53	60.2%
Οδυνοφαγία	35	61.4%	40	45.5%
Δυσφαγία	17	29.8%	15	17%
Αιμορραγία	3	5.3%	7	8%
Δυσκαταποσία	15	26.3%	62	70.5%
Ανεξήγητη απώλεια δοντιών	3	5.3%	5	5.7%
Ανεξήγητος πόνος στη στοματική κοιλότητα	17	29.8%	32	36.4%
Τραχηλική διόγκωση/λεμφαδενοπάθεια	22	38.6%	53	60.2%
Διόγκωση υπογνάθιων σιαλογόνων αδένων	-	-	-	-
Μη καλή εφαρμογή των τεχνητών οδοντοστοιχιών	3	5.3%	2	2.3%
Πάχυνση του εδάφους στόματος	8	14%	4	4.5%
Σκλήρυνση και διήθηση των υποκείμενων ιστών	19	33.3%	20	22.7%
Έλκη που δεν επουλώνονται γρήγορα και εύκολα	5	8.8%	2	2.3%
Βλάβη ελκώδης, επηρμένη, εφελκιδώδης	56	98.2%	60	68.2%
Περιορισμένη κινητικότητα των ευκίνητων ανατομικών δομών του στόματος	6	10.5%	8	9.1%
Μειωμένη αισθητικότητα	7	12.3%	4	4.5%
Κακοσμία στόματος	23	40.4%	39	44.3%
Απώλεια βάρους	13	22.8%	19	21.6%
Σιελόρροια	18	31.6%	31	35.2%
Δυσαρθρία	8	14%	3	3.4%
Ωχρότητα	8	14%	3	3.4%
Τρισμός	2	3.5%	9	10.2%

Στον Πίνακα 6 φαίνονται οι συνοδές παθήσεις που καταγράφηκαν για το σύνολο των ασθενών. Καθώς πολλοί ασθενείς είχαν περισσότερες από μία παθήσεις, στον πίνακα παρουσιάζεται το ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών αλλά και επί του συνόλου των παθήσεων. Επί του συνόλου των ασθενών οι συχνότερες συνοδές παθήσεις στο ιστορικό τους είναι: η Αρτηριακή Υπέρταση σε ποσοστό 43.4%, η Υπερχοληστερολαιμία 21.4%, ο Σακχαρώδης Διαβήτης 19.3% και η Θυρεοειδοπάθεια 15.9%. Επί του συνόλου των παθήσεων συχνότερα καταγράφεται η Αρτηριακή Υπέρταση σε ποσοστό 17.1%, η Υπερχοληστερολαιμία 8.4%, ο Σακχαρώδης Διαβήτης 7.6% και η Θυρεοειδοπάθεια 6.2%.

Πίνακας 6. Συννοσηρότητες και Καρκίνος Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Συννοσηρότητες						
	Ca Στοματικής Κοιλότητας			Ca Στοματοφάρυγγα		
	N	Percent	Percent of Cases	N	Percent	Percent of Cases
Αρτηριακή Υπέρταση	29	16.2%	50.9%	34	17.9%	38.6%
Υπερχοληστερολαιμία	14	7.8%	24.6%	17	8.9%	19.3%
Υπερλιπιδαιμία	13	7.3%	22.8%	10	5.3%	11.4%
Στεφανιαία Νόσος	12	6.7%	21.0%	10	5.3%	11.4%
Καρδιακή Ανεπάρκεια	7	3.9%	12.3%	9	4.7%	10.2%
Αρρυθμίες	7	3.9%	12.3%	8	4.2%	9.1%
Ανεύρυσμα αορτής	2	1.1%	3.5%	-	-	-
Νόσος καρωτίδων	1	0.6%	1.8%	-	-	-
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	6	3.3%	10.5%	6	3.2%	6.8%
Φυματίωση	-	-	-	1	0.5%	1.1%
Αναιμία	8	4.5%	14.0%	7	3.7%	8.0%
Σακχαρώδης Διαβήτης	16	8.9%	28.1%	12	6.3%	13.6%
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση	4	2.2%	7.0%	10	5.3%	11.4%
Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου	2	1.1%	3.5%	1	0.5%	1.1%
Γαστρίτιδα	1	0.6%	1.8%	1	0.5%	1.1%
Γαστρορραγία	-	-	-	3	1.6%	3.4%
Ελκώδης Κολίτιδα	1	0.6%	1.8%	1	0.5%	1.1%
Εκκολπωματίτιδα	-	-	-	1	0.5%	1.1%
Θυρεοειδοπάθεια	11	6.1%	19.3%	12	6.3%	13.6%
Επιληψία	1	0.6%	1.8%	1	0.5%	1.1%
Άνοια	2	1.1%	3.5%	-	-	-
Νόσος Parkinson	1	0.6%	1.8%	-	-	-
Σκλήρυνση κατά πλάκας	1	0.6%	1.8%	1	0.5%	1.1%
Ανεπάρκεια Βιταμίνης D	2	1.1%	3.5%	1	0.5%	1.1%
Έλλειψη Β12	1	0.6%	1.8%	2	1.1%	2.3%
Υπομαγνησιαιμία	2	1.1%	3.5%	1	0.5%	1.1%
Υπερουριχαιμία	3	1.7%	5.3%	2	1.1%	2.3%
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	1	0.6%	1.8%	-	-	-
Ινομυαλγία	1	0.6%	1.8%	-	-	-
Σύνδρομο Sjogren	1	0.6%	1.8%	-	-	-
Συστηματικός Ερυθηματώδες Λύκος	-	-	-	1	0.5%	1.1%
Οστεοπόρωση-Οστεοπενία	4	2.2%	7.0%	4	2.1%	4.5%
Αρθροπάθεια	1	0.6%	1.8%	3	1.6%	3.4%
Οσφυαλγία	1	0.6%	1.8%	1	0.5%	1.1%
Αλκοολική Κίρρωση ήπατος	4	2.2%	7.0%	3	1.6%	3.4%
Αλκοολική Παγκρεατίτιδα	1	0.6%	1.8%	2	1.1%	2.3%
Υπερτροφία Προστάτη	6	3.3%	10.5%	6	3.2%	6.8%
Αγχώδης Διαταραχή	3	1.7%	5.3%	4	2.1%	4.5%
Κατάθλιψη	4	2.2%	7.0%	10	5.3%	11.4%
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	3	1.7%	5.3%	2	1.1%	2.3%
Ενδομητρίωση	-	-	-	1	0.5%	1.1%
Ψωρίαση	-	-	-	2	1.1%	2.3%
Γλαύκωμα	1	0.6%	1.8%	-	-	-
Ίλιγγος	1	0.6%	1.8%	-	-	-
ΣΥΝΟΛΟ	179	100%	293.7%	190	100%	215.5%

Σύμφωνα με τον Πίνακα 7, υπό ανοσοκαταστολή βρίσκονται 21.1% των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και 15.9% των ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγος. Από τις συνυπάρχουσες προκαρκινικές βλάβες η πιο συχνή είναι η λευκοπλακία σε ποσοστά 12.3% και 3.4% για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγος, και η ακτινική χειλίτις σε ποσοστό 8.8%.

Δεύτεροι πρωτοπαθείς καρκίνοι διαγνώστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα: οι σύγχρονοι σε ποσοστό 11.4% σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και οι μετασύγχρονοι σε ποσοστό 2.3% αντί για 1.8%. Οι πιο συχνές εντοπίσεις των δεύτερων πρωτοπαθών όγκων είναι η περιοχή Κεφαλής και Τραχήλου και οι πνεύμονες. 11 μήνες μετά την εμφάνιση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας ή στοματοφάρυγγος είναι περίπου ο μέσος χρόνος εμφάνισης στους μετασύγχρονους όγκους.

Πίνακας 7. Καταγραφή συνύπαρξης Ανοσοκαταστολής, Προκαρκινικών βλαβών, Δεύτερων Πρωτοπαθών Όγκων και Θετικού Οικογενειακού Ιστορικού στον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Ανοσοκαταστολή	Ναι	12	21.1%	14	15.9%
	Όχι	45	78.9%	74	84.1%
Συνυπάρχουσες Προκαρκινικές Βλάβες	Λευκοπλακία	7	12.3%	3	3.4%
	Ακτινική Χειλίτις	5	8.8%	-	-
Δεύτεροι Πρωτοπαθείς Καρκίνοι	Σύγχρονοι	5	8.8%	10	11.4%
	Μετασύχρονοι	1	1.8%	2	2.3%
Μέσος Χρόνος Εμφάνισης στους Μετασύγχρονους		11 μήνες		10.5 μήνες	
Εντόπιση	Κεφαλή/Τράχηλος	3	5.3%	6	6.8%
	Πνεύμονες	2	3.5%	3	3.4%
	Προστάτης	-	-	2	2.3%
	Ουροδόχος Κύστη	-	-	1	1.1%
	Ήπαρ	1	1.8%	-	-
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	Ναι	10	17.5%	23	26.1%
	Όχι	47	82.5%	65	73.9%
Συγγένεια	Πατέρας	7	12.3%	14	16%
	Μητέρα	2	3.5%	7	7.8%
	Αδερφός/Αδερφή	1	1.8%	4	4.6%
	Θείος	-	-	1	1.1%
	Γιαγιά	-	-	1	1.1%
Είδος Ca	Ca Στοματικής Κοιλότητας	2	3.5%	-	-
	Ca Στοματοφάρυγγος	-	-	-	-
	Άλλο Ca	8	14%	23	26.1%

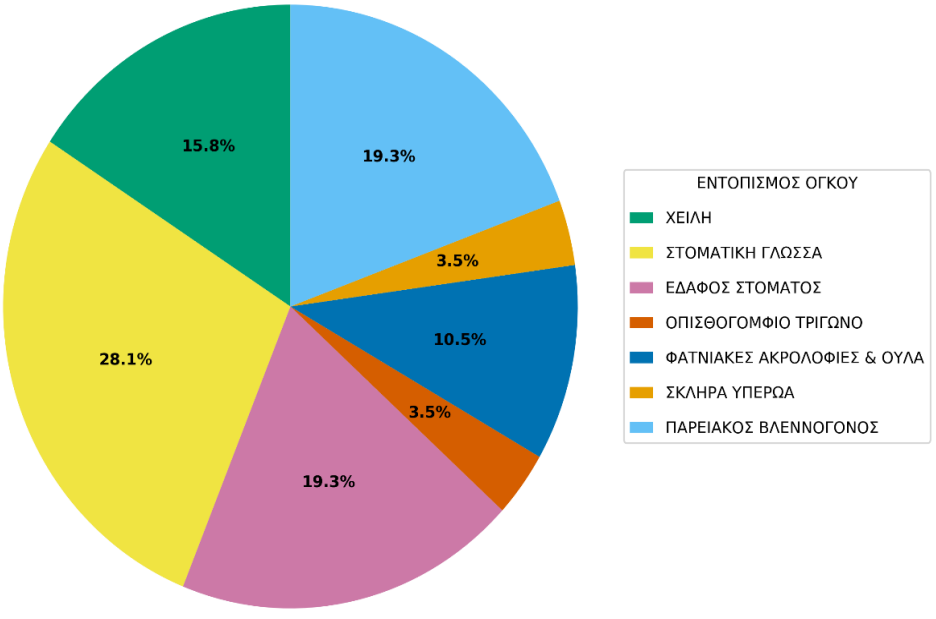
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό για καρκινοπάθεια σημειώθηκε σε ποσοστό 26.1% για τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα και 17.55% για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας με τους πατεράδες να αποτελούν την πλειοψηφία αυτού. Συνήθως πρόκειται για άλλο είδους καρκίνου (26.1%) και μόνο σε ποσοστό 3.5% για καρκίνο στοματικής κοιλότητας.

Η Σεξουαλική Συμπεριφορά των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα εκτιμήθηκε με βάση τον δηλωθέν αριθμό σεξουαλικών συντρόφων και της συμπεριλαμβανομένης ή όχι στοματογεννητικής επαφής (Πίνακας 8). Οι ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα δηλώνουν πιο συχνά (87.5% αντί για 63.2%) ≥4 σεξουαλικούς συντρόφους και στοματογεννητική επαφή (77.3% αντί για 54.4%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας.

Πίνακας 8. Συσχέτιση της Σεξουαλικής Συμπεριφοράς των ασθενών με τον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Σεξουαλική Συμπεριφορά					
		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Αριθμός Σεξουαλικών Συντρόφων	0-3	21	36.8%	11	12.5%
	>=4	36	63.2%	77	87.5%
Στοματογεννητική Επαφή	Ναι	31	54.4%	68	77.3%
	Όχι	26	45.6%	20	22.7%

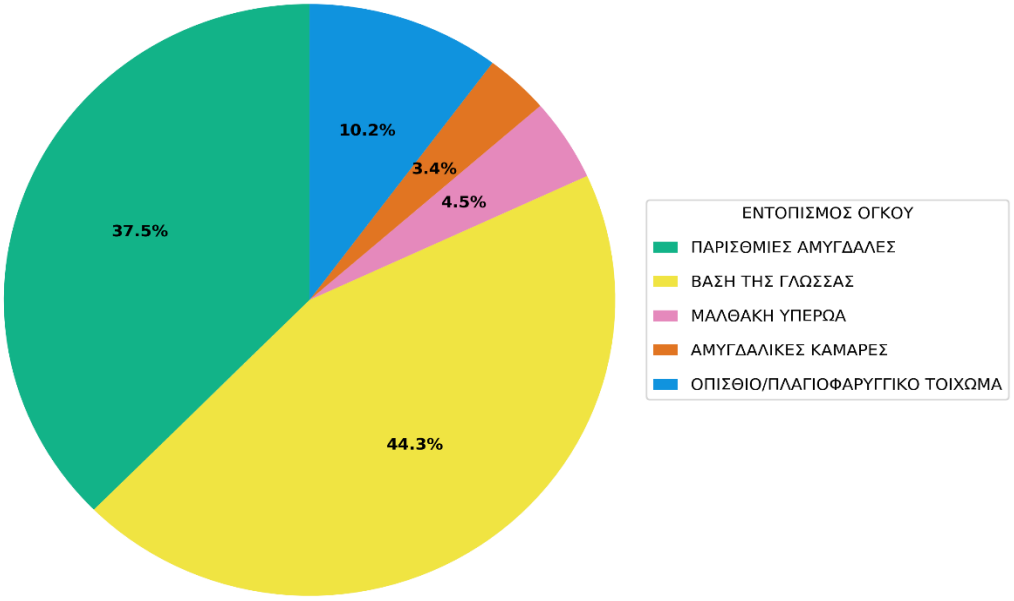
Σχήμα 2. Κατανομή των εκ πλακωδών κυττάρων καρκινωμάτων της Στοματικής Κοιλότητας με βάση τις επιμέρους εντοπίσεις τους.



Στο σχήμα 2 φαίνεται αναλυτικά η κατανομή των καρκινωμάτων με βάση τις επιμέρους υποεντοπίσεις τους στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας. Οι πιο συχνές από αυτές είναι η στοματική γλώσσα (28.1%), το έδαφος στόματος και ο παρειακός βλεννογόνος σε ίδιο ποσοστό (19.3%), τα χείλη (15.8%).

Στον παρακάτω σχήμα απεικονίζεται η επίπτωση του καρκίνου στοματοφάρυγγα σε διάφορες εντοπίσεις με τη βάση γλώσσας (44.3%), τις παρίσθμιες αμυγδαλές (37.5%) και τον οπίσθιο/πλαγιοφαρυγγικό τοίχωμα (10.2%) να αποτελούν τις πιο συχνές εντοπίσεις.

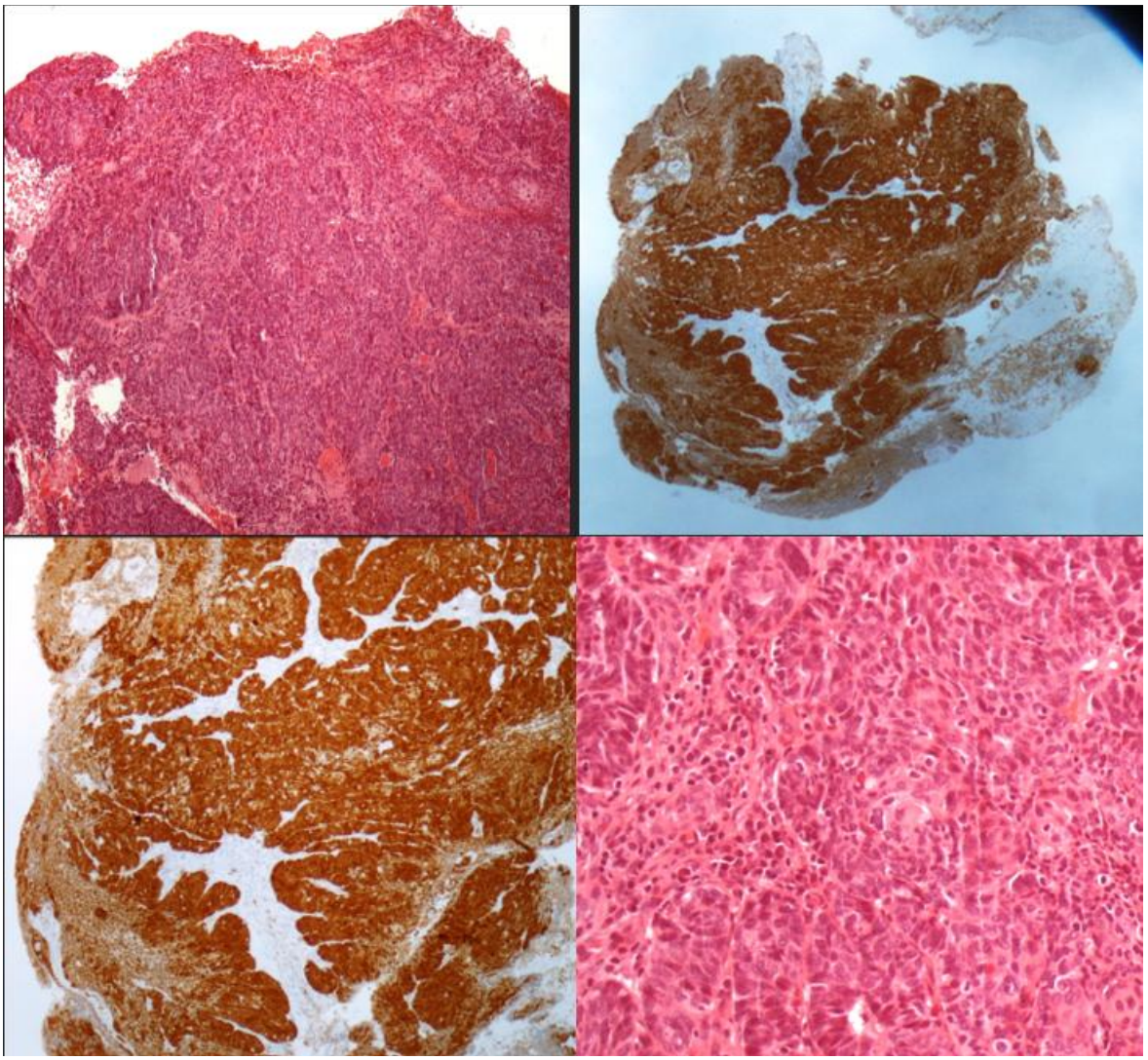
Σχήμα 3. Κατανομή των εκ πλακωδών κυττάρων καρκινωμάτων του Στοματοφάρυγγα με βάση τις επιμέρους εντοπίσεις τους.



Πίνακας 9. Η επιμέρους εντόπιση του Καρκίνου Στοματοφάρυγγα και Στοματικής Κοιλότητας.

Ca Στοματικής Κοιλότητας			Ca Στοματοφάρυγγα		
Εντόπιση:	Count	Column N %	Εντόπιση:	Count	Column N %
Χείλη	9	15.8%	Παρίσθμιες Αμυγδαλές	33	37.5%
Στοματική Γλώσσα	16	28.1%	Βάση Γλώσσας	39	44.3%
Έδαφος Στόματος	11	19.3%	Μαλθακή Υπερώα	4	4.5%
Οπισθιογόμφιο τρίγωνο	2	3.5%	Αμυγδαλικές Καμάρες	3	3.4%
Φατνιακές ακρολοφίες & Ούλα	6	10.5%	Οπίσθιο/Πλάγιο Φαρυγγικό Τοίχωμα	9	10.2%
Σκληρά Υπερώα	2	3.5%			
Παρειακός Βλεννογόνος	11	19.3%			
Πλευρά:			Πλευρά:		
Δεξιά	22	38.6%	Δεξιά	44	50%
Αριστερά	35	61.4%	Αριστερά	42	47.7%
Κέντρο	-	-	Κέντρο	2	2.3%

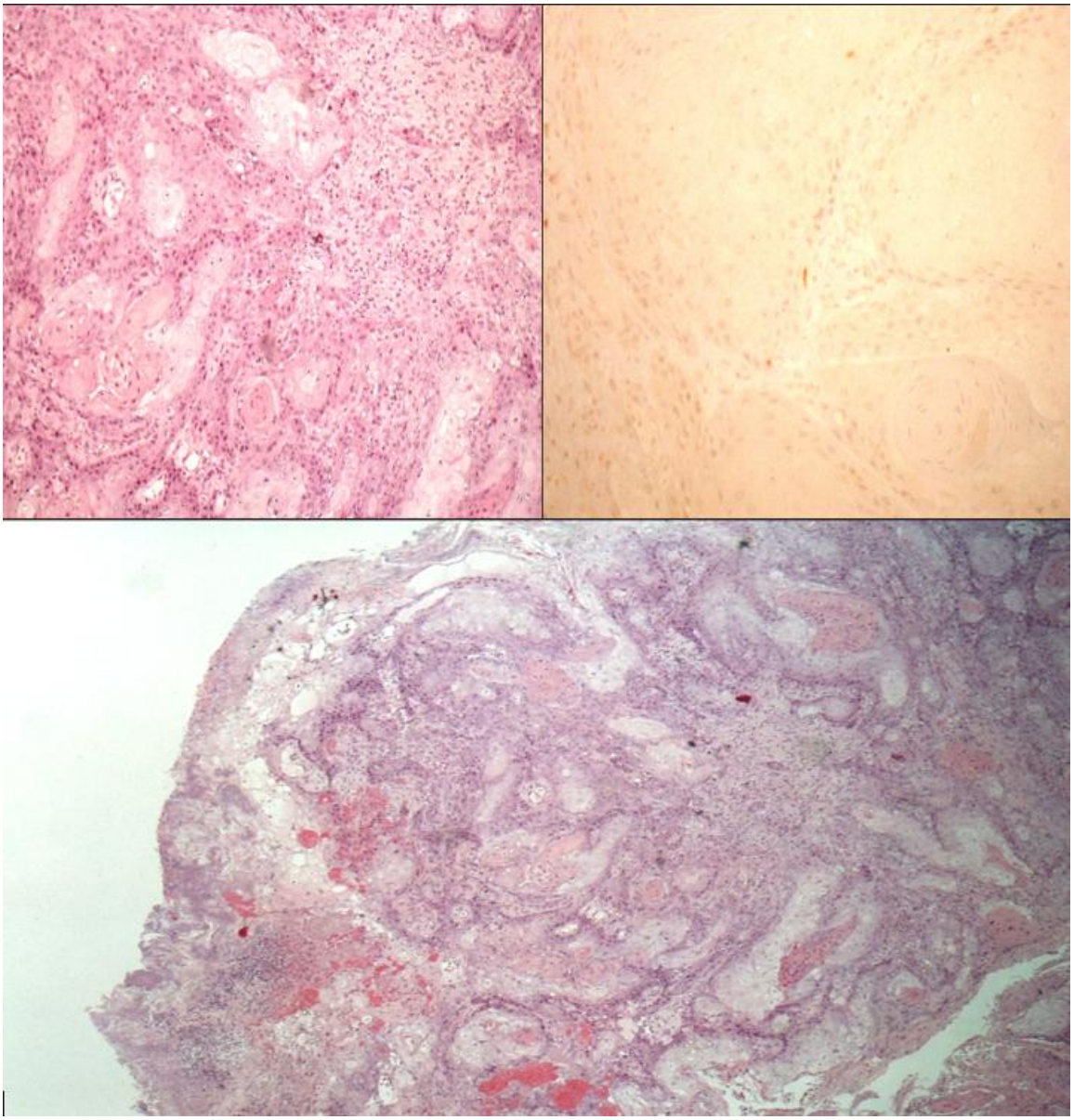
Με την ιστολογική εξέταση των ιστοτεμαχίων από τη λήψη βιοψίας και την διαπίστωση ή όχι της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 μέσω ανοσοϊστοχημείας, όπως αποτυπώνεται στις Εικόνες 125 και 126, δύναται να γίνει ο διαχωρισμός των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε p16(-) και p16(+) κατηγορίες.



Εικόνα 125. Ανοσοϊστοχημεία: Διάχυτη κυτταροπλασματική & πυρηνική υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 σε HPV(+) OPSCC: (Α) Μ×100, (Β) Μ×40, (Γ) Μ×100, (Δ) Μ×200. (πηγή: Φωτογραφικό αρχείο Εργαστηρίου Παθολογοανατομίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και της Καθηγήτριας Α. Γούσιας)

Οι καρκίνοι της στοματικής κοιλότητας εντοπίζονται πιο συχνά στην αριστερή πλευρά (61.4%) ενώ οι καρκίνοι του στοματοφάρυγγα εντοπίζονται εξίσου το ίδιο περίπου και στις δύο πλευρές (Πίνακας 9).

Οι καρκίνοι της στοματικής κοιλότητας σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης TNM είναι πιο συχνά: T4a (29.8%), T2 (26.3%), T1 (24.6%), N0 (47.4%), M1 (14.0%) και Stage IVa (33.3%) καρκίνοι.



Εικόνα 126: Ανοσοϊστοχημεία: Απουσία έκφρασης της πρωτεΐνης p16 σε HPV(-) OSCC: (A) M×100, (B) M×200, (Γ) M×40. (πηγή: Φωτογραφικό αρχείο Εργαστηρίου Παθολογοανατομίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και της Καθηγήτριας Α. Γούσιας)

Οι καρκίνοι στοματοφάρυγγος p16(-) σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης TNM είναι πιο συχνά: T4 (38.1%), T3 (28.6%), T2 (17.5%), N2b (18.2%), M1 (19.0%), και Stage IVa (46.0%).

Οι καρκίνοι στοματοφάρυγγος p16(+) σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης TNM είναι πιο συχνά: T3 (60.0%), T4 (24.0%), T2 (12.0%), N2 (64.0%), M1 (12.0%), και Stage III (56.0%) (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Σταδιοποίηση του Καρκίνου Στοματοφάρυγγα και Στοματικής Κοιλότητας κατά TNM Σύστημα σύμφωνα με την 8η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης καρκίνου της AJCC (American Joint Committee on Cancer).

TNM Σταδιοποίηση		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα					
				p16(-)			p16(+)		
		Count	Column N %	Count	Column Np16(-) %	Column N %	Count	Column Np16(+) %	Column N %
Πρωτοπαθής όγκος (T)	Tis	1	1.8%	2	3.2%	2.3%	-	-	-
	T1	14	24.6%	6	9.5%	6.8%	1	4%	1.1%
	T2	15	26.3%	11	17.5%	12.5%	3	12.0%	3.4%
	T3	8	14.0%	18	28.6%	20.5%	15	60.0%	17.0%
	T4	-	-	-	-	-	6	24.0%	6.8%
	T4a	17	29.8%	24	38.1%	27.3%	-	-	-
	T4b	2	3.5%	2	3.2%	2.3%	-	-	-
Περιφερειακοί Λεμφαδένες (N)	N0	27	47.4%	12	19.0%	13.6%	2	8.0%	2.3%
	N1	7	12.3%	9	14.3%	10.2%	7	28.0%	8.0%
	N2	-	-	-	-	-	16	64.0%	18.2%
	N2a	2	3.5%	6	9.5%	6.8%	-	-	-
	N2b	8	14.0%	16	25.4%	18.2%	-	-	-
	N2c	8	14.0%	8	12.7%	9.1%	-	-	-
	N3	-	-	-	-	-	-	-	-
	N3a	1	1.8%	-	-	-	-	-	-
	N3b	4	7.0%	12	19.0%	13.6%	-	-	-
Απομακρυσμένες Μεταστάσεις (M)	M0	49	86.0%	51	81%	58%	22	88.0%	25.0%
	M1	8	14.0%	12	19%	14%	3	12.0%	3.4%
Κλινικό Στάδιο (AJCC 8th edition)	Stage 0	1	1.8%	1	1.6%		-	-	-
	Stage I	10	17.5%	2	3.2%	2.3%	1	4.0%	1.1%
	Stage II	6	10.5%	3	4.8%	3.4%	8	32.0%	9.1%
	Stage III	10	17.5%	8	12.7%	9.1%	14	56.0%	15.9%
	Stage IV	-	-	-	-	-	2	8.0%	2.3%
	Stage IVa	19	33.3%	29	46.0%	33.0%	-	-	-
	Stage IVb	4	7.0%	8	12.7%	9.1%	-	-	-
	Stage IVc	7	12.3%	12	19.0%	13.6%	-	-	-

Στους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας (Πίνακας 11α) τα ποσοστά της ψηλαφητής τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας τη στιγμή της διάγνωσης φθάνουν 71.9%, συχνότερα σύστοιχα με τον όγκο (70.7%) και στα επίπεδα II (32.4%) και III (28.8%). Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ποσοστό 14% εντοπίζονται συνήθως στους πνεύμονες (5.3%) και στα οστά (3.5%).

Πίνακας 11α. Ύπαρξη ή όχι Ψηλαφητής Τραχηλικής Λεμφαδενοπάθειας και Απομακρυσμένων Μεταστάσεων καθώς και η εντόπισή τους τη στιγμή της διάγνωσης του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας.

Ψηλαφητή Τραχηλική Λεμφαδενοπάθεια				Απομακρυσμένες Μεταστάσεις			
		Count	Column N %			Count	Column N %
Ύπαρξη	Ναι	41	71.9%	Ύπαρξη	Ναι	8	14%
	Όχι	16	28.1%		Όχι	49	86%
Επίπεδο	Ια	22	15.8%	Εντόπιση	Πνεύμονες	3	5.3%
	Ιβ	25	18.0%		Οστά	2	3.5%
	II	45	32.4%		Ήπαρ	1	1.8%
	III	40	28.8%		Μεσοθωράκιο	1	1.8%
	IV	4	2.4%		Παρωτίδα	1	1.8%
	V	3	2.2%		Επινεφρίδιο	-	-
Πλευρά	Σύστοιχη	29	70.7%				
	Αμφοτερόπλευρα	12	29.3%				

Στους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγος (Πίνακας 11β) τα ποσοστά της ψηλαφητής τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας τη στιγμή της διάγνωσης φθάνουν 84.1%, συχνότερα σύστοιχα με τον όγκο (77%) και στα επίπεδα II (45.5%) και III (33.8%). Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ποσοστό 17% εντοπίζονται συνήθως στους πνεύμονες (12.5%) και στα οστά (2.3%).

Πίνακας 11β. Ψηλαφητή Τραχηλική Λεμφαδενοπάθεια και Απομακρυσμένες Μεταστάσεις καθώς και η εντόπισή τους τη στιγμή της διάγνωσης του Καρκίνου Στοματοφάρυγγα.

Ψηλαφητή Τραχηλική Λεμφαδενοπάθεια				Απομακρυσμένες Μεταστάσεις			
		Count	Column N %			Count	Column N %
Ύπαρξη	Ναι	74	84.1%	Ύπαρξη	Ναι	15	17%
	Όχι	14	15.9%		Όχι	73	83%
Επίπεδο	Ια	7	3.5%	Εντόπιση	Πνεύμονες	11	12.5%
	Ιβ	10	5.1%		Οστά	2	2.3%
	II	90	45.5%		Ήπαρ	1	1.1%
	III	67	33.8%		Μεσοθωράκιο	-	-
	IV	21	10.6%		Παρωτίδα	1	1.1%
	V	3	1.5%		Επινεφρίδιο	1	1.1%
Πλευρά	Σύστοιχη	57	77.0%				
	Αμφοτερόπλευρα	17	23.0%				

Η διαφοροποίηση είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μέτρια: 63.2% των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και 56.8% των ασθενών με καρκίνο του στοματοφάρυγγα (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Ιστολογικά χαρακτηριστικά των εκ πλακωδών κυττάρων καρκινωμάτων Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα σχετικά με τη διαφοροποίηση, τις διηθήσεις τους και την ανάπτυξη ή όχι τοπικής υποτροπής.

Ιστολογική Εξέταση					
Ιστολογικά χαρακτηριστικά		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Διαφοροποίηση	Αδιαφοροποίητος	-	-	3	3.4%
	Ελάχιστα διαφοροποιημένος	17	29.8%	26	29.6%
	Μέτρια διαφοροποιημένος	36	63.2%	50	56.8%
	Καλά διαφοροποιημένος	4	7.0%	9	10.2%
Λεμφαγγειακές Διηθήσεις	Ναι	13	22.8%	17	19.3%
	Όχι	44	77.2%	71	80.7%
Περιαγγειακές Διηθήσεις	Ναι	6	10.5%	5	5.7%
	Όχι	51	89.5%	83	94.3%
Περινευρικές Διηθήσεις	Ναι	14	24.6%	8	9.1%
	Όχι	43	75.4%	80	90.9%
Τοπική Υποτροπή	Ναι	16	28.1%	18	20.5%
	Όχι	41	71.9%	70	79.5%

Το ποσοστό διηθήσεων σε όλους τους ασθενείς της μελέτης μας φθάνει 43.4%. Στους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας διηθήσεις υπάρχουν σε ποσοστό 57.9% συνολικά, και είναι κατά κύριο λόγο περινευρικές (24.6%) και λεμφαγγειακές διηθήσεις (22.8%). Στους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα το συνολικό ποσοστό διηθήσεων φθάνει 34.1% και πρόκειται κυρίως για λεμφαγγειακές διηθήσεις (19.3%). Τοπική υποτροπή παρουσιάστηκε σε 28.1% των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και σε 20.5% των ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγα.

Το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική θεραπεία όπως καταγράφεται στον Πίνακα 13 είναι 73.7% και για τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα 35.2%. Η σύγχρονη CHRT αποτελεί το πιο συχνό είδος μη χειρουργικής θεραπείας και για τις δύο ομάδες των ασθενών, με ποσοστά 56.8% για τον καρκίνο στοματοφάρυγγα και 17.5% για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας.

Πίνακας 13. Πρωτοπαθείς Θεραπευτικές Προσεγγίσεις στον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ					
Είδος Θεραπείας		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Χειρουργική Θεραπεία		42	73.7%	31	35.2%
Μη Χειρουργική Θεραπεία	Ακτινοθεραπεία (RT)	5	8.8%	6	6.8%
	Σύγχρονη Χημειοακτινοθεραπεία (CHRT)	10	17.5%	50	56.8%
	Ανοσοθεραπεία	-	-	1	1.1%
	Σύνολο	15	26.3%	57	64.8%

Πίνακας 14. Είδος Χειρουργικών Επεμβάσεων για την αντιμετώπιση του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΛΙΣΗ					
Είδος Χειρουργικής Επέμβασης		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
ΔΙΑΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΟΓΚΟΥ	CO2 Laser	-	-	2	6.5%
	Ηλεκτροκαυτηρίαση	42	100%	27	87.1%
	Συνδυασμός	-	-	2	6.5%
	Σύνολο	42	100%	31	100%
ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΓΝΑΘΕΚΤΟΜΗ		7	16.7%	-	-
ΓΛΩΣΣΕΚΤΟΜΗ		16	38.1%	12	38.7%
ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΠΛΑΓΙΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΤΟ ΦΑΡΥΓΓΑ		-	-	3	9.7%
ΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗ		-	-	14	45.2%
ΠΡΟΣΘΙΑ ΓΝΑΘΟΤΟΜΗ		1	2.4%	-	-
ΕΝ BLOC ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΜΑΖΙ ΜΕ ΤΟ ΟΠΙΣΘΙΟ ΤΜΗΜΑ ΤΗΣ ΚΑΤΩ ΓΝΑΘΟΥ		1	2.4%	-	-
ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΥ ΑΔΕΝΑ		8	19.0%	6	19.4%
ΥΠΕΡΩΟΕΙΔΙΚΗ ΦΑΡΥΓΓΟΤΟΜΗ		-	-	2	6.5%
ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΟΣΤΟΥ ΦΑΤΝΙΑΚΗΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ		1	2.4%	-	-
ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ		12	-	20	00
ΕΚΤΟΜΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΩ ΧΕΙΛΟΥΣ & ΕΔΑΦΟΥΣ ΣΤΟΜΑΤΟΣ		1	2.4%	-	-
ΕΚΤΟΜΗ ΕΔΑΦΟΥΣ ΣΤΟΜΑΤΟΣ		1	2.4%	-	-
Είδος Σύγκλισης					
ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΣΕ 1ο ΣΚΟΠΟ		34	81.0%	28	90.3%
ΧΡΗΣΗ ΚΡΗΜΝΩΝ	ΜΕΤΑΘΕΣΕΩΣ	1	2.4%	1	3.2%
	ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΔΕΡΜΟΜΥΙΚΩΝ	4	9.5%	2	6.5%
	ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ	3	7.1%	-	-
	Σύνολο	8	19.0%	3	9.7%

Η διαστοματική αφαίρεση όγκων της στοματικής κοιλότητας γίνεται μόνο μέσω ηλεκτροκαυτηρίασης (διπολικής διαθερμίας) ενώ για τους καρκίνους στοματοφάρυγγος πέρα από τις περιπτώσεις χρήσης ηλεκτροκαυτηρίασης (87.1%), αναφέρονται και περιπτώσεις χρήσης CO2 Laser (6.5%) ή συνδυασμού αυτών (6.5%). Πληθώρα ειδών χειρουργικών επεμβάσεων, ανάλογα με την εντόπιση αλλά και την επέκταση του όγκου, καταγράφονται στον Πίνακα 14, για τους ασθενείς της μελέτης μας. Οι πιο συχνές από αυτές είναι: η αμυγδαλεκτομή (45.2%), η γλωσσεκτομή, η αφαίρεση σιελογόνου αδένα και η τμηματική γναθεκτομή.

Η σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος γινόταν συνήθως κατά πρώτο σκοπό σε ποσοστά 81.0% για καρκίνους στοματικής κοιλότητας και 90.3% για καρκίνους στοματοφάρυγγα και με χρήση κρημνών σε ποσοστά 19% και 9.7% αντίστοιχα. Οι ελεύθεροι δερμομυικοί και οι ελεύθεροι δερματικοί κρημνοί είναι από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 15, σε τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποβλήθηκαν 45.6% των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας, συνήθως αριστερής πλευράς (46.2%) και 28.4% των ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγα, πιο συχνά αμφοτερόπλευρα (36%). Ο τροποποιημένος ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας (50%) και ο επιλεκτικός (76%) για τον καρκίνο στοματοφάρυγγα είναι αυτοί που καταγράφτηκαν πιο συχνά στη μελέτη μας, με επικράτηση των επιπέδων II, III, Iβ.

Πίνακας 15. Στοιχεία από τον Λεμφαδενικό Καθαρισμό στα πλαίσια αντιμετώπισης του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ					
Στοιχεία Λεμφαδενικού Καθαρισμού		Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Διενέργεια	Ναι	26	45.6%	25	28.4%
	Όχι	31	54.4%	63	71.6%
Πλευρά	Αριστερά	12	46.2%	8	32.0%
	Δεξιά	7	26.9%	8	32.0%
	Αμφοτερόπλευρα	7	26.9%	9	36.0%
Επίπεδο	Ια	24	16.8%	17	12.2%
	Ιβ	27	18.9%	24	17.3%
	II	31	21.7%	32	23.0%
	III	30	21.0%	31	22.3%
	IV	21	14.7%	25	18.0%
	V	8	5.6%	10	7.2%
	VI	2	1.4%	-	-
Είδος	Ριζικός	2	7.7%	-	-
	Τροποποιημένος Ριζικός	13	50%	6	24.0%
	Επιλεκτικός	11	42.3%	19	76.0%

Πίνακας 16. Επικουρική Θεραπεία και οι συνδυασμοί με τη Πρωτοπαθή Αντιμετώπιση του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ				
Είδος Θεραπείας	Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
	Count	Column N %	Count	Column N %
Εισαγωγική CHT	2	3.5%	7	8.0%
Επικουρική RT	9	15.8	7	8.0%
Επικουρική CHRT	19	33.3%	19	21.6%
Ανοσοθεραπεία	6	10.5%	8	9.1%
Σύνολο	36	63.2%	41	46.6%
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ				
Χειρουργική + Επικουρική RT	9	15.8%	7	7.8%
Χειρουργική + Επικουρική CHRT	15	26.3%	17	19.3%
Χειρουργική + Επικουρική CHRT + Ανοσοθεραπεία	3	5.3%	2	2.3%
Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	2	3.5%	3	3.4%
Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT	1	1.8%	4	4.5%
Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	1	1.8%	3	3.4%
Σύνολο	31	54.4%	36	40.9%

Οι ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας έλαβαν επικουρική θεραπεία σε ποσοστό 63.2% ενώ οι ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα σε ποσοστό 46.6%. Η σύγχρονη CRT (33.3%) και η RT (15.8%) για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας και η CRT (21.6%) με την ανοσοθεραπεία (9.1%) για τον καρκίνο στοματοφάρυγγος, αποτελούν τις πιο συχνές επικουρικές θεραπείες όπως καταγράφονται στον παραπάνω Πίνακα 16. Οι περισσότεροι ασθενείς υπεβλήθησαν σε 5 κύκλους CT και 35 συνεδρίες RT.

Οι συχνότεροι συνδυασμοί πρωτοπαθούς και επικουρικής θεραπείας για όλους τους ασθενείς της μελέτης μας είναι η χειρουργική αντιμετώπιση με επικουρική CRT ή RT.
Στον Πίνακα 17 καταγράφονται οι παρενέργειες, οι επιπλοκές αλλά και οι ιατρικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία του καρκίνου στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγος.

Η δυσφαγία, η βλεννογονίτιδα, η δερματίτιδα, η μυκητίαση στόματος, η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα, η ξηροστομία, η ναυτία/έμετοι, η λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος και ο πόνος είναι οι πιο συχνές που συναντιόνται στη μελέτη αυτή.

Πίνακας 17. Επιπλοκές και ιατρικές παρεμβάσεις μετά από θεραπευτική αντιμετώπιση του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ				
Είδος Επιπλοκής/ Ιατρικής παρέμβασης	Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
	Count	Column N %	Count	Column N %
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	5	8.8%	4	4.5%
ΑΙΜΑΤΩΜΑ	3	5.3%	-	-
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ	6	10.5%	23	26.1%
LEVINE ΣΙΤΙΣΗΣ	18	31.6%	29	33.0%
ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑ	8	14.0%	14	15.9%
ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ	12	21.1%	20	22.7%
ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ	13	22.8%	2	2.3%
ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	27	47.4%	59	67.0%
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	14	24.6%	29	33.0%
ΛΟΙΜΩΞΗ COVID 19	3	5.3%	1	1.1%
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	14	24.6%	27	30.7%
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	7	12.3%	11	12.5%
ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ	35	61.4%	71	80.7%
ΔΥΣΦΑΓΙΑ	41	71.9%	72	81.8%
ΝΑΥΤΙΑ/ΕΜΕΤΟΙ	15	26.3%	26	29.5%
ΑΝΑΙΜΙΑ	13	22.8%	23	26.1%
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	8	14.0%	22	25.0%
ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ	2	3.5%	4	4.5%
ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ ΣΤΟΜΑΤΟΣ	21	36.8%	47	53.4%
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	4	7.0%	14	15.9%
ΠΟΝΟΣ	9	15.9%	27	30.7%
ΣΥΡΙΓΓΙΟ	4	7.0%	-	-
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ	1	1.8%	1	1.1%
ΣΤΕΝΩΣΗ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ	-	-	1	1.1%
ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΚΑΤΩ ΓΝΑΘΟΥ	2	3.5%	-	-
ΣΙΕΛΑΔΕΝΙΤΙΔΑ	-	-	1	1.1%
ΘΡΟΜΒΩΣΗ	-	-	1	1.1%
ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	4	7.0%	1	1.1%

Η χρήση ρινογαστρικού σωλήνα, η γαστροστομία και η τραχειοστομία είναι αναγκαίες χειρουργικές πράξεις για την ασφάλεια και σίτιση του ασθενή.

Πίνακας 18. Στοιχεία έκβασης Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

ΕΚΒΑΣΗ				
	Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
Στοιχεία έκβασης	Count	Column N %	Count	Column N %
ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	16	28.1%	18	20.5%
ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΟ (DISEASE-FREE SURVIVAL):	Count (μήνες)		Count (μήνες)	
Ο ΜΙΚΡΟΤΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ DFS	1		1	
Ο ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ DFS	100		104	
ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ DFS	27.0		31.8	
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ (OVERALL SURVIVAL):				
Ο ΜΙΚΡΟΤΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ OS	1		2,5	
Ο ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ OS	113		120	
ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ OS	36.6		36.7	
ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ:	8	14.0%	15	17.0%
ΕΝΤΟΠΙΣΗ:				
ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	3	37.5%	10	66.7%
ΟΣΤΑ	2	25%	1	6.7%
ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ+ΟΣΤΑ	-	-	1	6.7%
ΗΠΑΡ	1	12.5%	1	6.7%
ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ	1	12.5%	-	-
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟ	-	-	1	6.7%
ΠΑΡΩΤΙΔΑ	1	12.5%	1	6.7%
ΔΕΥΤΕΡΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΡΚΙΝΟΙ	6	10.5%	12	13.6%
ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ	5	8.8%	10	11.4%
ΜΕΤΑΣΥΓΧΡΟΝΟΙ	1	1.8%	2	2.3%
ΜΕΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΜΕΤΑΣΥΓΧΡΟΝΟΥΣ (ΜΗΝΕΣ)	11		10.5	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ:				
Κεφαλή/Τράχηλος	2	40%	5	45.5%
Πνεύμονες	1	20%	2	18.2%
Προστάτης	-	-	2	18.2%
Ήπαρ	1	20%	-	-
Ουροδόχος Κύστη	-	-	1	9.0%
Κεφαλή/Τράχηλος + Πνεύμονες	1	20%	1	9.0%
ΘΑΝΑΤΟΣ	20	35.1%	30	34.1%
ΑΙΤΙΑ:				
HPV(+) Ca ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΟΣ / ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ	9	45.0%	11	36.7%
HPV(-) Ca ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΟΣ / ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ	3	15.0%	11	36.7%
ΛΟΙΜΩΞΗ COVID	1	5.0%	-	-
ΒΑΡΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	-	-	1	3.3%
ΝΕΦΡΙΚΗ & ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	-	-	1	3.3%
ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ	1	5.0%	-	-
Ca ΠΝΕΥΜΟΝΑ	1	5.0%	-	-
ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	1	5.0%	-	-
ΑΕΕ	-	-	1	3.3%
ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ	4	20.0%	5	16.7%

Οι ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας, όπως καταγράφεται στον Πίνακα 18, εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα (28.1% και 20.5% αντίστοιχα). Οι ασθενείς με καρκίνο

στοματοφάρυγγα έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο επιβίωσης χωρίς νόσο (31.8 μήνες) απ' ότι οι ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας (27 μήνες). Ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης είναι περίπου το ίδιο και για τις δύο ομάδες ασθενών. Το ποσοστό όμως των απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι μεγαλύτερο (17%) στους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα συγκριτικά με αυτό (14%) των ασθενών με καρκίνο στοματικής κοιλότητας με τους πνεύμονες να αποτελούν την συχνότερη εντόπιση αυτών.

Τα ποσοστά θανάτου για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα είναι 35.15 και 34.1% αντίστοιχα. Ο HPV(+) καρκίνος στοματικής κοιλότητας αποτελεί το πιο συχνό αίτιο θανάτου (45%) για τους ασθενείς αυτής της κατηγορίας, ενώ για τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα οι HPV(+) και HPV(-) όγκοι ευθύνονται για το ίδιο ποσοστό θανάτων (36.7%).

Ο επιπολασμός του ιού HPV στον καρκίνο στοματικής κοιλότητας με βάση την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 μέσω ανοσοϊστοχημείας αλλά και του μοριακού ελέγχου με HPV DNA PCR συμπίπτει και είναι 17.5%. Πρόκειται για High Risk μόνο υπότυπους.

Πίνακας 19α. Επιπολασμός του ιού HPV στον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας. Καταγραφή αποτελεσμάτων δύο μεθόδων ανίχνευσης του ιού HPV: HPV DNA PCR, υπερέκφρασης πρωτεΐνης p16 με Ανοσοϊστοχημεία και τυποποίησης αυτού μέσω qPCR.

		HPV DNA ΠΡΟΦΙΛ				p16 ΥΠΕΡΕΚΦΡΑΣΗ	
	HPV DNA PCR			qPCR Τυποποίηση		Ανοσοϊστοχημεία	
	HPV DNA (+)	HPV DNA (-)	HPV DNA Ανεπαρκές	Low Risk	High Risk	p16(+)	p16(-)
Count	10	44	3	-	10	10	47
Column N %	17.5%	77.2%	5.3%	-	100%	17.5%	82.5%

Στον Πίνακα 19β καταγράφεται ο επιπολασμός του ιού HPV για τον καρκίνο στοματοφάρυγγα σύμφωνα με τις δύο μεθόδους ανίχνευσης του ιού που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας. Το ποσοστό αυτό με βάση την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 είναι 28.4% και με βάση την HPV DNA PCR είναι 51.1%. Μόνο το 84.4% είναι High Risk υπότυποι.

Πίνακας 19β. Επιπολασμός του ιού HPV στον Καρκίνο Στοματοφάρυγγα. Καταγραφή αποτελεσμάτων δύο μεθόδων ανίχνευσης του ιού HPV: HPV DNA PCR, υπερέκφρασης πρωτεΐνης p16 με Ανοσοϊστοχημεία και τυποποίησης αυτού μέσω qPCR.

		HPV DNA ΠΡΟΦΙΛ				p16 ΥΠΕΡΕΚΦΡΑΣΗ	
	HPV DNA PCR			qPCR Τυποποίηση		Ανοσοϊστοχημεία	
	HPV DNA (+)	HPV DNA (-)	HPV DNA Ανεπαρκές	Low Risk	High Risk	p16(+)	p16(-)
Count	45	40	3	7	38	25	63
Column N %	51.1%	45.5%	3.4%	15.6%	84.4%	28.4%	71.6%

Το HPV Status των καρκινωμάτων της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα όπως παρουσιάζονται στους Πίνακες 20α και 20β προκύπτει από τον συνδυασμό των καταστάσεων p16 και HPV DNA. HPV Status θετικό, άρα p16(+)/HPV DNA(+), παρατηρείται σε ποσοστό 14% για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και 28.4% για τους ασθενείς με καρκίνο στοματοφάρυγγα.

Πίνακας 20α. Καρκίνος Στοματικής Κοιλότητας και HPV Status (p16/ HPV DNA).

	HPV Status				
	p16(+)/HPV DNA(+)	p16(+)/HPV DNA(-)	p16(-)/HPV DNA(-)	p16(-)/HPV DNA(+)	p16(-)/HPV DNA Ανεπαρκές
Count	8	2	42	2	3
Column N %	14.0%	3.5%	73.7%	3.5%	5.3%
	Ενεργή HPV Λοίμωξη HPV σχετιζόμενο Ca	Απουσία ενεργής HPV Λοίμωξης Μη σχετιζόμενο με HPV Ca			
Count	8	49			
Column N %	14.0%	86.0%			

Το ποσοστό των ασθενών με HPV Status αρνητικό, άρα p16(-)/HPV DNA(-), είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας συγκριτικά με αυτούς που έχουν καρκίνο στοματοφάρυγγα (73.7% αντί για 45.5%). Στη μελέτη ωστόσο, καταγράφεται και ένα σημαντικό ποσοστό p16 αρνητικών αλλά HPV θετικών όγκων, περίπου 22.7%, γεγονός που υποδηλώνει βιολογική ετερογένεια και αναδεικνύει ότι η παρουσία HPV DNA από μόνη της δεν συνεπάγεται απαραίτητα μεταγραφικά ενεργό HPV ή ευνοϊκή πρόγνωση. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε παροδική ή μη ογκογόνο λοίμωξη,

είτε σε παρουσία ιικού DNA χωρίς λειτουργική έκφραση των ογκοπρωτεϊνών. Συνεπώς, τα περιστατικά αυτά δεν μπορούν να χαρακτηριστούν με βεβαιότητα ως HPV-σχετιζόμενα, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη ελέγχου με διπλό δείκτη (p16 + HPV DNA) για την ορθή βιολογική ταξινόμηση.

Πίνακας 20β. Καρκίνος Στοματοφάρυγγα και HPV Status (p16/ HPV DNA).

	HPV Status				
	p16(+)/HPV DNA (+)	p16(+)/HPV DNA (-)	p16(-)/HPV DNA(-)	p16(-)/HPV DNA (+)	p16(-)/HPV DNA Ανεπαρκές
Count	25	-	40	20	3
Column N %	28.4%	-	45.5%	22.7%	3.4%
	Ενεργή HPV Λοίμωξη HPV σχετιζόμενο Ca	Απουσία ενεργής HPV Λοίμωξης Μη σχετιζόμενο με HPV Ca			
Count	25	63			
Column N %	28.4%	71.6%			

Όλοι οι HPV(+) OSCCs στη μελέτη μας έφεραν non-16 HR υπότυπους. Ο HPV58 ήταν ο συχνότερος, ακολουθούμενος από τους HPV35, HPV39, HPV53, HPV59 και HPV66. Αυτό το γονοτυπικό προφίλ διαφέρει από το HPV(+) OPSCC όπου ο HPV16 κυριάρχησε ως μεμονωμένος υπότυπος (20% των περιπτώσεων) (Πίνακας 21).

Στους ασθενείς με OPSCC παρατηρήθηκαν υψηλού και χαμηλού κινδύνου τύποι HPV, με τις HR λοιμώξεις να κυριαρχούν (38 περιπτώσεις· 77.8% των HPV(+) και 43.2% όλων των OPSCCs). Μεταξύ αυτών, ο HPV39 ήταν ο συχνότερος, ακολουθούμενος από τους HPV59 και HPV66. Τύποι HPV χαμηλού κινδύνου ήταν παρόντες σε 8.0% όλων των OPSCCs, με τον HPV44 να είναι ο συχνότερος υπότυπος χαμηλού κινδύνου.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 22 ο παρειακός βλεννογόνος (40%) αποτελεί την συχνότερη εντόπιση των OSCCs όπου ανιχνεύεται HPV DNA, και η βάση γλώσσας (44.4%), οι παρίσθμιες αμυγδαλές (40%) και το Οπισθιοπλάγιο φαρυγγικό τοίχωμα (11.1%) οι συχνότερες εντοπίσεις για τον OPSCC.

Πίνακας 21. Τυποποίηση HPV και συγκριτική καταγραφή στον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Κατηγορία HPV		Υπότυπος HPV	Ca Στοματικής Κοιλότητας			Ca Στοματοφάρυγγα		
			N	% (N/HPV (+) cases)	% (N/Total cases)	N	% (N/HPV (+) cases)	% (N/Total cases)
High Risk HPV	HPV 16	16	-	-	-	9	20.0%	10.2%
		16, 35	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		16, 51	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		Σύνολο HPV 16	-	-	-	11	24.4%	12.5%
	HPV-non 16	18	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		31	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		35	1	10%	1.8%	2	4.4%	2.3%
		39	1	10%	1.8%	4	8.9%	4.5%
		51	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		53	1	10%	1.8%	1	2.2%	1.1%
		56	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		58	2	20%	3.5%	1	2.2%	1.1%
		59	1	10%	1.8%	3	6.7%	3.4%
		66	1	10%	1.8%	3	6.7%	3.4%
		31, 51	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		31, 51, 58	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		51, 58	2	20%	3.5%	1	2.2%	1.1%
		51, 58, 59	1	10%	1.8%	-	-	-
		58, 66	-	-	-	3	6.7%	3.4%
		Σύνολο HPV-non 16	10	100%	17.5%	27	60%	30.7%
	Συνύπαρξη >=2 υπότυπων HPV		3	30%	5.3%	10	22.2%	11.4%
		Σύνολο High Risk	10	100%	17.5%	38	84.4%	43.2%
Low Risk HPV		6	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		42	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		44	-	-	-	4	8.9%	4.5%
		Σύνολο Low Risk	-	-	-	7	15.6%	8.0%
		Σύνολο HPV	10	100%	17.5%	45	100%	51.1%

Πίνακας 22. Συχνότητα ανίχνευσης του HPV DNA στις επιμέρους εντοπίσεις των καρκινωμάτων Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Ca Στοματικής Κοιλότητας			Ca Στοματοφάρυγγα		
Εντόπιση:	N HPV DNA(+)	N HPV DNA(+) / N Total cases HPV DNA(+) %	Εντόπιση:	N HPV DNA(+)	N HPV DNA(+) / N Total cases HPV DNA(+) %
Χείλη	1	10.0%	Παρίσθμιες Αμυγδαλές	18	40.0%
Στοματική Γλώσσα	1	10.0%	Βάση Γλώσσας	20	44.4%
Έδαφος Στόματος	1	10.0%	Μαλθακή Υπερώα	1	2.2%
Οπισθιογόμφιο τρίγωνο	1	10.0%	Αμυγδαλικές Καμάρες	1	2.2%
Φατνιακές ακρολοφίες & Ούλα	1	10.0%	Οπίσθιο/Πλάγιο Φαρυγγικό Τοίχωμα	5	11.1%
Σκληρά Υπερώα	1	10.0%			
Παρειακός Βλεννογόνος	4	40.0%			
Σύνολο	10	100%	Σύνολο	45	100%

Από το ιστορικό των ασθενών της μελέτης μας διαπιστώθηκε συνύπαρξη HPV(+) προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων σε άλλα σημεία σε ποσοστό 7% για τους ασθενείς με OSCC και 2.3% για τους ασθενείς με OPSCC.

Πίνακας 23. Συνύπαρξη HPV(+) Προκαρκινικών και Καρκινικών Αλλοιώσεων σε άλλα σημεία μαζί με τον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Συνυπάρχουσες HPV(+) Προκαρκινικές / Καρκινικές Αλλοιώσεις				
Εντόπιση	Ca Στοματικής Κοιλότητας		Ca Στοματοφάρυγγα	
	Count	Column N %	Count	Column N %
Τράχηλος μήτρας	1	1.8%	1	1.1%
Κόλπος	1	1.8%	-	-
Πέος	1	1.8%	-	-
Πρωκτός	1	1.8%	-	-
Λάρυγγας	-	-	1	1.1%
ΣΥΝΟΛΟ	4	7.0%	2	2.3%

Πίνακας 26α. Είδη θεραπείας των ασθενών με καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας ανάλογα με την σταδιοποίησή τους.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ						
ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	Stage 0 N/(%)	Stage I N/(%)	Stage II N/(%)	Stage III N/(%)	Stage IV N/(%)	Σύνολο N/(%)*
Χειρουργική	1(100%)	8(80%)	3(50%)	1(10%)	2(6.7%)	15(26.3%)
Ακτινοθεραπεία (RT)	-	1(10%)	-	-	4(13.3%)	5(8.8%)
Σύγχρονη Χημειοακτινοθεραπεία (CHRT)	-	-	-	2(20%)	4(13.3%)	6(11.0%)
Χειρουργική+ Επικουρική RT	-	-	3(50%)	2(20%)	4(13.3%)	9(15.8%)
Χειρουργική+ Επικουρική CHRT	-	1(10%)	-	5(50%)	9(30%)	15(26.3%)
Χειρουργική + Επικουρική CHRT + Ανοσοθεραπεία	-	-	-	-	3(10%)	3(5.3%)
Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	-	-	-	-	2(6.7%)	2(3.5%)
Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT	-	-	-	-	1(3.3%)	1(1.8%)
Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	-	-	-	-	1(3.3%)	1(1.8%)
Σύνολο	1(100%)	10(100%)	6(100%)	10(100%)	30(100%)	57(100%)

N/(%): Αριθμός ασθενών που βρίσκονται σε ένα συγκεκριμένο στάδιο που υποβλήθηκαν σε μία συγκεκριμένη θεραπεία / Συνολικός Αριθμός ασθενών που βρίσκονται στο συγκεκριμένο στάδιο ανεξαρτήτως είδους θεραπείας που υποβλήθηκαν.
N/(%)*: Συνολικός Αριθμός ασθενών που έλαβαν μία συγκεκριμένη θεραπεία ανεξαρτήτως σταδίου / Συνολικός Αριθμός ασθενών με καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας.

Στους πίνακες 26α και 26β καταγράφονται ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών με OSCC και OPSCC αντίστοιχα που βρίσκονται σε ένα συγκεκριμένο στάδιο και έλαβαν ή υποβλήθηκαν σε μια συγκεκριμένη θεραπεία. Για τον OPSCC Stage I-II η χειρουργική θεραπεία μόνη της ή σε συνδυασμό με επικουρική RT ή CRT αποτελεί θεραπεία εκλογής. Για τον OPSCC Stage III-IV η σύγχρονη CRT αποτελεί θεραπεία εκλογής για σχεδόν τους μισούς ασθενείς των σταδίων αυτών.

Για τους ασθενείς με OSCC παρατηρούμε ότι η χειρουργική θεραπεία παραμένει κύρια επιλογή θεραπείας είτε μονή της είτε σε συνδυασμό με επικουρική θεραπεία και για τους ασθενείς σταδίου III. Επίσης τα ποσοστά της σύγχρονης CRT ως θεραπεία για τους ασθενείς OSCC σταδίου IV δεν είναι τόσο υψηλά όσο για τους ασθενείς με OPSCC, και 30% των ασθενών αυτής της κατηγορίας υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με επικουρική CRT μετά από αυτήν.

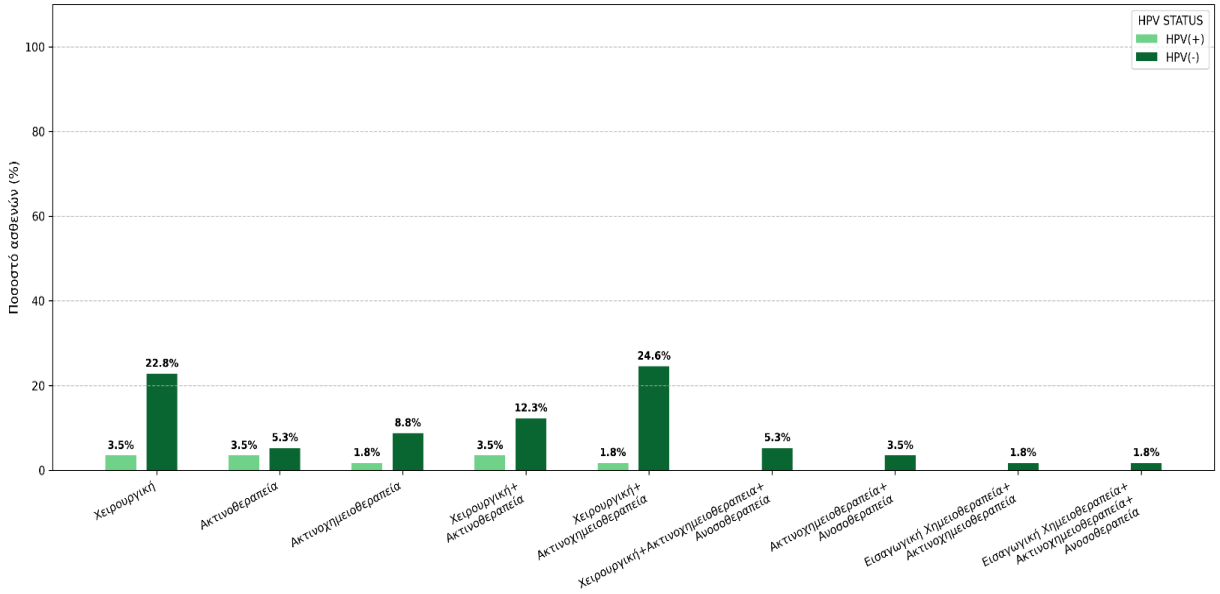
Πίνακας 26β. Είδη θεραπείας των ασθενών με καρκίνο Στοματοφάρυγγα ανάλογα με την σταδιοποίησή τους.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ						
ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	Stage 0 N/(%)	Stage I N/(%)	Stage II N/(%)	Stage III N/(%)	Stage IV N/(%)	Σύνολο N/(%)*
Χειρουργική	1(100%)	-	2(18.2%)	1(4.5%)	1(2%)	5(5.7%)
Ακτινοθεραπεία (RT)	-	-	-	1(4.5%)	5(9.8%)	6(6.8%)
Σύγχρονη Χημειοακτινοθεραπεία (CHRT)	-	-	3(27.3%)	10(45.5%)	27(52.9%)	40(45.4%)
Ανοσοθεραπεία		-	-	-	1(2%)	1(1.1%)
Χειρουργική+ Επικουρική RT	-	-	2(18.2%)	2(9.1%)	3(5.9%)	7(7.9%)
Χειρουργική+ Επικουρική CHRT	-	1(33.3%)	4(36.4%)	5(22.7%)	7(13.7%)	17(19.3%)
Χειρουργική + Επικουρική CHRT + Ανοσοθεραπεία	-	1(33.3%)	-	-	1(2%)	2(2.3%)
Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	-	-	-	1(4.5%)	2(3.9%)	3(3.4%)
Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT	-	1(33.3%)	-	2(9.1%)	1(2%)	4(4.5%)
Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	-	-	-	-	3(5.9%)	3(3.4%)
Σύνολο	1(100%)	3(100%)	11(100%)	22(100%)	51(100%)	88(100%)

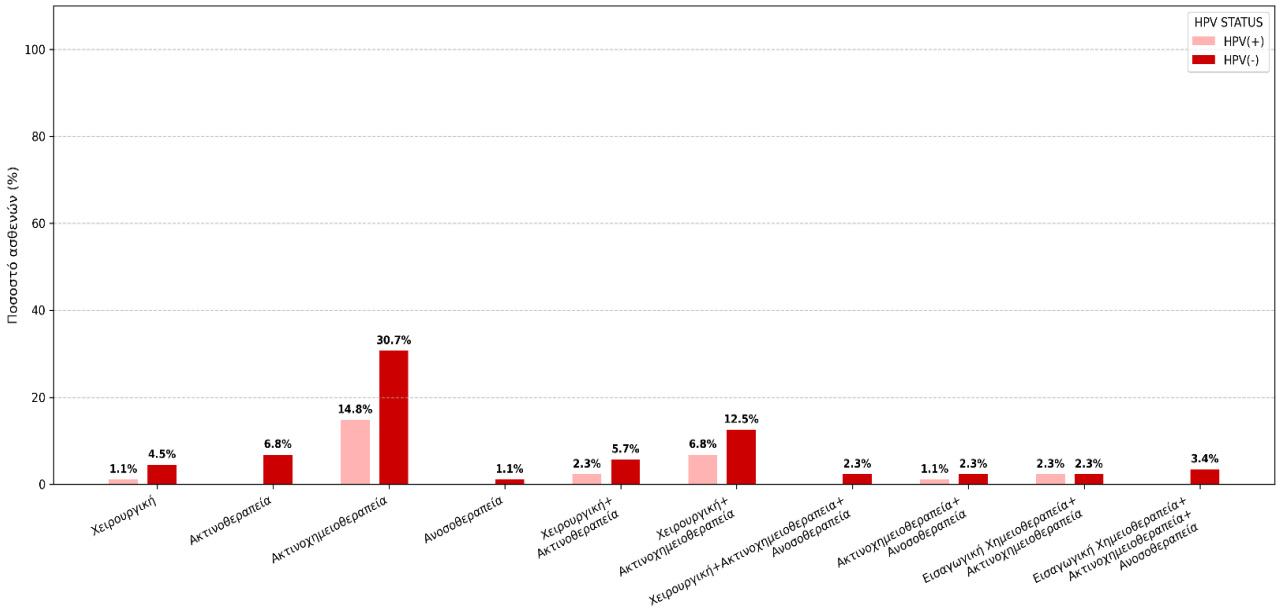
N/(%): Αριθμός ασθενών που βρίσκονται σε ένα συγκεκριμένο στάδιο που υποβλήθηκαν σε μία συγκεκριμένη θεραπεία / Συνολικός Αριθμός ασθενών που βρίσκονται στο συγκεκριμένο στάδιο ανεξαρτήτως είδους θεραπείας που υποβλήθηκαν.
N/(%)*: Συνολικός Αριθμός ασθενών που έλαβαν μία συγκεκριμένη θεραπεία ανεξαρτήτως σταδίου / Συνολικός Αριθμός ασθενών με καρκίνο Στοματοφάρυγγα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η γραφική παράσταση στα σχήματα 8 και 9 των ειδών θεραπείας ανάλογα με το HPV Status των ασθενών με OSCC και OPSCC αντίστοιχα. Έτσι, οι ασθενείς με HPV(-) OSCC υποβάλλονται σε μεγαλύτερα ποσοστά σε χειρουργική θεραπεία σε σύγκριση με τους HPV(+)ασθενείς. Το αντίθετο παρατηρείται στους ασθενείς με HPV(-) OPSCCπου υποβάλλονται συχνότερα σε CHRT.

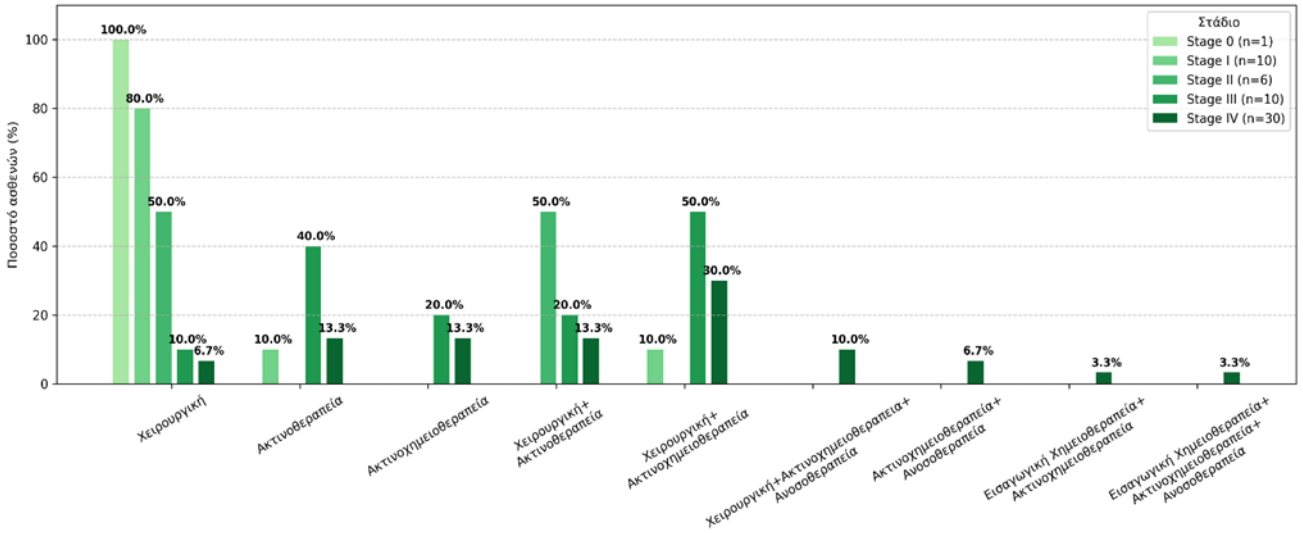
Σχήμα 8. Είδη θεραπείας ανάλογα με το HPV Status των ασθενών με καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας.



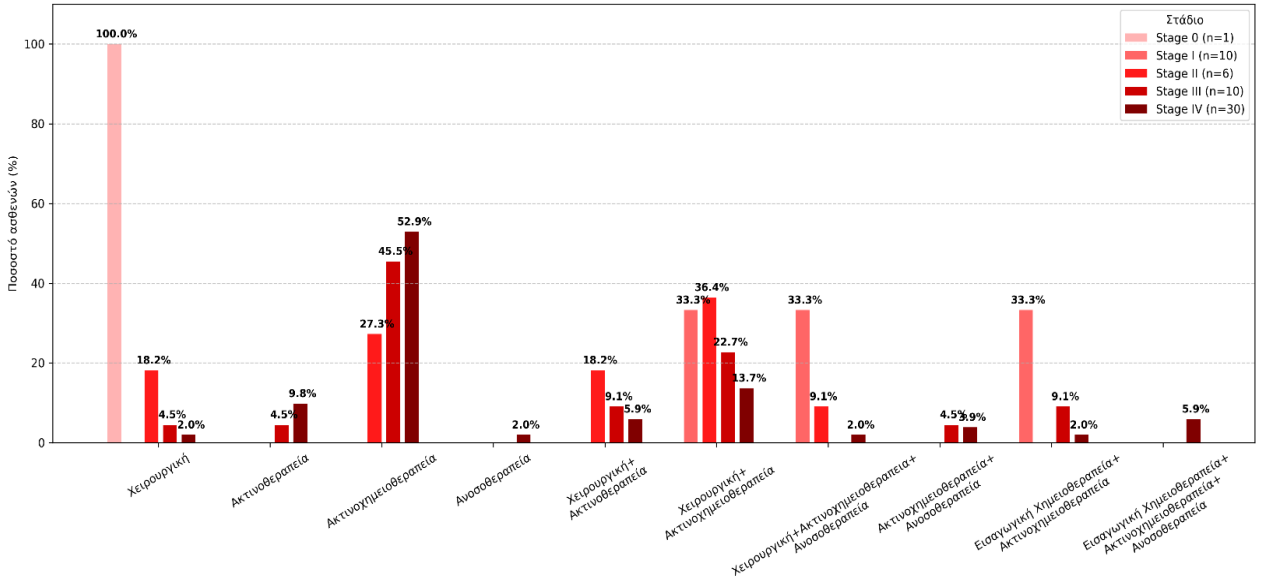
Σχήμα 9. Είδη θεραπείας ανάλογα με το HPV Status των ασθενών με καρκίνο Στοματοφάρυγγα.



Σχήμα 10. Είδη θεραπείας ανάλογα με την σταδιοποίηση των ασθενών με καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας.



Σχήμα 11. Είδη θεραπείας ανάλογα με την σταδιοποίηση των ασθενών με καρκίνο Στοματοφάρυγγα.



11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

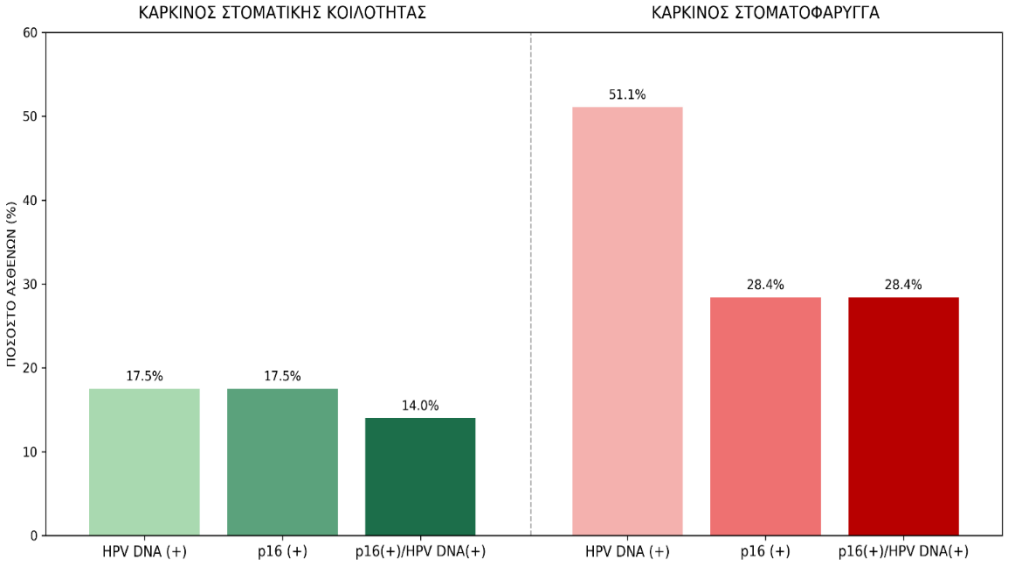
Ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων κεφαλής και τραχήλου (HNSCC) περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα όγκων που προέρχονται από διακριτές ανατομικές περιοχές, καθεμία από τις οποίες επηρεάζεται από διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) έχει αναδειχθεί σε καθοριστικό παράγοντα για την παθογένεια του καρκίνου του στοματοφάρυγγα (OPSCC), ενώ ο ρόλος της στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας (OSCC) παραμένει λιγότερο σαφής (100).
Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήσαμε μια συγκριτική ανάλυση της ανίχνευσης του DNA του ιού HPV και της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 σε 145 ασθενείς με OSCC (39.3%, 57/145) και OPSCC (60.7%, 88/145), δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην κατανομή των υπότυπων, τις χρονικές τάσεις και τα σχετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Τα ευρήματά μας ενισχύουν την εικόνα των αποκλίνοντων μοριακών και κλινικών τοπίων αυτών των δύο ομάδων όγκων και αναδεικνύουν τόσο αναμενόμενα όσο και μη αναμενόμενα επιδημιολογικά πρότυπα.

Ερευνήσαμε τον επιπολασμό του ιού HPV, την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 και τη συνύπαρξή τους σε OSCC και OPSCC, όπως απεικονίζεται στα Σχήματα 4 και 5. Στα OSCC, η θετικότητα στο DNA του HPV παρατηρήθηκε στο 17.5% των περιπτώσεων συμβαδίζοντας με την καθιερωμένη αντίληψη ότι οι παραδοσιακοί καρκινογόνοι παράγοντες, όπως ο καπνός και το αλκοόλ, αποτελούν τους κύριους μοχλούς των OSCCs (690). Ομοίως, η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 ανιχνεύθηκε στο 17.5% των περιπτώσεων. Η συνύπαρξη τόσο της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 όσο και της θετικότητας στο DNA του HPV (p16(+)/HPV(+)) βρέθηκε στο 14.0% των περιπτώσεων (Σχήμα 4, αριστερό τμήμα). Αυτό υποδηλώνει υψηλή συμφωνία μεταξύ της παρουσίας του DNA του HPV και της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16, με τη συνύπαρξη να αντιπροσωπεύει μια σημαντική, αν και όχι πλήρη, επικάλυψη των επιμέρους δεικτών.

Για τα OPSCC, τα ποσοστά επιπολασμού ήταν αισθητά διαφορετικά. Η θετικότητα στον HPV ήταν σημαντικά υψηλότερη, καθώς παρατηρήθηκε στο 51.1% των περιπτώσεων και ήταν σε συμφωνία με τις παγκόσμιες τάσεις που υποδεικνύουν τον HPV ως κυρίαρχο παράγοντα της στοματοφαρυγγικής καρκινογένεσης (67,281). Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 ανιχνεύθηκε στο 28.4% των περιπτώσεων. Η συχνότητα συνύπαρξης,

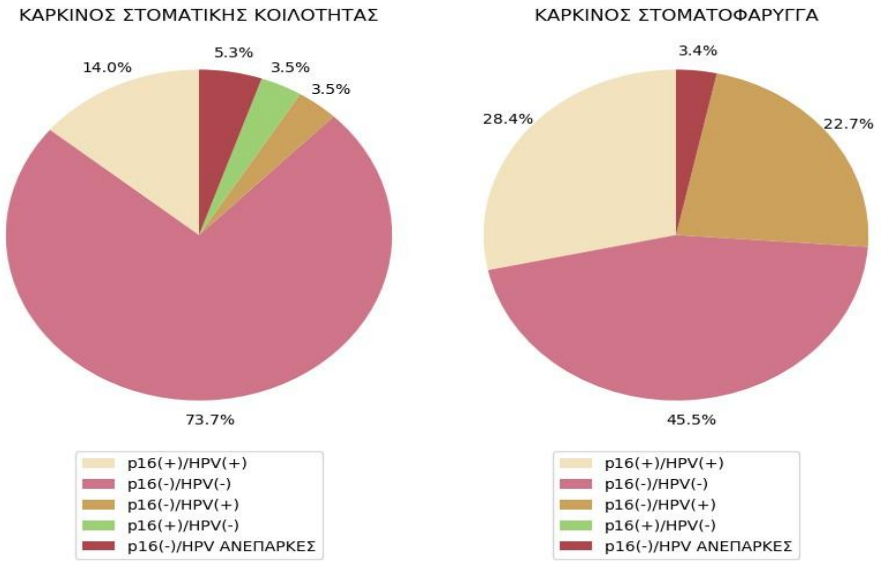
p16(+)/HPV(+), ήταν ταυτόσημη με εκείνη της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16, στο 28.4% (Σχήμα 4, δεξιό τμήμα). Αυτό υποδηλώνει ότι, στη συγκεκριμένη ομάδα, όλες οι περιπτώσεις με υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 στον στοματοφάρυγγα ήταν επίσης θετικές στο DNA του HPV, υποδεικνύοντας μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών σε αυτή την ανατομική θέση για την υποομάδα των p16(+) όγκων αλλά και την αξιοπιστία της πρωτεΐνης p16 ως ενδεικτικό δείκτη για τον μεταγραφικά ενεργό HPV στο στοματοφάρυγγα (190,688).

Σχήμα 4. Συχνότητα ανίχνευσης του HPV DNA με τη μέθοδο PCR, υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16 και του θετικού HPV Status συνοπτικά και συγκριτικά για τα εκ πλακωδών καρκινώματα Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.



Ωστόσο, παρατηρήσαμε ένα σημαντικό ποσοστό p16(-) αλλά HPV(+) OPSCC (22.7%) (Σχήμα 5), εγείροντας ερωτήματα σχετικά με την ιογενή δραστηριότητα και το ογκογόνο δυναμικό σε αυτές τις περιπτώσεις. Κλινικά, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η θετικότητα στο DNA του HPV από μόνη της μπορεί να μην μεταφράζεται ομοιόμορφα σε ευνοϊκή πρόγνωση, υπογραμμίζοντας τη σημασία του ελέγχου με διπλό δείκτη (689). Το Σχήμα 5 παρουσιάζει συγκριτικά τα πρότυπα των βιοδεικτών HPV μεταξύ των OSCCs και OPSCCs. Στους OSCCs, η πλειονότητα (73.7%) ταξινομήθηκε ως p16(-)/HPV(-), ακολουθούμενη από την κατηγορία p16(+)/HPV(+) με 14.0% (Σχήμα 5, αριστερό πλαίσιο). Αντίθετα, οι OPSCCs εμφάνισαν ένα πιο ετερογενές προφίλ: 28.4% ήταν p16(+)/HPV(+), 45.5% p16(-)/HPV(-) και 22.7% p16(-)/HPV(+) (Σχήμα 5, δεξιό πλαίσιο), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό ταξινομήθηκε ως p16(+)/HPV(-).

Σχήμα 5. Συγκριτική παρουσίαση του HPV Status για τα εκ πλακωδών καρκινώματα Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.



Η ανίχνευση και ο προσδιορισμός του γονοτύπου του HPV πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση Μικροσυστοιχιών χαμηλής πυκνότητας Clinical Array Technology (CLART® HPV3), οι οποίες καλύπτουν 49 γονότυπους HPV σε μία μόνο δοκιμασία — παρέχοντας ευρύτερη κάλυψη σε σύγκριση με τα περιορισμένα πάνελ που έχουν χρησιμοποιήσει προηγούμενες μελέτες και βελτιώνοντας την ανίχνευση των non-16 υψηλού κινδύνου (HR) λοιμώξεων. Ο HPV ανιχνεύθηκε πολύ συχνότερα στους OPSCCs παρά σε OSCCs. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του HPV ήταν 51.1% στον OPSCC και 17.5% στον OSCC.

Στην Ελλάδα, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη λοίμωξη από τον ιό HPV στον HNSCC παραμένουν περιορισμένα και παρουσιάζουν μεγάλη μεταβλητότητα. Τα αναφερόμενα ποσοστά λοίμωξης από HPV σε ασθενείς με OSCC κυμαίνονται από 0% έως 95%, σύμφωνα με τους Romanitan κ.ά. (αναδρομική μελέτη 115 ασθενών, 1986–2007), Adamopoulou κ.ά. (προοπτική μελέτη 43 γυναικών ασθενών), Blioumi κ.ά. (αναδρομική μελέτη 258 ατόμων, δείγματα που συλλέχθηκαν κατά την περίοδο 1970–2009) και Tsimplaki κ.ά. (προοπτική μελέτη 53 ασθενών) (348-351).

Μεταξύ των ασθενών με OPSCC, τα ποσοστά λοίμωξης κυμαίνονται 0-43% στις μελέτες των Romanitan κ.ά. και Argyris κ.ά. Πιο πρόσφατα, οι Tsimplaki κ.ά. (2017) ανέλυσαν 172 ασθενείς με HNSCC και 91 άτομα στην ομάδα ελέγχου, καταδεικνύοντας ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των υπότυπων HR HPV και του OPSCC στην Ελλάδα, αλλά καμία σημαντική συσχέτιση με τον OSCC. Το Αποδιδόμενο Κλάσμα (Attributable Fraction-AF)

των OPSCCs που προκαλούνται από τον HPV στην Ελλάδα κατά την πρόσφατη περίοδο 2017–2022, όπως προέκυψε από την αναδρομική, παρατηρητική, πολυκεντρική μελέτη ORPHEAS στην οποία συμμετείχαν 144 ασθενείς, αγγίζει το 52.1% (353).

Στη στοματική κοιλότητα, όλοι οι θετικοί στον HPV όγκοι στη μελέτη μας έφεραν non-16 HR υπότυπους και όχι υπότυπους χαμηλού κινδύνου. Μεταξύ των επιμέρους HR τύπων, ο HPV58 ήταν ο συχνότερος, ακολουθούμενος από τους HPV35, HPV39, HPV53, HPV59 και HPV66. Συνλοίμωξη HPV51+58 εμφανίστηκε σε δύο περιπτώσεις, ενώ ≥2 υπότυποι HPV συνυπήρχαν σε τρεις περιπτώσεις (αντιπροσωπεύοντας το 30% των HPV(+) και το 5.3% όλων των OSCCs). Αυτό το γονοτυπικό προφίλ διαφέρει από το OPSCC όπου ο HPV16 κυριάρχησε ως μεμονωμένος υπότυπος (20% των HPV(+) περιπτώσεων OPSCC (Πίνακας 21), καθώς και από αναφορές σε δυτικούς πληθυσμούς, όπου ο HPV16 ευθύνεται για τη συντριπτική πλειονότητα των νοσημάτων που οφείλονται στον ιό HPV (691).

Στους ασθενείς με OPSCC παρατηρήθηκαν τύποι HPV τόσο υψηλού όσο και χαμηλού κινδύνου, με τις HR λοιμώξεις να κυριαρχούν (38 περιπτώσεις· 77.8% των HPV(+) και 43.2% όλων των OPSCCs. Ο HPV16 ήταν ο συχνότερος γονότυπος HR (11 περιπτώσεις), ο οποίος ανιχνεύθηκε ως μεμονωμένη λοίμωξη σε εννέα από αυτές. Οι λοιμώξεις υψηλού κινδύνου εκτός του τύπου 16 αντιστοιχούσαν σε 27 περιπτώσεις. Μεταξύ αυτών, ο HPV39 ήταν ο συχνότερος (n=4), ακολουθούμενος από τους HPV59 και HPV66 (n=3 ο καθένας). Η συνύπαρξη ≥2 υπότυπων HPV τεκμηριώθηκε σε 10 περιπτώσεις (11.4% όλων των OPSCCs). Τύποι HPV χαμηλού κινδύνου ήταν παρόντες σε 8.0% όλων των OPSCCs, με τον HPV44 να είναι ο συχνότερος υπότυπος χαμηλού κινδύνου (n=4).

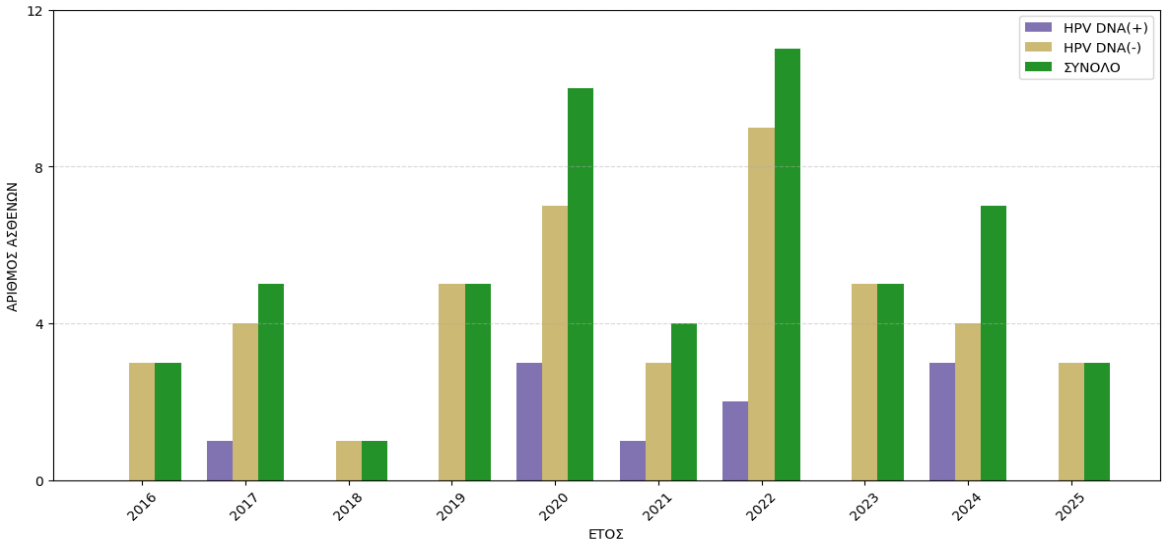
Αντίθετα, οι σχετιζόμενες με HPV περιπτώσεις OSCCs αφορούσαν αποκλειστικά τύπους υψηλού κινδύνου εκτός του HPV16. Αυτές οι κατανομές υποδεικνύουν ότι οι περιπτώσεις OPSCCs οφείλονταν κυρίως σε HR HPV, ιδιαίτερα στον HPV16, ενώ οι σχετιζόμενες με HPV περιπτώσεις OSCCs συνδεόταν με non-16 HR υπότυπους (Πίνακας 21).

Πίνακας 21. Τυποποίηση HPV και συγκριτική καταγραφή στον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα.

Κατηγορία HPV		Υπότυπος HPV	Ca Στοματικής Κοιλότητας			Ca Στοματοφάρυγγα		
			N	% (N/HPV (+) cases)	% (N/Total cases)	N	% (N/HPV (+) cases)	% (N/Total cases)
High Risk HPV	HPV 16	16	-	-	-	9	20.0%	10.2%
		16, 35	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		16, 51	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		Σύνολο HPV 16	-	-	-	11	24.4%	12.5%
	HPV-non 16	18	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		31	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		35	1	10%	1.8%	2	4.4%	2.3%
		39	1	10%	1.8%	4	8.9%	4.5%
		51	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		53	1	10%	1.8%	1	2.2%	1.1%
		56	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		58	2	20%	3.5%	1	2.2%	1.1%
		59	1	10%	1.8%	3	6.7%	3.4%
		66	1	10%	1.8%	3	6.7%	3.4%
		31, 51	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		31, 51, 58	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		51, 58	2	20%	3.5%	1	2.2%	1.1%
		51, 58, 59	1	10%	1.8%	-	-	-
		58, 66	-	-	-	3	6.7%	3.4%
		Σύνολο HPV-non 16	10	100%	17.5%	27	60%	30.7%
	Συνύπαρξη >=2 υπότυπων HPV		3	30%	5.3%	10	22.2%	11.4%
		Σύνολο High Risk	10	100%	17.5%	38	84.4%	43.2%
Low Risk HPV		6	-	-	-	1	2.2%	1.1%
		42	-	-	-	2	4.4%	2.3%
		44	-	-	-	4	8.9%	4.5%
		Σύνολο Low Risk	-	-	-	7	15.6%	8.0%
		Σύνολο HPV	10	100%	17.5%	45	100%	51.1%

Η κατανόηση των χρονικών τάσεων στην επίπτωση του HPV(+) και HPV(-) OPSCC είναι καθοριστική για τον σχεδιασμό της δημόσιας υγείας και την αξιολόγηση του αντίκτυπου των στρατηγικών εμβολιασμού. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην περιγραφή της κατανομής των περιπτώσεων HPV DNA(-), HPV DNA(+) και του συνολικού OPSCC σε μια δεκαετή διαγνωστική περίοδο, παρέχοντας στοιχεία για τις επιδημιολογικές μεταβολές. Ο ετήσιος αριθμός περιστατικών για τον OSCC και τον OPSCC παρουσίασε χρονικές διακυμάνσεις από το 2016 έως και το 2025.

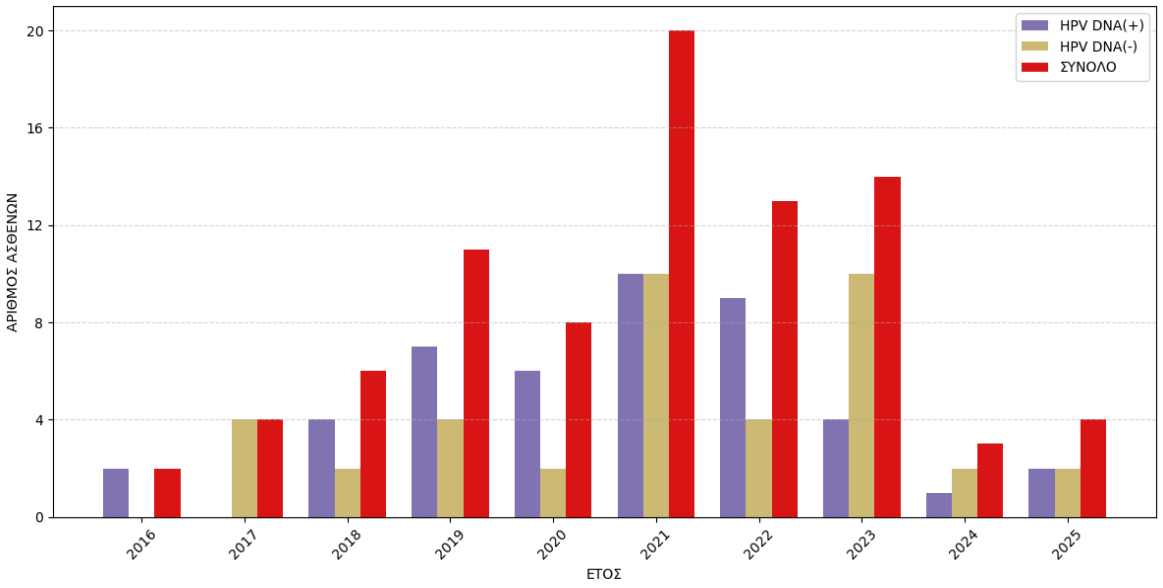
Σχήμα 6. Κατανομή των HPV DNA(-), των HPV DNA(+) και συνολικά των καρκινωμάτων Στοματικής Κοιλότητας με βάση την χρονική περίοδο διάγνωσής τους.



Για τον OSCC (Σχήμα 6), οι συνολικές διαγνώσεις παρουσίασαν μεταβολές από έτος σε έτος, με κορυφώσεις τις 10 περιπτώσεις το 2020 και τις 11 περιπτώσεις το 2022. Ο αριθμός των HPV DNA(+) περιστατικών παρέμεινε σχετικά χαμηλός καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου, κυμαινόμενος από 0 περιπτώσεις το 2016, το 2018 και το 2025, έως το μέγιστο των 11 περιπτώσεων το 2022, όντας σταθερά λιγότερα από τα HPV DNA(-) περιστατικά κάθε έτος. Για τον OSCC, τα HPV(+) περιστατικά ήταν σπάνια και σποραδικά, ενισχύοντας την άποψη για την οριακή αιτιολογική συμβολή του ιού σε αυτή την ανατομική θέση.

Ο συνολικός αριθμός περιστατικών OPSCC (Σχήμα 7) εμφάνισε διακυμάνσεις, με την υψηλότερη επίπτωση να παρατηρείται το 2021 (20 περιπτώσεις), ακολουθούμενη από το 2023 (14 περιπτώσεις) και το 2022 (13 περιπτώσεις). Οι χαμηλότεροι αριθμοί καταγράφηκαν το 2016 (2 περιπτώσεις), το 2024 (3 περιπτώσεις), το 2017 και το 2025 (4 περιπτώσεις). Τα HPV(+) OPSCCs παρουσίασαν μια αξιοσημείωτη κορύφωση το 2021 με 10 περιπτώσεις. Αυτές οι τάσεις συνάδουν με την ευρύτερη επιδημιολογική στροφή προς τον HPV-καθοδηγούμενο OPSCC, αλλά υποδηλώνουν επίσης τοπικές διακυμάνσεις που επηρεάζονται από τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού, τις διαγνωστικές πρακτικές και, πιθανώς, την ελλιπή διείσδυση των προγραμμάτων εμβολιασμού κατά του HPV.

Σχήμα 7. Κατανομή των HPV DNA(-), των HPV DNA(+) και συνολικά των καρκινωμάτων Στοματοφάρυγγα με βάση την χρονική περίοδο διάγνωσής τους.



Άλλα έτη με σχετικά υψηλό αριθμό HPV(+) περιστατικών περιλάμβαναν το 2022 (9 περιπτώσεις). Αντίθετα, ο αριθμός των HPV(-) OPSCC κορυφώθηκε το 2021 και το 2023 (10 περιπτώσεις), ενώ κυμάνθηκε σταθερά γύρω στις 2-4 περιπτώσεις στα περισσότερα άλλα έτη. Σε αρκετά έτη, ιδιαίτερα το 2017, 2021, 2023, 2024 και το 2025, τα HPV(-) περιστατικά ήταν είτε παρόμοια σε αριθμό είτε υπερέβαιναν τα HPV(+). Ωστόσο, το 2020 και το 2022, τα HPV(+) περιστατικά ήταν σημαντικά περισσότερα από τα HPV(-).

Η συνολική ομάδα μελέτης αποτελούνταν από 117 άνδρες (80.7%) και 28 γυναίκες (19.3%), με ηλικίες που κυμαίνονταν από 25 έως 95 έτη (μέση τιμή 65.3, τυπική απόκλιση 11.2). Η πλειοψηφία ήταν συνταξιούχοι (30.3%) ή ελεύθεροι επαγγελματίες (16.6%), με μικρότερα ποσοστά αγροτών (15.9%) και ιδιωτικών υπαλλήλων (9.0%). Οι περισσότεροι ασθενείς (83.5%) ανέφεραν χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο (≤12 έτη). Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η αρτηριακή υπέρταση (43.4%), η υπερχοληστερολαιμία (21.4%), ο σακχαρώδης διαβήτης (19.3%) και η νόσος του θυρεοειδούς (15.9%).

Μεταξύ των ασθενών με OSCC (n=57), τα συχνότερα συμπτώματα κατά την προσέλευση ήταν ελκωτικές βλάβες (56/57, 98.2%), οδυνοφαγία (35/57, 61.4%), κακοσμία στόματος (23/57, 40.4%) και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (22/57, 38.6%). Οι ασθενείς με OPSCC (n=88) παρουσίασαν συχνότερα δυσφαγία (62/88, 70.5%), ελκωτικές βλάβες (60/88, 68.2%), αντανακλαστική ωταλγία (53/88, 60.2%), τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (53/88, 60.2%) και οδυνοφαγία (40/88, 45.5%).

Κατά μέσο όρο, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) δεν υπερέβαινε το φυσιολογικό εύρος, με μέσες τιμές 23.2 για το OSCC και 24.7 για το OPSCC.
Τα κοινά χαρακτηριστικά και στις δύο ομάδες (OSCC και OPSCC) περιλάμβαναν την κακή στοματική υγιεινή, τα κατεστραμμένα αιχμηρά δόντια ως παράγοντες χρόνιου ερεθισμού, την έλλειψη σιδήρου ως τη συχνότερη διατροφική ανεπάρκεια, τη λευκοπλακία ως την πιο κοινή προκαρκινική βλάβη, καθώς και χαμηλά ποσοστά συνυπάρχουσας ανοσοκαταστολής ή θετικού οικογενειακού ιστορικού κακοήθειας.

Τα δημογραφικά στοιχεία, οι παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά τη διάγνωση για τους ασθενείς με OSCC με διαθέσιμο status HPV συνοψίζονται στους Πίνακες 24 και 25α. Συνολικά, οι ασθενείς με OSCC ήταν μεσήλικες (διάμεση ηλικία: 68 έτη, εύρος: 64) και κυρίως άνδρες (41/57, 71.9%· αναλογία ανδρών προς γυναίκες 2.6:1). Οι περισσότεροι ήταν ενεργοί καπνιστές (26/57, 45.6%) ή μη καπνιστές (21/57, 36.8%), με διάμεση διάρκεια καπνίσματος τα 38.5 έτη και διάμεσο αριθμό pack-years 87.5. Κατά την ένταξη στη μελέτη, 27 ασθενείς (47.4%) ανέφεραν τρέχουσα χρήση αλκοόλ και 23 (40.4%) δεν κατανάλωναν αλκοόλ, με διάμεση διάρκεια κατανάλωσης αλκοόλ τα 30 έτη. Η συνδυασμένη συμπεριφορά καπνού/αλκοόλ έδειξε ότι οι περισσότεροι ασθενείς (31/57, 54.4%) ήταν καπνιστές και καταναλωτές αλκοόλ, ακολουθούμενοι από μη καπνιστές/μη πότες (18/57, 31.6%). Ατομικό ιστορικό στοματικής-γεννητικής επαφής αναφέρθηκε από 31/57 ασθενείς (54.4%) και ≥4 ερωτικούς συντρόφους από 36/57 (63.2%) (Πίνακας 24).

Οι συχνότερα προσβαλλόμενες περιοχές του στόματος ήταν η γλώσσα (16/57, 28.1%), το έδαφος του στόματος (11/57, 19.3%) και ο παρειακός βλεννογόνος (11/57, 19.3%). Όλοι οι ασθενείς με OSCC είχαν διαθέσιμη σταδιοποίηση κατά TNM. Όσον αφορά την ταξινόμηση T, η πλειονότητα βρισκόταν στο στάδιο T4a (17/57, 29.8%), ακολουθούμενη από τα στάδια T2 (15/57, 26.3%) και T1 (14/57, 24.6%). Σχετικά με την ταξινόμηση N, οι περισσότεροι σταδιοποιήθηκαν ως N2b (20/57, 35%), ακολουθούμενοι από τους N0 (16/57, 28%) και N2c (10/57, 17.5%). Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις απουσίαζαν στις περισσότερες περιπτώσεις (49/57, 86%).

Τα περισσότερα περιστατικά OSCC ήταν σταδίου IVA (19/57, 33.3%), ακολουθούμενα από το στάδιο I και το στάδιο III (10/57 έκαστο, 17.5%). Ιστολογικά, τα περισσότερα ήταν μέσης (36/57, 63.2%) ή χαμηλής διαφοροποίησης (17/57, 29.8%). Η περινευρική (14/57, 24.6%) και η λεμφική (13/57, 22.8%) διήθηση ήταν συχνές. Τοπική υποτροπή σε 16 ασθενείς (28.1%) και 5 ασθενείς (8.8%) εμφάνισαν δεύτερους πρωτοπαθείς όγκους.

Πίνακας 24. Δημογραφικό προφίλ και παράγοντες κινδύνου του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας και Στοματοφάρυγγα με βάση το HPV Status.

Δημογραφικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου		OSCC			OPSCC		
		HPV Status		Όλοι οι ασθενείς	HPV Status		Όλοι οι ασθενείς
		Αρνητικό	Θετικό		Αρνητικό	Θετικό	
Ασθενείς, N(%)		49 (86%)	8 (14%)	57 (100%)	63 (71.6%)	25 (28.4%)	88 (100%)
Ηλικία	Μέση	66.1	69.8	66.6	64.9	63.6	64.5
	Διάμεσος	69.0	68.0	68.0	65.0	62.0	63.5
	Εύρος	63	33	64	55	36	55
	p-value	0.466 (t-test)			0.596 (t-test)		
Φύλο	Άνδρες	37 (64.9%)	4 (7.0%)	41 (71.9%)	54 (61.4%)	22 (25.0%)	76 (86.4%)
	Γυναίκες	12 (21.1%)	4 (7.0%)	16 (28.1%)	9 (10.2%)	3 (3.4%)	12 (13.6%)
	p-value	0.287 (Chi2)			1.0 (Chi2)		
BMI, kg/m^2	Μέση	23.6	20.9	23.2	24.8	24.7	24.7
	Διάμεσος	23.5	20.5	23.2	24.5	25.5	24.9
	Εύρος	16.2	7.7	16.2	18.6	13.3	21.3
	p-value	0.021 (t-test)			0.912 (t-test)		
BMI, Κατηγορίες	Ελλειποβαρής	3 (5.3%)	2 (3.5%)	5 (8.8%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)	4 (4.5%)
	Φυσιολογικό βάρος	28 (49.1%)	5 (8.8%)	33 (57.9%)	31 (35.2%)	9 (10.2%)	40 (45.5%)
	Υπέρβαρος	16 (28.1%)	1 (1.8%)	17 (29.8%)	22 (25.0%)	15 (17.0%)	37 (42.0%)
	Παχύσαρκος	2 (3.5%)	-	2 (3.5%)	7 (8.0%)	-	7 (8.0%)
	p-value	0.252 (Chi2)			0.104 (Chi2)		
Κάπνισμα, κατάσταση	Μη Καπνιστής	18 (31.6%)	3 (5.3%)	21 (36.8%)	8 (9.1%)	5 (5.7%)	13 (14.8%)
	Πρώην Καπνιστής	9 (15.8%)	1 (1.8%)	10 (17.5%)	18 (20.5%)	11 (12.5%)	29 (33.0%)
	Τρέχων Καπνιστής	22 (38.6%)	4 (7.0%)	26 (45.6%)	37 (42.0%)	9 (10.2%)	46 (52.3%)
	p-value	0.916 (Chi2)			0.157		
Κάπνισμα, ποσότητα (πακέτο/ημέρα)	<=1	7 (12.3%)	2 (3.5%)	9 (15.8%)	7 (8.0%)	11 (12.5%)	18 (20.5%)
	2-3	24 (42.1%)	3 (5.3%)	27 (47.4%)	48 (54.5%)	9 (10.2%)	57 (64.8%)
	p-value	0.707 (Chi2)			0.0006 (Chi2)		
Κάπνισμα, διάρκεια (έτη)	Μέση	39.2	39.0	39.1	33.8	31.4	33.2
	Διάμεσος	40.0	35.0	38.5	34.0	30.0	32.0
	Εύρος	45.0	20.0	45.0	54.0	51.0	54.0
	p-value	0.972 (t-test)			0.414		
Pack-years των τρέχων & πρώην καπνιστών	Μέση	84.4	76.5	83.3	79.7	56.5	73.5
	Διάμεσος	87.5	75.0	87.5	82.5	54.0	75.0
	Εύρος	132.5	90.0	132.5	144.0	115.0	144.0
	p-value	0.637 (t-test)			0.007 (t-test)		
Αλκοόλ, κατάσταση	Μη Πότης	17 (29.8%)	6 (10.5%)	23 (40.4%)	15 (17.0%)	11 (12.5%)	26 (29.5%)
	Πρώην Πότης	7 (12.3%)	-	7 (12.3%)	17 (19.3%)	4 (4.5%)	21 (23.9%)
	Τρέχων Πότης	25 (43.9%)	2 (3.5%)	27 (47.4%)	31 (35.2%)	10 (11.4%)	41 (46.6%)
	p-value	0.087 (Chi2)			0.157 (Chi2)		

Αλκοόλ, ποσότητα (ποτήρια/ημέρα)	<4	9 (15.8%)	-	9 (15.8%)	16 (18.2%)	6 (6.8%)	22 (25.0%)
	>4	23 (40.4%)	2 (3.5%)	25 (43.9%)	32 (36.4%)	8 (9.1%)	40 (45.5%)
	p-value	0.082 (Chi2)			0.144 (Chi2)		
Αλκοόλ, διάρκεια (έτη)	Μέση	33.4	36.5	33.6	26.9	26.4	26.8
	Διάμεσος	30.0	36.5	30.0	25.0	25.0	25.0
	Εύρος	53.0	17.0	53.0	45.0	30.0	45.0
	p-value	0.705 (t-test)			0.883 (t-test)		
Χρήση καπνού / Χρήση αλκοόλ	Μη Καπνιστές / Μη Πότες	15 (26.3%)	3 (5.3%)	18 (31.6%)	7 (8.0%)	4 (4.5%)	11 (12.5%)
	Μη Καπνιστές / Πότες	3 (5.3%)	-	3 (5.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)
	Καπνιστές / Μη Πότες	2 (3.5%)	3 (5.3%)	5 (8.8%)	8 (9.1%)	7 (8.0%)	15 (17.0%)
	Καπνιστές / Πότες	29 (50.9%)	2 (3.5%)	31 (54.4%)	47 (53.4%)	13 (14.8%)	60 (68.2%)
	p-value	0.012 (Chi2)			0.204 (Chi2)		
Επίπεδο εκπαίδευσης (έτη)	<=12	44 (77.2%)	8 (14.0%)	52 (91.2%)	52 (59.1%)	17 (19.3%)	70 (79.5%)
	>12	5 (8.8%)	-	5 (8.8%)	11 (12.5%)	8 (9.1%)	19 (21.6%)
	p-value	0.786 (Chi2)			0.137 (Chi2)		
Αριθμός Σεξουαλικών Συντρόφων	0-3	20 (35.1%)	1 (1.8%)	21 (36.8%)	11 (12.5%)	-	11 (12.5%)
	>=4	29 (50.9%)	7 (12.3%)	36 (63.2%)	52 (59.1%)	25 (28.4%)	77 (87.5%)
	p-value	0.253 (Chi2)			0.060 (Chi2)		
Στοματογεννητική Επαφή	Ναι	24 (42.1%)	7 (12.3%)	31 (54.4%)	43 (48.9%)	25 (28.4%)	68 (77.3%)
	Όχι	25 (43.9%)	1 (1.8%)	26 (45.6%)	20 (22.7%)	-	20 (22.7%)
	p-value	0.100 (Chi2)			0.003 (Chi2)		

Η χειρουργική θεραπεία ως μονοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με CHRT ήταν εξίσου συχνές (15/57, 26.3% εκάστη), ενώ 26 ασθενείς (45.6%) υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Η μέση επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 27 και 36.6 μήνες, αντίστοιχα. Συνολικά καταγράφηκαν 20 θάνατοι (35.1%) (Πίνακας 25α).

Για τους ασθενείς με OPSCC, τα δημογραφικά στοιχεία, οι παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά τη διάγνωση με διαθέσιμο status HPV συνοψίζονται στους Πίνακες 24 και 25β. Οι ασθενείς με OPSCC ήταν επίσης μέσης ηλικίας (διάμεση ηλικία: 63.5 έτη, εύρος: 55) και κυρίως άνδρες (76/88, 86.4%· αναλογία ανδρών προς γυναίκες 6.3:1). Οι περισσότεροι ήταν ενεργοί καπνιστές (46/88, 52.3%) ή πρώην καπνιστές (29/88, 33%), με διάμεση διάρκεια καπνίσματος τα 32 έτη και διάμεσο αριθμό πακέτων-ετών (pack-years) τα 75.

Πίνακας 25α. Χαρακτηριστικά νόσου για τον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας με βάση το HPV Status.

Χαρακτηριστικά νόσου για τον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας		HPV Status		Όλοι οι ασθενείς
		Αρνητικό	Θετικό	
Ασθενείς, N(%)		49 (86%)	8 (14%)	57 (100%)
Εντόπιση	Χείλη	9 (15.8%)	-	9 (15.8%)
	Στοματική Γλώσσα	15 (26.3%)	1 (1.8%)	16 (28.1%)
	Έδαφος Στόματος	10 (17.5%)	1 (1.8%)	11 (19.3%)
	Οπισθιογόμφιο τρίγωνο	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)
	Φατνιακές ακρολοφίες & Ούλα	5 (8.8%)	1 (1.8%)	6 (10.5%)
	Σκληρά Υπερώα	2 (3.5%)	-	2 (3.5%)
	Παρειακός Βλεννογόνος	7 (12.3%)	4 (7.0%)	11 (19.3%)
	p-value	0.1450 (Chi2)		
Πρωτοπαθής όγκος (T)	Tis	1 (1.8%)	-	1 (1.8%)
	T1	13 (22.8%)	1 (1.8%)	14 (24.6%)
	T2	13 (22.8%)	2 (3.5%)	15 (26.3%)
	T3	5 (8.8%)	3 (5.3%)	8 (14.0%)
	T4a	15 (26.3%)	2 (3.5%)	17 (29.8%)
	T4b	2 (3.5%)	-	2 (3.5%)
	p-value	0.682 (Chi2)		
Περιφερειακοί Λεμφαδένες (N)	N0	22 (38.6%)	5 (8.8%)	27 (47.4%)
	N1	7 (12.3%)	-	7 (12.3%)
	N2	-	-	-
	N2a	2 (3.5%)	-	2 (3.5%)
	N2b	6 (10.5%)	2 (3.5%)	8 (14.0%)
	N2c	7 (12.3%)	1 (1.8%)	8 (14.0%)
	N3a	1 (1.8%)	-	1 (1.8%)
	N3b	4 (7.0%)	-	4 (7.0%)
	p-value	0.978 (Chi2)		
Απομακρυσμένες Μεταστάσεις (M)	M0	41 (71.9%)	8 (14.0%)	49 (86.0%)
	M1	8 (14.0%)	-	8 (14.0%)
	p-value	0.494 (Chi2)		
Κλινικό Στάδιο (AJCC 8th edition)	Stage 0	1 (1.8%)	-	1 (1.8%)
	Stage I	10 (17.5%)	-	10 (17.5%)
	Stage II	4 (7.0%)	2 (3.5%)	6 (10.5%)
	Stage III	7 (12.3%)	3 (5.3%)	10 (17.5%)
	Stage IVA	16 (28.1%)	3 (5.3%)	19 (33.3%)
	Stage IVB	4 (7.0%)	-	4 (7.0%)
	Stage IVC	7 (12.3%)	-	7 (12.3%)
	p-value	0.269 (Chi2)		
Διαφοροποίηση	Αδιαφοροποίητος	-	-	-
	Ελάχιστα διαφοροποιημένος	13 (22.8%)	4 (7.0%)	17 (29.8%)
	Μέτρια διαφοροποιημένος	32 (56.1%)	4 (7.0%)	36 (63.2%)
	Καλά διαφοροποιημένος	4 (7.0%)	-	4 (7.0%)
	p-value	0.337 (Chi2)		
Λεμφαγγειακές Διηθήσεις	Ναι	11 (19.3%)	2 (3.5%)	13 (22.8%)
	Όχι	38 (66.7%)	6 (10.5%)	44 (77.2%)
	p-value	1.0 (Chi2)		
Περιαγγειακές Διηθήσεις	Ναι	5 (8.8%)	1 (1.8%)	6 (10.5%)
	Όχι	44 (77.2%)	7 (12.3%)	51 (89.5%)

	p-value	1.0 (Chi2)		
Περινευρικές Διηθήσεις	Ναι	13 (22.8%)	1 (1.8%)	14 (24.6%)
	Όχι	36 (63.2%)	7 (12.3%)	43 (75.4%)
	p-value	1.0 (Chi2)		
Τοπική Υποτροπή	Ναι	16 (28.1%)	-	16 (28.1%)
	Όχι	33 (57.9%)	8 (14.0%)	41 (71.9%)
	p-value	0.139 (Chi2)		
Δεύτεροι Πρωτοπαθείς Καρκίνοι	Σύγχρονοι	4 (7.0%)	-	4 (7.0%)
	Μετασύχρονοι	1 (1.8%)	-	1 (1.8%)
	p-value	0.639 (Chi2)		
Είδος Θεραπείας	Χειρουργική	13 (22.8%)	2 (3.5%)	15 (26.3%)
	Ακτινοθεραπεία (RT)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	5 (8.8%)
	Σύγχρονη Χημειοακτινοθεραπεία (CHRT)	5 (8.8%)	1 (1.8%)	6 (10.5%)
	Χειρουργική + Επικουρική RT	7 (12.3%)	2 (3.5%)	9 (15.8%)
	Χειρουργική + Επικουρική CHRT	14 (24.6%)	1 (1.8%)	15 (26.3%)
	Χειρουργική + Επικουρική CHRT + Ανοσοθεραπεία	3 (5.3%)	-	3 (5.3%)
	Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	2 (3.5%)	-	2 (3.5%)
	Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT	1 (1.8%)	-	1 (1.8%)
	Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	1 (1.8%)	-	1 (1.8%)
	p-value	0.817 (Chi2)		
Λεμφαδενικός Καθαρισμός	Ναι	21 (36.8%)	5(8.8%)	26 (45.6%)
	Όχι	28 (49.1%)	3 (5.3%)	31 (54.4%)
	p-value	0.500 (Chi2)		
Επιβίωση χωρίς νόσο (Disease-Free Survival)	Μέσος όρος	26.1	32.7	27.0
	p-value	0.933 (Chi2)		
Συνολική Επιβίωση (Overall Survival)	Μέσος όρος	37.0	33.9	36.6
	p-value	0.78 (Chi2)		
Θάνατος	Ναι	18 (31.6%)	2 (3.5%)	20 (35.1%)
	Όχι	31 (54.4%)	6 (10.5%)	37 (64.9%)
	p-value	0.806 (Chi2)		

Κατά την ένταξη στη μελέτη, 41 ασθενείς (46.6%) με OPSCC ανέφεραν τρέχουσα χρήση αλκοόλ, ενώ 26 (29.5%) δεν κατανάλωναν αλκοόλ, με διάμεση διάρκεια κατανάλωσης αλκοόλ τα 25 έτη. Η πιο συχνή συνδυαστική συμπεριφορά ήταν το κάπνισμα και το ποτό (60/88, 68.2%), ακολουθούμενη από το κάπνισμα χωρίς ποτό (15/88, 17.0%). Στοματογεννητική επαφή αναφέρθηκε από 68/88 ασθενείς (77.3%) και ≥4 σεξουαλικοί σύντροφοι από 77/88 (87.5%) (Πίνακας 24).

Οι πιο συχνά προσβεβλημένες θέσεις OPSCC ήταν η βάση της γλώσσας (39/88, 44.3%) και οι αμυγδαλές (33/88, 37.5%) κάτι που συμβαδίζει και με τη βιβλιογραφία. Οι αμυγδαλές και η βάση της γλώσσας φαίνεται να αποτελούν ανατομικές θέσεις ιδιαίτερης

εστίασης εντός του HPV-σχετιζόμενου OPSCC, δείχνοντας ότι θα πρέπει να αναπτυχθούν προληπτικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις που να ανταποκρίνονται καλύτερα στις ανάγκες αυτής της ομάδας ασθενών (357).

Όλοι οι ασθενείς με OPSCC της μελέτης μας είχαν διαθέσιμη σταδιοποίηση TNM. Οι περισσότεροι ήταν σταδίου T3 (33/88, 37.5%) ή T4a (24/88, 27.3%). Η σταδιοποίηση των λεμφαδένων έδειξε υπεροχή των N2b (23/88, 26.1%) και N2 (18/88, 20.5%). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν M0 (73/88, 83.0%). Το κλινικό στάδιο IVA ήταν το πιο κοινό (29/88, 33.0%), ακολουθούμενο από το στάδιο III (22/88, 25.0%).

Ιστολογικά, τα OPSCCs ήταν κυρίως μέτριας διαφοροποίησης (50/88, 56.8%) ή χαμηλής διαφοροποίησης (26/88, 29.5%). Η λεμφική διήθηση ήταν η συχνότερη (17/88, 19.3%), και τοπική υποτροπή εμφανίστηκε σε 18 ασθενείς (20.5%). Έντεκα ασθενείς (12.5%) εμφάνισαν δεύτερους πρωτοπαθείς καρκίνους (9 σύγχρονους, 2 μεταχρονολογημένους).

Οι πιο συχνές θεραπείες ήταν ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, CHRT (40/88, 45.5%) και η χειρουργική επέμβαση με CHRT (17/88, 19.3%). Είκοσι πέντε ασθενείς (28.4%) υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Η μέση επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 31.8 και 36.7 μήνες, αντίστοιχα. Καταγράφηκαν συνολικά 30 θάνατοι (34.1%) (Πίνακας 25β).

Ένα άλλο στοιχείο που αξίζει να αναφερθεί από αυτή τη μελέτη είναι η ανίχνευση πολλαπλών πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε ορισμένους από τους ασθενείς μας (18/145, 12.4%), ιδιαίτερα σε εκείνους με OPSCC (12/88, 13.6%). Η αιτία αυτών των πολυεστιακών καρκίνων είναι η διαδικασία της «καρκινοποίησης πεδίου» (field cancerization), η οποία συμβαίνει όταν η μακροχρόνια έκθεση σε καρκινογόνα όπως ο HPV, ο καπνός και το αλκοόλ προκαλεί εκτεταμένες αλλοιώσεις του βλεννογόνου και προδιαθέτει σε ξεχωριστά ογκογόνα συμβάντα στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου (692).

Οι σεξουαλικές πρακτικές που μπορεί να ενέχουν τον κίνδυνο προσβολής από σεξουαλικώς μεταδιδόμενα παθογόνα, όπως ο HPV, έχουν συνδεθεί με την αύξηση των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV, συμπεριλαμβανομένου του OPSCC (206). Έτσι, και σε αυτή τη μελέτη, όλοι οι ασθενείς με HPV(+) OPSCC ανέφεραν στοματογεννητικές σεξουαλικές πρακτικές και ήταν πιθανότερο να είναι ελαφροί καπνιστές σε σύγκριση με τις HPV(-) περιπτώσεις OPSCC (Πίνακας 25β). Αντίθετα, οι ασθενείς με HPV(+) OSCC

ανέφεραν επίσης στοματογεννητική επαφή, αλλά κατά τα άλλα δεν διέφεραν από τους HPV(-) ασθενείς ως προς τα δημογραφικά στοιχεία ή την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, με εξαίρεση τον χαμηλότερο μέσο δείκτη μάζας σώματος (Πίνακας 24). Αυτές οι συσχετίσεις αναδεικνύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ συμπεριφορικών παραγόντων και της ογκογένεσης που καθοδηγείται από τον HPV, ιδιαίτερα στον στοματοφάρυγγα.

Πίνακας 25β. Χαρακτηριστικά νόσου για τον Καρκίνο Στοματοφάρυγγα με βάση το HPV Status.

Χαρακτηριστικά νόσου για τον Καρκίνο Στοματοφάρυγγα		HPV Status		Όλοι οι ασθενείς
		Αρνητικό	Θετικό	
Ασθενείς, N(%)		63 (71.6%)	25 (28.4%)	88 (100%)
Εντόπιση	Παρίσθμιες Αμυγδαλές	20 (22.7%)	13 (14.8%)	33 (37.5%)
	Βάση Γλώσσας	31 (35.2%)	8 (9.1%)	39 (44.3%)
	Μαλθακή Υπερώα	4 (4.5%)	-	4 (4.5%)
	Αμυγδαλικές Καμάρες	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)
	Οπίσθιο/Πλάγιο Φαρυγγικό Τοίχωμα	6 (6.8%)	3 (3.4%)	9 (10.2%)
	p-value	0.299 (Chi2)		
Πρωτοπαθής όγκος (T)	Tis	2 (2.3%)	-	2 (2.3%)
	T1	6 (6.8%)	1 (1.1%)	7 (8.0%)
	T2	11 (12.5%)	3 (3.4%)	14 (15.9%)
	T3	18 (20.5%)	15 (17.0%)	33 (37.5%)
	T4	-	6 (6.8%)	6 (6.8%)
	T4a	24 (27.3%)	-	24 (27.3%)
	T4b	2 (2.3%)	-	2 (2.3%)
	p-value	p < 0.001 (Chi2)		
Περιφερειακοί Λεμφαδένες (N)	N0	12 (13.6%)	2 (2.3%)	14 (15.9%)
	N1	9 (10.2%)	7 (8.0%)	16 (18.2%)
	N2	-	16 (18.2%)	16 (18.2%)
	N2a	6 (6.8%)	-	6 (6.8%)
	N2b	16 (18.2%)	-	16 (18.2%)
	N2c	8 (9.1%)	-	8 (9.1%)
	N3a	-	-	-
	N3b	12 (13.6%)	-	12 (13.6%)
	p-value	p < 0.001 (Chi2)		
Απομακρυσμένες Μεταστάσεις (M)	M0	51 (58.0%)	22 (25.0%)	73 (83.0%)
	M1	12 (13.6%)	3 (3.4%)	15 (17.0%)
	p-value	0.632 (Chi2)		
Κλινικό Στάδιο (AJCC 8th edition)	Stage 0	1 (1.1%)	-	1 (1.1%)
	Stage I	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)
	Stage II	3 (3.4%)	8 (9.1%)	11 (12.5%)
	Stage III	8 (9.1%)	14 (15.9%)	22 (25.0%)
	Stage IV	-	2 (2.3%)	2 (2.3%)
	Stage IVA	29 (33.0%)	-	29 (33.0%)
	Stage IVB	8 (9.1%)	-	8 (9.1%)
	Stage IVC	12 (13.6%)	-	12 (13.6%)
	p-value	p < 0.001 (Chi2)		
Διαφοροποίηση	Αδιαφοροποίητος	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)
	Ελάχιστα διαφοροποιημένος	17 (19.3%)	9 (10.2%)	26 (29.5%)
	Μέτρια διαφοροποιημένος	36 (40.9%)	14 (15.9%)	50 (56.8%)
	Καλά διαφοροποιημένος	8 (9.1%)	1 (1.1%)	9 (10.2%)
	p-value	0.603 (Chi2)		

Λεμφαγγειακές Διηθήσεις	Ναι	10 (11.4%)	7 (8.0%)	17 (19.3%)
	Όχι	53 (60.2%)	18 (20.5%)	71 (80.7%)
	p-value	0.371 (Chi2)		
Περιαγγειακές Διηθήσεις	Ναι	5 (5.7%)	-	5 (5.7%)
	Όχι	58 (65.9%)	25 (28.4%)	83 (94.3%)
	p-value	1.0 (Chi2)		
Περινευρικές Διηθήσεις	Ναι	6 (6.8%)	2 (2.3%)	8 (9.1%)
	Όχι	57 (64.8%)	23 (26.1%)	80 (90.9%)
	p-value	1.0 (Chi2)		
Τοπική Υποτροπή	Ναι	13 (14.8%)	5 (5.7%)	18 (20.5%)
	Όχι	50 (56.8%)	20 (22.7%)	70 (79.5%)
	p-value	1.0 (Chi2)		
Δεύτεροι Πρωτοπαθείς Καρκίνοι	Σύγχρονοι	7 (8.0%)	2 (2.3%)	9 (10.2%)
	Μετασύχρονοι	2 (2.3%)	-	2 (2.3%)
	p-value	0.593 (Chi2)		
Είδος Θεραπείας	Χειρουργική	4 (4.5%)	1 (1.1%)	5 (5.7%)
	Ακτινοθεραπεία (RT)	6 (6.8%)	-	6 (6.8%)
	Σύγχρονη Χημειοακτινοθεραπεία (CHRT)	27 (30.7%)	13 (14.8%)	40 (45.5%)
	Ανοσοθεραπεία	1 (1.1%)	-	1 (1.1%)
	Χειρουργική + Επικουρική RT	5 (5.7%)	2 (2.3%)	7 (8.0%)
	Χειρουργική + Επικουρική CRT	11 (12.5%)	6 (6.8%)	17 (19.3%)
	Χειρουργική + Επικουρική CRT + Ανοσοθεραπεία	2 (2.3%)	-	2 (2.3%)
	Σύγχρονη CRT + Ανοσοθεραπεία	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)
	Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT	2 (2.3%)	2 (2.3%)	4 (4.5%)
	Εισαγωγική CHT+ Σύγχρονη CHRT + Ανοσοθεραπεία	3 (3.4%)	-	3 (3.4%)
	p-value	0.745 (Chi2)		
Λεμφαδενικός Καθαρισμός	Ναι	17 (19.3%)	8 (9.1%)	25 (28.4%)
	Όχι	46 (52.3%)	17 (19.3%)	63 (71.6%)
	p-value	0.834 (Chi2)		
Επιβίωση χωρίς νόσο (Disease-Free Survival)	Μέσος όρος	29.5	37.4	31.8
	p-value	0.120 (Chi2)		
Συνολική Επιβίωση (Overall Survival)	Μέσος όρος	33.6	44.3	36.7
	p-value	0.096 (Chi2)		
Θάνατος	Ναι	25 (28.4%)	5 (5.7%)	30 (34.1%)
	Όχι	38 (43.2%)	20 (22.7%)	58 (65.9%)
	p-value	0.132 (Chi2)		

Περιορισμοί

Αυτή η μελέτη έχει περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου του μέτριου μεγέθους δείγματος για τις περιπτώσεις HPV(+) OSCC και της σχετικά σύντομης παρακολούθησης, γεγονός που μπορεί να περιορίζει τις συγκρίσεις επιβίωσης. Επιπλέον, η χρήση απόλυτων αριθμών κρουσμάτων αντί για πληθυσμιακά προσαρμοσμένα ποσοστά επίπτωσης περιορίζει την

επιδημιολογική γενίκευση (Σχήματα 6-7). Παρ' όλα αυτά, η μελέτη μας αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες μελέτες HPV στην Ελλάδα και την μοναδική για την Ήπειρο. Η ανάλυσή μας παρέχει πολύτιμες γνώσεις για τον διαφορικό ρόλο του HPV σε διάφορες ανατομικές θέσεις της κεφαλής και του τραχήλου και τονίζει την ανάγκη για δεδομένα ειδικά για κάθε περιοχή, ώστε να ενημερώνονται οι στρατηγικές πρόληψης και διαχείρισης.

Το OSCC και το OPSCC συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο διαδεδομένων κακοηθειών της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου, και χαρακτηρίζονται από σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα παγκοσμίως (693). Παρά τις προόδους στις διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS) παραμένουν σχετικά χαμηλά, με την πενταετή επιβίωση για το OSCC να είναι συχνά κάτω από το 60% και ελαφρώς υψηλότερη για το OPSCC (694,695).

Το αιτιολογικό τοπίο αυτών των κακοηθειών έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα η χρήση καπνού και η κατανάλωση αλκοόλ, συνεχίζουν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του OSCC (94), η επίπτωση του σχετιζόμενου με τον HPV OPSCC αυξάνεται, ιδιαίτερα στις χώρες υψηλού εισοδήματος (323). Ο ιός HPV, (ειδικά οι υπότυποι HR όπως ο HPV-16), έχει αναδειχθεί ως κρίσιμος αιτιολογικός παράγοντας και προγνωστικός δείκτης στο OPSCC, με τους HPV(+) όγκους να παρουσιάζουν διακριτά μοριακά προφίλ, αυξημένη ραδιοευαισθησία και βελτιωμένη έκβαση επιβίωσης σε σύγκριση με τα HPV(-) περιστατικά (327,696). Αντίθετα, η προγνωστική επίδραση του HPV στο OSCC παραμένει λιγότερο σαφής και βρίσκεται ακόμη υπό ενεργό διερεύνηση (697).

Η ακριβής ανάλυση επιβίωσης είναι δύσκολη επειδή οι ασθενείς παρακολουθούνται για διαφορετικά χρονικά διαστήματα, ορισμένα γεγονότα (όπως ο θάνατος ή η υποτροπή) ενδέχεται να μην παρατηρηθούν πλήρως λόγω απώλειας της παρακολούθησης (loss to follow-up), ενώ υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Οι παραδοσιακές στατιστικές δοκιμασίες, όπως τα t-tests ή οι δοκιμασίες Chi-square, δεν επαρκούν για την αποτύπωση αυτών των λεπτομερειών, ιδιαίτερα όσον αφορά τα επιλεγμένα δεδομένα (698). Η μέθοδος Kaplan-Meier, σε συνδυασμό με τη δοκιμασία log-rank, παρέχει ένα ισχυρό πλαίσιο για την ανάλυση των καταληκτικών σημείων επιβίωσης, επιτρέποντας τη συμπερίληψη λογοκριμένων παρατηρήσεων και τη σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης μεταξύ υποομάδων που ορίζονται από κατηγορικές ή κατηγοριοποιημένες μεταβλητές (699).

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, η παρούσα μελέτη στοχεύει στη συστηματική αξιολόγηση της επίδρασης ενός ευρέος φάσματος δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικοπαθολογικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης του ιού HPV, στην DFS και OS σε ασθενείς με OSCC και OPSCC. Επιπλέον της αξιολόγησης καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου, όπως η χρήση καπνού και αλκοόλ, διερευνήσαμε την πιθανή προγνωστική αξία μεταβλητών που περιλαμβάνουν την εντόπιση του όγκου, τη συμμετοχή των λεμφαδένων και χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, το φύλο και ο BMI. Ερευνήσαμε επίσης πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κατάστασης HPV και αυτών των κλινικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής, προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα πώς μπορεί να επηρεάζουν από κοινού τα αποτελέσματα επιβίωσης. Μέσω του προσδιορισμού ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για την DFS και την OS, η μελέτη αυτή επιδιώκει να παράσχει στοιχεία που μπορούν να βελτιώσουν τη διαστρωμάτωση κινδύνου, να καθοδηγήσουν εξατομικευμένες θεραπευτικές αποφάσεις και, τελικά, να ενισχύσουν τις στρατηγικές διαχείρισης των ασθενών με OSCC και OPSCC. Οι αναλύσεις επιβίωσης, συμπεριλαμβανομένης τόσο της OS όσο και της DFS, πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan–Meier, ενώ οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αξιολογήθηκαν με δοκιμασίες log-rank (700,701).

Ο Πίνακας 27 συνοψίζει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου των ασθενών με OSCC, διαστρωματωμένα ανάλογα με την κατάσταση του ιού HPV, καθώς και τη συσχέτισή τους με την DFS και την OS.

Η ομάδα μελέτης αποτελούνταν από 57 ασθενείς διαγνωσμένους με OSCC, εκ των οποίων οι 49 (86%) ήταν HPV(-) και οι 8 (14%) HPV(+). Συνολικά, η μέση DFS για την ομάδα ήταν 27.0 μήνες, με τους HPV(-) ασθενείς να έχουν μέσο όρο 26.1 μήνες και τους HPV(+) ασθενείς 32.7 μήνες. Η μέση OS ήταν 36.6 μήνες, με τους HPV(-) και τους HPV(+) ασθενείς να εμφανίζουν παρόμοια διάρκεια επιβίωσης (37.0 και 33.9 μήνες, αντίστοιχα).

Η δημογραφική ανάλυση ανά ηλικία έδειξε ότι μεταξύ των ασθενών κάτω των 65 ετών (n=25), τα HPV(-) περιστατικά (n=22) είχαν μέση DFS 22.0 μήνες και OS 36.9 μήνες, ενώ τα HPV(+) περιστατικά (n=3) εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερους μέσους όρους (DFS: 50.0 μήνες, OS: 52.0 μήνες). Αντίθετα, ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (n=32) εμφάνισαν μέση DFS 29.4 μήνες και OS 37.0 μήνες για τους HPV(-), και 22.3 μήνες (DFS) και 23.0 μήνες (OS) για τους HPV(+). Όσον αφορά το φύλο, οι άνδρες (n=41) είχαν παρόμοια DFS ανεξάρτητα από το status HPV (HPV-αρνητικοί: 26.4 μήνες, HPV-θετικοί: 23.9 μήνες), ενώ οι γυναίκες (n=16) που ήταν HPV(+) (n=4) εμφάνισαν υψηλότερη DFS

(41.5 μήνες) και OS (43.5 μήνες) σε σύγκριση με τις HPV(-) γυναίκες (DFS: 25.3 μήνες, OS: 42.0 μήνες).

Πίνακας 27. Δημογραφικό προφίλ, παράγοντες κινδύνου και Επιβίωση του Καρκίνου Στοματικής Κοιλότητας με βάση το HPV Status.

Demographic profile, risk factors and Survival of OSCC		N Patients / Average DFS			N Patients / Average OS		
		HPV Status		Total	HPV Status		Total
		Negative	Positive		Negative	Positive	
All Patients Generally		49 / 26.1	8 / 32.7	57 / 27.0	49 / 37.0	8 / 33.9	57 / 36.6
Age	< 65 years	22 / 22.0	3 / 50.0	25 / 25.4	22 / 36.9	3 / 52.0	25 / 38.7
	≥ 65 years	27 / 29.4	5 / 22.3	32 / 28.3	27 / 37.0	5 / 23.0	32 / 34.8
	p-value	0.063			0.382		
Sex	Men	37 / 26.4	4 / 23.9	41 / 26.1	37 / 35.4	4 / 24.3	41 / 34.3
	Women	12 / 25.3	4 / 41.5	16 / 29.3	12 / 42.0	4 / 43.5	16 / 42.4
	p-value	0.850			0.268		
BMI, categories	Underweight	3 / 19.7	2 / 17.3	5 / 18.9	3 / 20.5	2 / 18.8	5 / 19.8
	Normal weight	28 / 23.2	5 / 33.8	33 / 24.8	28 / 38.9	5 / 34.9	33 / 38.3
	Overweight	16 / 33.8	1 / 57.0	17 / 35.2	16 / 36.5	1 / 59.0	17 / 40.7
	Obese	2 / 14.0	-	2 / 14.0	2 / 14.5	-	2 / 14.5
	p-value	0.475			0.258		
Smoking status	non-smoker	18 / 23.6	3 / 34.3	21 / 25.1	18 / 32.1	3 / 36.3	21 / 32.7
	former smoker	9 / 26.8	1 / 5.2	10 / 24.7	9 / 29.2	1 / 5.5	10 / 26.8
	current smoker	22 / 27.9	4 / 38.3	26 / 29.5	22 / 44.2	4 / 39.1	26 / 43.4
	p-value	0.555			0.247		
Pack-years of current and former smokers	< 45	6 / 41.5	2 / 7.8	8 / 33.1	6 / 52.9	2 / 8.3	8 / 41.8
	≥ 45	25 / 24.2	3 / 47.7	28 / 26.7	25 / 36.7	3 / 48.5	28 / 38.0
	p-value	0.224			0.115		
Drinking status	non-drinker	17 / 29.6	6 / 27.9	23 / 29.2	17 / 38.2	6 / 29.2	23 / 35.9
	former drinker	7 / 18.6	-	7 / 18.6	7 / 20.4	-	7 / 20.4
	current drinker	25 / 25.8	2 / 47.0	27 / 27.4	25 / 40.8	2 / 48.0	27 / 41.3
	p-value	0.381			0.261		
Drinking quantity (glasses/day)	<4	9 / 23.1	-	9 / 23.1	9 / 31.5	-	9 / 31.5
	>4	23 / 24.7	2 / 47.0	25 / 29.2	23 / 38.2	2 / 48.0	25 / 39.0
	p-value	0.381			0.328		
Smoking/Drinking status	non-smoker / non-drinker	15 / 25.3	3 / 34.3	18 / 26.8	15 / 34.9	3 / 36.3	18 / 35.1
	non-smoker / drinker	3 / 15.2	-	3 / 15.2	3 / 18.2	-	3 / 18.2
	smoker / non-drinker	2 / 62.0	3 / 21.5	5 / 37.7	2 / 63.3	3 / 22.0	5 / 38.5
	smoker / drinker	29 / 25.2	2 / 47.0	31 / 26.6	29 / 38.2	2 / 48.0	31 / 38.8
	p-value	0.451			0.580		
Number of sexual partners	0-3	20 / 26.4	1 / 16.0	21 / 25.9	20 / 38.8	1 / 18.0	21 / 37.8
	>=4	29 / 25.9	7 / 35.1	36 / 27.7	29 / 35.8	7 / 36.1	36 / 35.8
	p-value	0.235			0.529		
Oral-genital contact	Yes	24 / 26.3	7 / 35.1	31 / 28.3	24 / 38.9	7 / 36.1	31 / 38.3
	No	25 / 25.9	1 / 16.0	26 / 25.5	25 / 35.1	1 / 18.0	26 / 34.5
	p-value	0.881			0.695		

Η κατανομή του BMI δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση με τα αποτελέσματα επιβίωσης: οι λιποβαρείς ασθενείς (n=5) είχαν χαμηλή DFS και OS συνολικά, οι ασθενείς φυσιολογικού βάρους (n=33) και οι υπέρβαροι ασθενείς (n=17) εμφάνισαν μεγαλύτερη DFS και OS, με

τους HPV-θετικούς υπέρβαρους ασθενείς (n=1) να παρουσιάζουν την υψηλότερη τιμή (DFS: 57.0 μήνες, OS: 59.0 μήνες). Δεν υπήρχαν HPV(+) παχύσαρκοι ασθενείς.

Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, οι μη καπνιστές (n=21) εμφάνισαν μέση DFS 23.6 μήνες (HPV-αρνητικοί) έναντι 34.3 μηνών (HPV-θετικοί). Οι νυν καπνιστές (n=26) είχαν υψηλότερη DFS και OS μεταξύ των HPV(+) ατόμων (DFS: 38.3 μήνες, OS: 39.1 μήνες) σε σύγκριση με τους HPV(-) (DFS: 27.9 μήνες, OS: 44.2 μήνες). Η ανάλυση των pack-years (<45 έναντι ≥45) αποκάλυψε ότι οι HPV(+) ασθενείς με ≥45 pack-years (n=3) είχαν σημαντικά υψηλότερη μέση DFS (47.7 μήνες) και OS (48.5 μήνες) σε σύγκριση με τους HPV(-) ομολόγους τους (DFS: 24.2 μήνες, OS: 36.7 μήνες).

Η κατάσταση κατανάλωσης αλκοόλ χώρισε τους ασθενείς σε μη πότες, πρώην πότες και νυν πότες. Οι HPV(+) νυν πότες (n=2) παρουσίασαν μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS: 47.0 μήνες) και συνολική επιβίωση (OS: 48.0 μήνες) σε σύγκριση με τους HPV(-) νυν πότες (DFS: 25.8 μήνες, OS: 40.8 μήνες). Η ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ (≥4 ποτήρια/ημέρα) αποκάλυψε επιπλέον μεγαλύτερη DFS και OS στις HPV(+) περιπτώσεις.

Όσον αφορά τους σεξουαλικούς παράγοντες κινδύνου, οι HPV(+) ασθενείς με ≥4 σεξουαλικούς συντρόφους (n=36) ανέφεραν μεγαλύτερη DFS (35.1 μήνες) και OS (36.1 μήνες) από τους HPV(-) ασθενείς των ίδιων κατηγοριών. Ωστόσο, σε όλες τις υποομάδες δημογραφικών στοιχείων και παραγόντων κινδύνου, καμία από τις παρατηρούμενες διαφορές στην DFS ή την OS βάσει της κατάστασης HPV δεν έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (όλες οι τιμές $p > 0.05$).

Συνοψίζοντας, αυτή η ολοκληρωμένη ανάλυση ασθενών με OSCC υποδεικνύει ότι, αν και τα HPV(+) άτομα εμφάνιζαν συχνά αριθμητικά υψηλότερη DFS ή OS σε ορισμένες δημογραφικές ή συμπεριφορικές υποομάδες, το status HPV δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα επιβίωσης σε καμία από τις μεταβλητές που αναλύθηκαν.

Ο Πίνακας 28 συνοψίζει τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα επιβίωσης στην ίδια ομάδα 57 ασθενών με OSCC, στρωματοποιημένη βάσει της κατάστασης HPV. Η ανάλυση επικεντρώνεται σε κλινικοπαθολογικές μεταβλητές, όπως: η θέση του όγκου, το στάδιο TNM, το κλινικό στάδιο, η υποτροπή, οι δεύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι, ο λεμφαδενικός καθαρισμός και η θεραπευτική προσέγγιση.

Πίνακας 28. Χαρακτηριστικά νόσου και Επιβίωση για τον Καρκίνο Στοματικής Κοιλότητας με βάση το HPV Status.

Disease characteristics and Survival of OSCC		N Patients / Average DFS			N Patients / Average OS		
		HPV Status		Total	HPV Status		Total
		Negative	Positive		Negative	Positive	
All Patients Generally		49 / 26.1	8 / 32.7	57 / 27.0	49 / 37.0	8 / 33.9	57 / 36.6
Sites	Lips	9 / 24.1	-	9 / 24.1	9 / 33.1	-	9 / 33.1
	Oral tongue	15 / 26.9	1 / 30.0	16 / 27.1	15 / 36.7	1 / 32.0	16 / 36.4
	Floor of the mouth	10 / 18.7	1 / 31.0	11 / 19.8	10 / 21.5	1 / 31.0	11 / 22.4
	Retromolar triangle	1 / 25.0	1 / 63.0	2 / 44.0	1 / 85.8	1 / 65.0	2 / 75.3
	Alveolar ridges & Gums	5 / 53.0	1 / 5.5	6 / 45.1	5 / 58.9	1 / 5.5	6 / 50.0
	Hard palate	2 / 12.5	-	2 / 12.5	2 / 30.0	-	2 / 30.0
	Buccal mucosa	7 / 22.3	4 / 33.0	11 / 26.2	7 / 44.2	4 / 34.4	11 / 40.6
	p-value		0.983			0.585	
Primary tumor (T)	Tis	1 / 57.0	-	1 / 57.0	1 / 57.5	-	1 / 57.5
	T1	13 / 30.0	1 / 5.5	14 / 28.3	13 / 41.2	1 / 5.5	14 / 38.6
	T2	13 / 36.5	2 / 56.0	15 / 39.1	13 / 48.4	2 / 57.3	15 / 49.5
	T3	5 / 16.3	3 / 18.7	8 / 17.2	5 / 41.6	3 / 20.3	8 / 33.6
	T4a	15 / 17.5	2 / 44.0	17 / 20.7	15 / 24.2	2 / 45.0	17 / 26.7
	T4b	2 / 6.5	-	2 / 6.5	2 / 10.0	-	2 / 10.0
	p-value		0.280			0.009	
Regional lymph nodes (N)	N0	22 / 30.2	5 / 30.8	27 / 30.8	22 / 39.3	5 / 35.1	27 / 38.5
	N1	7 / 34.6	-	7 / 34.6	7 / 56.1	-	7 / 56.1
	N2	-	-	-	-	-	-
	N2a	2 / 8.0	-	2 / 8.0	2 / 8.0	-	2 / 8.0
	N2b	6 / 29.3	2 / 31.3	8 / 29.8	6 / 38.3	2 / 32.3	8 / 36.8
	N2c	7 / 9.1	1 / 31.0	8 / 11.8	7 / 26.1	1 / 31.0	8 / 26.8
	N3a	1 / 1.5	-	1 / 1.5	1 / 3.0	-	1 / 3.0
	N3b	4 / 29.3	-	4 / 29.3	4 / 31.3	-	4 / 31.3
	p-value		0.916			0.001	
Distant metastasis (M)	M0	41 / 28.1	8 / 32.7	49 / 15.9	41 / 39.2	8 / 33.9	49 / 38.3
	M1	8 / 15.9	-	8 / 15.9	8 / 25.9	-	8 / 25.9
	p-value		0.706			0.521	
Clinical Stage (AJCC 8th edition)	Stage 0	1 / 57.0	-	1 / 57.0	1 / 57.5	-	1 / 57.5
	Stage I	10 / 37.5	-	10 / 37.5	10 / 45.6	-	10 / 45.6
	Stage II	4 / 30.5	2 / 56.0	6 / 39.0	4 / 47.0	2 / 57.3	6 / 50.4
	Stage III	7 / 36.6	3 / 18.7	10 / 31.3	7 / 46.4	3 / 20.3	10 / 38.6
	Stage IVA	16 / 14.4	3 / 31.2	19 / 17.0	16 / 29.3	3 / 31.8	19 / 29.7
	Stage IVB	4 / 29.4	-	4 / 29.4	4 / 31.8	-	4 / 31.8
	Stage IVC	7 / 17.4	-	7 / 17.4	7 / 27.1	-	7 / 27.1
	p-value		0.051			0.045	
Local recurrence	Yes	16 / 13.1	-	16 / 13.1	16 / 44.6	-	16 / 44.6
	No	33 / 32.4	8 / 32.7	41 / 32.5	33 / 33.3	8 / 33.9	41 / 33.4
	p-value		-			-	
Second primary cancers	Synchronous	4 / 22.9	-	4 / 22.9	4 / 26.6	-	4 / 26.6
	Metachronous	1 / 51.5	-	1 / 51.5	1 / 51.5	-	1 / 51.5
	p-value		0.812			0.806	
Treatment modality	Surgery	13 / 37.1	2 / 29.5	15 / 36.1	13 / 37.9	2 / 30.3	15 / 36.9
	Radiotherapy (RT)	3 / 3.3	2 / 31.3	5 / 14.5	3 / 3.3	2 / 32.3	5 / 14.9
	Concurrent Chemoradiotherapy (CRT)	5 / 30.3	1 / 31.0	6 / 30.4	5 / 31.5	1 / 31.0	6 / 31.4
	Surgery + Adjuvant RT	7 / 23.2	2 / 46.5	9 / 28.4	7 / 46.1	2 / 48.5	9 / 46.7
	Surgery + Adjuvant CRT	14 / 27.7	1 / 16.0	15 / 26.9	14 / 41.4	1 / 18.0	15 / 39.9
	Surgery + Adjuvant CRT + Immunotherapy	3 / 21.5	-	3 / 21.5	3 / 34.7	-	3 / 34.7
	Concurrent CRT	2 / 3.8	-	2 / 3.8	2 / 62.5	-	2 / 62.5

	+ Immunotherapy						
	Neoadjuvant Chemotherapy + Concurrent CRT	1 / 1.0	-	1 / 1.0	1 / 1.0	-	1 / 1.0
	Neoadjuvant Chemotherapy + Concurrent CRT + Immunotherapy	1 / 12.0	-	1 / 12.0	1 / 19.0	-	1 / 19.0
	p-value	p < 0.001			p < 0.001		
Lymph node dissection	Yes	21 / 22.2	5 / 33.6	26 / 24.4	21 / 38.5	5 / 35.1	26 / 37.9
	No	28 / 29.1	3 / 31.2	31 / 29.3	28 / 35.8	3 / 31.8	31 / 35.5
	p-value	0.359			0.465		

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην DFS ή στην OS με βάση το status HPV όσον αφορά τις θέσεις του όγκου, τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, τους δεύτερους πρωτοπαθείς καρκίνους ή τον λεμφαδενικό καθαρισμό. Ωστόσο, βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με το status HPV για αρκετούς κλινικοπαθολογικούς παράγοντες. Το στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου (T-ταξινόμηση) έδειξε σημαντική επίδραση στην OS (p=0.009), αν και όχι στην DFS, με ποικίλα αποτελέσματα· για παράδειγμα, οι HPV(-) ασθενείς σταδίου T1 είχαν OS 41.2 μήνες σε σύγκριση με 5.5 μήνες για τους HPV(+) T1, ενώ οι HPV(+) ασθενείς T4a είχαν OS 45.0 μήνες έναντι 24.2 μηνών για τους HPV(-) T4a.

Η συμμετοχή των περιοχικών λεμφαδένων (N-ταξινόμηση) ομοίως συσχετίστηκε σημαντικά με την OS (p=0.001) αλλά όχι με την DFS βάσει της κατάστασης HPV. Το κλινικό στάδιο επέδειξε επίσης σημαντική συσχέτιση με την OS (p=0.045) και οριακά σημαντική με την DFS (p=0.051) βάσει της κατάστασης HPV. Οι πιο έντονες διαφορές παρατηρήθηκαν στη θεραπευτική προσέγγιση, η οποία επηρέασε σημαντικά τόσο την DFS (p<0.001) όσο και την OS (p<0.001) βάσει της κατάστασης HPV. Οι HPV(+) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RT μόνο (n=2, DFS 31.3 μήνες, OS 32.3 μήνες) ή Χειρουργική επέμβαση + Επικουρική RT (n=2, DFS 46.5 μήνες, OS 48.5 μήνες) εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερους χρόνους επιβίωσης σε σύγκριση με τους HPV(-) αντίστοιχους ασθενείς (RT: n=3, DFS και OS 3.3 μήνες, Χειρουργική επέμβαση + Επικουρική RT: n=7, DFS 23.2 μήνες και OS 46.1 μήνες). Αντίθετα, οι HPV(-) ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση (n=13, DFS 37.1 μήνες, OS 37.9 μήνες) είχαν καλύτερα αποτελέσματα από τους HPV(+) ασθενείς (n=2, DFS 29.5 μήνες, OS 30.3 μήνες). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η κατάσταση του ιού HPV αποτελεί κρίσιμο παράγοντα που επηρεάζει τη OS και την DFS σε διάφορα στάδια της νόσου, ενώ παράλληλα τροποποιεί σημαντικά την ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπευτικές μεθόδους στο OSCC.

Σε αντίθεση με το OSCC, όπου το status HPV δεν έδειξε σημαντική προγνωστική επίδραση, ο Πίνακας 29 συνοψίζει τα αποτελέσματα επιβίωσης 88 ασθενών με OPSCC, στρωματοποιημένα ανάλογα με το status HPV. Η κοόρτη περιλάμβανε 63 HPV(-) ασθενείς (71.6%) και 25 HPV(+) ασθενείς (28.4%). Στο σύνολο της κοόρτης OPSCC, η μέση DFS ήταν 31.8 μήνες και η μέση OS ήταν 36.7 μήνες. Κατά τον διαχωρισμό με βάση το status HPV, οι HPV(+) ασθενείς εμφάνιζαν σταθερά πιο ευνοϊκά αποτελέσματα, με μέση DFS 37.4 μήνες και OS 44.3 μήνες, σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς, οι οποίοι είχαν DFS 29.5 μήνες και OS 33.6 μήνες.

Πίνακας 29. Δημογραφικό προφίλ, παράγοντες κινδύνου και Επιβίωση του Καρκίνου Στοματοφάρυγγα με βάση το HPV Status.

Demographic profile, risk factors and Survival of OPSCC		N Patients / Average DFS			N Patients / Average OS		
		HPV Status		Total	HPV Status		Total
		Negative	Positive		Negative	Positive	
All Patients Generally		63 / 29.5	25 / 37.4	88 / 31.8	63 / 33.6	25 / 44.3	88 / 36.7
Age	< 65 years	31 / 35.3	14 / 40.4	45 / 36.9	31 / 40.1	14 / 50.0	45 / 43.2
	≥ 65 years	32 / 24.0	11 / 33.7	43 / 26.5	32 / 27.4	11 / 37.1	43 / 29.9
	p-value	0.882			0.015		
Sex	Men	54 / 30.3	22 / 33.0	76 / 31.0	54 / 34.1	22 / 40.5	76 / 35.9
	Women	9 / 25.3	3 / 70.2	12 / 36.5	9 / 30.9	3 / 72.2	12 / 41.2
	p-value	0.742			0.831		
BMI, categories	Underweight	3 / 25.2	1 / 7.0	4 / 20.6	3 / 28.5	1 / 9.0	4 / 23.6
	Normal weight	31 / 28.9	9 / 41.3	40 / 31.7	31 / 33.5	9 / 46.2	40 / 36.4
	Overweight	22 / 34.8	15 / 37.2	37 / 35.8	22 / 38.6	15 / 45.6	37 / 41.4
	Obese	7 / 17.7	-	7 / 17.7	7 / 20.6	-	7 / 20.6
	p-value	0.722			0.216		
Smoking status	non-smoker	8 / 30.3	5 / 46.3	13 / 36.4	8 / 36.6	5 / 47.7	13 / 40.9
	former smoker	18 / 32.2	11 / 40.1	29 / 35.2	18 / 35.7	11 / 45.9	29 / 39.6
	current smoker	37 / 28.1	9 / 29.3	46 / 28.4	37 / 32.0	9 / 40.5	46 / 33.6
	p-value	0.755			0.616		
Pack-years of current and former smokers	< 45	8 / 38.1	9 / 27.3	17 / 32.4	8 / 40.3	9 / 39.5	17 / 39.9
	≥ 45	47 / 28.0	11 / 41.7	58 / 30.6	47 / 32.0	11 / 46.7	58 / 34.8
	p-value	0.802			0.540		
Drinking status	non-drinker	15 / 35.7	11 / 34.9	26 / 35.3	15 / 39.9	11 / 38.9	26 / 39.5
	former drinker	17 / 22.0	4 / 44.9	21 / 26.4	17 / 26.6	4 / 51.0	21 / 31.2
	current drinker	31 / 30.7	10 / 37.3	41 / 32.3	31 / 34.5	10 / 47.6	41 / 37.7
	p-value	0.797			0.538		
Drinking quantity (glasses/day)	<4	16 / 35.1	6 / 34.4	22 / 34.9	16 / 39.2	6 / 50.2	22 / 42.2
	>4	32 / 23.9	8 / 43.3	40 / 27.8	32 / 27.9	8 / 47.4	40 / 31.8
	p-value	0.506			0.076		
Smoking/Drinking status	non-smoker / non-drinker	7 / 30.9	4 / 41.4	11 / 34.7	7 / 37.9	4 / 42.6	11 / 39.6
	non-smoker / drinker	1 / 26.0	1 / 66.0	2 / 46.0	1 / 28.0	1 / 68.0	2 / 48.0
	smoker / non-drinker	8 / 39.9	7 / 31.3	15 / 35.8	8 / 41.6	7 / 36.8	15 / 39.4
	smoker / drinker	47 / 27.7	13 / 37.4	60 / 29.8	47 / 31.7	13 / 47.1	60 / 35.1
	p-value	0.872			0.427		
Number of sexual partners	0-3	11 / 27.6	-	11 / 27.6	11 / 32.1	-	11 / 32.1
	>=4	52 / 30.0	25 / 37.4	77 / 32.4	52 / 34.0	25 / 44.3	77 / 37.3
	p-value	0.856			0.399		
Oral-genital contact	Yes	43 / 30.7	25 / 37.4	68 / 33.2	43 / 34.8	25 / 44.3	68 / 38.3
	No	20 / 27.0	-	20 / 27.0	20 / 31.1	-	20 / 31.1
	p-value	0.909			0.168		

Κατά την ανάλυση με βάση την ηλικία, η OS σχετιζόταν σημαντικά με την ηλικιακή ομάδα (p = 0.015), ενώ η DFS δεν διέφερε σημαντικά. Μεταξύ των ασθενών κάτω των 65 ετών, τα HPV(+) άτομα εμφάνισαν ανώτερα αποτελέσματα, με DFS 40.4 μήνες και OS 50.0 μήνες, σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς που είχαν DFS 35.3 μήνες και OS 40.1 μήνες. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, τα HPV(+) περιστατικά είχαν επίσης καλύτερη πορεία, με DFS 33.7 μήνες και OS 37.1 μήνες, έναντι 24.0 και 27.4 μηνών αντίστοιχα στους HPV(-) ασθενείς.

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα ανά φύλο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση. Ωστόσο, μεταξύ των γυναικών, όσες ήταν HPV(+) (n=3) παρουσίασαν αισθητά υψηλότερη επιβίωση, με DFS 70.2 μήνες και OS 72.2 μήνες, σε σύγκριση με τις HPV(-) γυναίκες, οι οποίες είχαν DFS 25.3 μήνες και OS 30.9 μήνες.

Όταν η ομαδοποίηση έγινε με βάση την κατηγορία BMI, τα αποτελέσματα επιβίωσης δεν διέφεραν σημαντικά, ενώ δεν υπήρχαν HPV(+) ασθενείς στην κατηγορία των παχύσαρκων. Όσον αφορά την κατάσταση καπνίσματος και τα pack-years (έτη καπνίσματος), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην DFS ή την OS. Παρόλα αυτά, οι πρώην καπνιστές που ήταν HPV(+) είχαν υψηλότερη OS (45.9 μήνες) από τους HPV(-) ομολόγους τους (35.7 μήνες).

Η κατανάλωση αλκοόλ δεν σχετίστηκε σημαντικά με την επιβίωση· ούτε η κατάσταση κατανάλωσης ούτε η ποσότητα έφτασαν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Ωστόσο, οι HPV(+) ασθενείς που ανέφεραν κατανάλωση άνω των τεσσάρων ποτηριών (αλκοόλ) την ημέρα παρουσίασαν υψηλότερη OS σε σύγκριση με τους HPV(-) (p=0.076).

Ο συνδυασμός του ιστορικού καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στην DFS ή στη OS μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Επιπλέον, ο αριθμός των ερωτικών συντρόφων και η στοματική-γεννητική επαφή δεν έδειξαν σημαντική επίδραση στην επιβίωση. Παρόλα αυτά, οι HPV(+) ασθενείς με τέσσερις ή περισσότερους ερωτικούς συντρόφους ή εκείνοι που ανέφεραν στοματική-γεννητική επαφή είχαν υψηλότερη DFS και OS σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς των ίδιων κατηγοριών. Δεν υπήρχαν HPV(+) ασθενείς στις κατηγορίες των παχύσαρκων, των ατόμων με 0–3 ερωτικούς συντρόφους ή εκείνων χωρίς στοματική-γεννητική επαφή.

Συνοψίζοντας, παρά τις επιμέρους υποομάδες όπου οι HPV(+) ασθενείς εμφάνισαν αριθμητικά καλύτερα αποτελέσματα, μόνο η συνολική επιβίωση στρωματοποιημένη ανά

ηλικία έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν το status HPV ως ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα για τη συνολική επιβίωση στο OPSCC, ενώ άλλα δημογραφικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά, παρόλο που μερικές φορές σχετίζονταν με καλύτερα αποτελέσματα μεταξύ των HPV(+) ασθενών, δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές.

Μια λεπτομερέστερη σύγκριση των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων επιβίωσης μεταξύ HPV(-) και HPV(+) ασθενών παρέχεται στον Πίνακα 30, αναδεικνύοντας ανώτερη μέση DFS (37.4 έναντι 29.5 μήνες) και OS (44.3 έναντι 33.6 μήνες) για τα HPV(+) περιστατικά.

Πίνακας 30. Χαρακτηριστικά νόσου και Επιβίωση για τον Καρκίνο Στοματοφάρυγγα με βάση το HPV Status.

Disease characteristics and Survival of OPSCC		N Patients / Average DFS			N Patients / Average OS		
		HPV Status		Total	HPV Status		Total
		Negative	Positive		Negative	Positive	
All Patients Generally		63 / 29.5	25 / 37.4	88 / 31.8	63 / 33.6	25 / 44.3	88 / 36.7
Sites	Palatine Tonsils	20 / 26.4	13 / 38.4	33 / 31.1	20 / 28.9	13 / 47.1	33 / 36.1
	Base of the tongue	31 / 28.3	8 / 35.8	39 / 29.9	31 / 32.9	8 / 42.1	39 / 34.8
	Soft palate	4 / 48.6	-	4 / 48.6	4 / 54.6	-	4 / 54.6
	Palatoglossal & Palatopharyngeal arches	2 / 67.5	1 / 42.0	3 / 59.0	2 / 69.0	1 / 45.0	3 / 61.0
	Posterior / Lateral pharyngeal wall	6 / 26.4	3 / 36.3	9 / 26.1	6 / 27.4	3 / 38.0	9 / 30.9
	p-value	0.702			0.891		
Primary tumor (T)	Tis	2 / 29.5	-	2 / 29.5	2 / 31.5	-	2 / 31.5
	T1	6 / 38.3	1 / 2.0	7 / 33.1	6 / 45.1	1 / 2.5	7 / 39.0
	T2	11 / 44.6	3 / 36.5	14 / 42.9	11 / 48.2	3 / 41.0	14 / 46.7
	T3	18 / 28.1	15 / 43.3	33 / 35.0	18 / 34.6	15 / 51.9	33 / 42.5
	T4	-	6 / 29.3	6 / 29.3	-	6 / 34.1	6 / 34.1
	T4a	24 / 22.6	-	24 / 22.6	24 / 24.8	-	24 / 24.8
	T4b	2 / 17.0	-	2 / 17.0	2 / 18.0	-	2 / 18.0
	p-value	0.891			0.481		
Regional lymph nodes (N)	N0	12 / 47.1	2 / 43.5	14 / 46.6	12 / 52.5	2 / 45.5	14 / 51.5
	N1	9 / 33.2	7 / 27.9	16 / 30.8	9 / 38.2	7 / 42.1	16 / 39.9
	N2	-	16 / 40.9	16 / 40.9	-	16 / 45.1	16 / 45.1
	N2a	6 / 27.9	-	6 / 27.9	6 / 30.4	-	6 / 30.4
	N2b	16 / 28.5	-	16 / 28.5	16 / 33.3	-	16 / 33.3
	N2c	8 / 24.3	-	8 / 24.3	8 / 25.6	-	8 / 25.6
	N3a	-	-	-	-	-	-
	N3b	12 / 15.0	-	12 / 15.0	12 / 18.7	-	12 / 18.7
	p-value	0.344			0.002		
Distant metastasis (M)	M0	51 / 31.2	22 / 39.1	73 / 33.6	51 / 35.3	22 / 46.8	73 / 38.8
	M1	12 / 22.3	3 / 25.3	15 / 22.9	12 / 26.5	3 / 26.3	15 / 26.5
	p-value	0.687			0.069		
Clinical Stage (AJCC 8th edition)	Stage 0	1 / 32.0	-	1 / 32.0	1 / 33.0	-	1 / 33.0
	Stage I	2 / 65.3	1 / 12.0	3 / 47.5	2 / 75.0	1 / 22.5	3 / 57.5
	Stage II	3 / 65.0	8 / 37.9	11 / 45.3	3 / 66.3	8 / 50.1	11 / 54.5
	Stage III	8 / 35.8	14 / 41.8	22 / 39.6	8 / 42.2	14 / 46.4	22 / 44.8

	Stage IV	-	2 / 18.0	2 / 18.0	-	2 / 18.0	2 / 18.0
	Stage IVA	29 / 30.4	-	29 / 30.4	29 / 33.8	-	29 / 33.8
	Stage IVB	8 / 8.4	-	8 / 8.4	8 / 12.4	-	8 / 12.4
	Stage IVC	12 / 22.3	-	12 / 22.3	12 / 26.5	-	12 / 26.5
	p-value	0.553			p < 0.001		
Local recurrence	Yes	13 / 16.5	5 / 31.9	18 / 20.8	13 / 30.5	5 / 59.5	18 / 38.6
	No	50 / 32.9	20 / 38.8	70 / 34.6	50 / 34.4	20 / 40.5	70 / 36.2
Second primary cancers	Synchronous	7 / 12.8	2 / 24.5	9 / 15.4	7 / 18.2	2 / 24.5	9 / 19.6
	Metachronous	2 / 48.5	-	2 / 48.5	2 / 57.0	-	2 / 57.0
	p-value	0.478			0.203		
Treatment modality	Surgery	4 / 38.3	1 / 2.0	5 / 31.0	4 / 39.0	1 / 2.5	5 /
	Radiotherapy (RT)	6 / 12.7	-	6 / 12.7	6 / 17.5	-	6 /
	Concurrent Chemoradiotherapy (CRT)	27 / 20.0	13 / 37.7	40 / 25.7	27 / 22.4	13 / 38.9	40 /
	Immunotherapy	1 / 12.5	-	1 / 12.5	1 / 12.5	-	1 / 12.5
	Surgery + Adjuvant RT	5 / 51.4	2 / 50.8	7 / 51.2	5 / 54.3	2 / 53.3	7 / 54.0
	Surgery + Adjuvant CRT	11 / 51.1	6 / 31.0	17 / 44.0	11 / 57.0	6 / 51.6	17 / 55.1
	Surgery + Adjuvant CRT + Immunotherapy	2 / 16.3	-	2 / 16.3	2 / 31.5	-	2 / 31.5
	Concurrent CRT + Immunotherapy	2 / 6.5	1 / 100.0	3 / 37.7	2 / 20.0	1 / 120.0	3 / 53.3
	Neoadjuvant Chemotherapy + Concurrent CRT	2 / 80.3	2 / 28.5	4 / 54.4	2 / 83.3	2 / 31.5	4 / 57.4
	Neoadjuvant Chemotherapy + Concurrent CRT + Immunotherapy	3 / 18.3	-	3 / 18.3	3 / 23.7	-	3 / 23.7
	p-value	p < 0.001			0.011		
Lymph node dissection	Yes	17 / 45.6	8 / 27.8	25 / 39.9	17 / 51.6	8 / 43.5	25 / 49.0
	No	46 / 23.6	17 / 42.0	63 / 28.6	46 / 27.0	17 / 44.7	63 / 31.8
	p-value	0.094			0.005		

Όσον αφορά την εντόπιση του όγκου, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη DFS ή την OS μεταξύ των ομάδων HPV. Ωστόσο, οι HPV(+) ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους στις παρίσθμιες αμυγδαλές και τη βάση της γλώσσας εμφάνιζαν σταθερά καλύτερη DFS και OS σε σύγκριση με τους αντίστοιχους HPV(-). Παρομοίως, η κατανομή του T-σταδίου και τα σχετικά αποτελέσματα επιβίωσης δεν διέφεραν σημαντικά, αν και οι HPV(+) ασθενείς αντιπροσωπεύονταν συχνότερα σε όγκους T3 (n=15) με καλύτερη επιβίωση.

Σχετικά με τη συμμετοχή των περιοχικών λεμφαδένων, η OS διέφερε σημαντικά (p=0.002) μεταξύ HPV(+) και HPV(-) ασθενών. Αξιοσημείωτο είναι ότι και οι 16 ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως N2 (χωρίς υποκατηγοριοποίηση) ήταν HPV(+) και εμφάνισαν καλή DFS (40.9 μήνες) και OS (45.1 μήνες), ενώ οι ομάδες N2a, N2b και N2c ήταν αποκλειστικά HPV(-).

Η απομακρυσμένη μετάσταση (M-στάδιο) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι HPV(+) ασθενείς χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (M0) είχαν σημαντικά καλύτερη OS (46.8 μήνες) σε σύγκριση με τους HPV(-) M0 ασθενείς (35.3 μήνες).

Η κλινική σταδιοποίηση (AJCC 8η έκδοση) έδειξε μια εξαιρετικά σημαντική διαφορά στην OS ($p<0.001$). Οι HPV(+) ασθενείς στο Κλινικό Στάδιο III είχαν γενικά ανώτερη OS σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτό αντιστράφηκε στους ασθενείς σταδίου II. Είναι σημαντικό ότι Σταδίου IVA ήταν 29 ασθενείς HPV(-).

Η τοπική υποτροπή δεν έδειξε σημαντικές συσχετίσεις ούτε με τη DFS ούτε με την OS. Οι HPV(+) ασθενείς που εμφάνισαν τοπική υποτροπή είχαν σαφώς καλύτερη OS (59.5 μήνες) από τους HPV(-) ασθενείς με υποτροπή (30.5 μήνες). Η παρουσία δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων, είτε σύγχρονων είτε μεταγενέστερων, δεν έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με την επιβίωση.

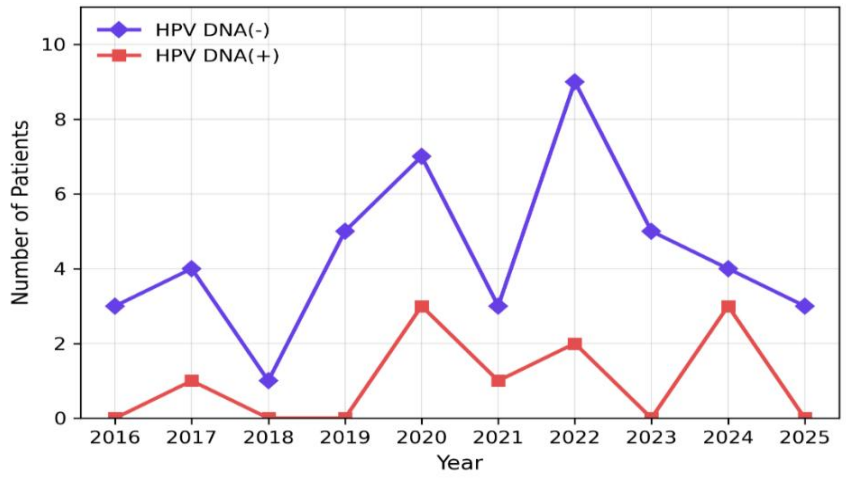
Η μέθοδος θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά με την έκβαση της νόσου (DFS $p<0.001$, OS $p=0.011$). Οι HPV(+) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σύγχρονη CHRT παρουσίασαν ουσιαστικά καλύτερη DFS (37.7 μήνες έναντι 20.0 μηνών) και OS (38.9 μήνες έναντι 22.4 μηνών) σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς που έλαβαν την ίδια θεραπεία.

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός συσχετίστηκε σημαντικά με τη συνολική επιβίωση (OS, $p=0.005$) αλλά όχι με την DFS. Μεταξύ των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό, τα HPV(+) άτομα εμφάνισαν σημαντικά καλύτερη DFS (42.0 μήνες έναντι 23.6 μηνών) και OS (44.7 μήνες έναντι 27.0 μηνών) σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς. Αντίθετα, μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν σε καθαρισμό, οι HPV(-) ασθενείς είχαν καλύτερη DFS (45.6 μήνες έναντι 27.8 μηνών για τους HPV-θετικούς), ενώ η OS παρέμενε ελαφρώς υψηλότερη για τους HPV(-) ασθενείς.

Συνοπτικά, ο Πίνακας 30 καταδεικνύει ότι οι ασθενείς με HPV(+) OPSCC παρουσιάζουν γενικά καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης, ιδιαίτερα απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν σε CHRT ή δεν υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Παρόλο που πολλοί κλινικοπαθολογικοί παράγοντες δεν έφτασαν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των ομάδων HPV, τα αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα επιβίωσης επιμένουν για τους HPV(+) ασθενείς σε βασικές προγνωστικές υποομάδες.

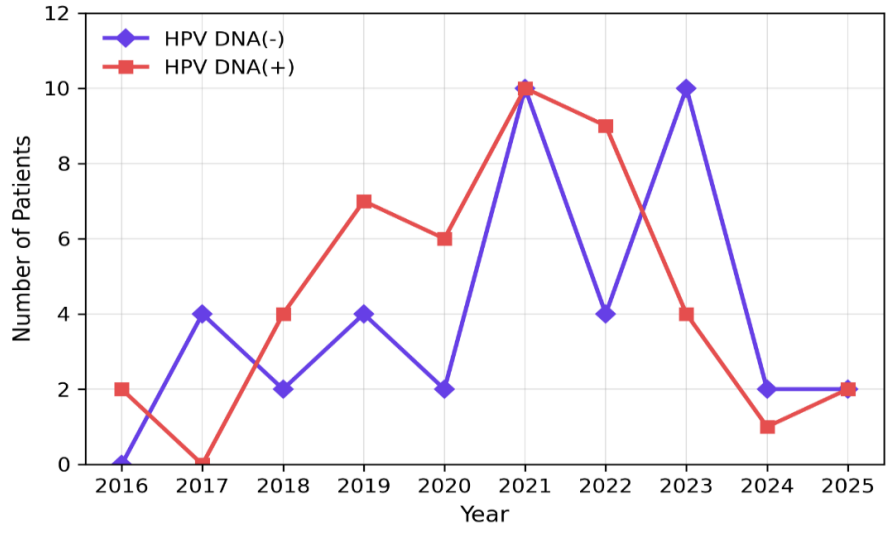
Κατά την εξέταση των χρονικών τάσεων της επίπτωσης, τα περιστατικά OSCC κυριαρχούνταν σταθερά από HPV(-) όγκους καθ' όλη τη διάρκεια της δεκαετίας 2016–2025 (Σχήμα 12).

Σχήμα 12. Επίπτωση HPV DNA (+) OSCC κατά τα έτη 2016-2025.



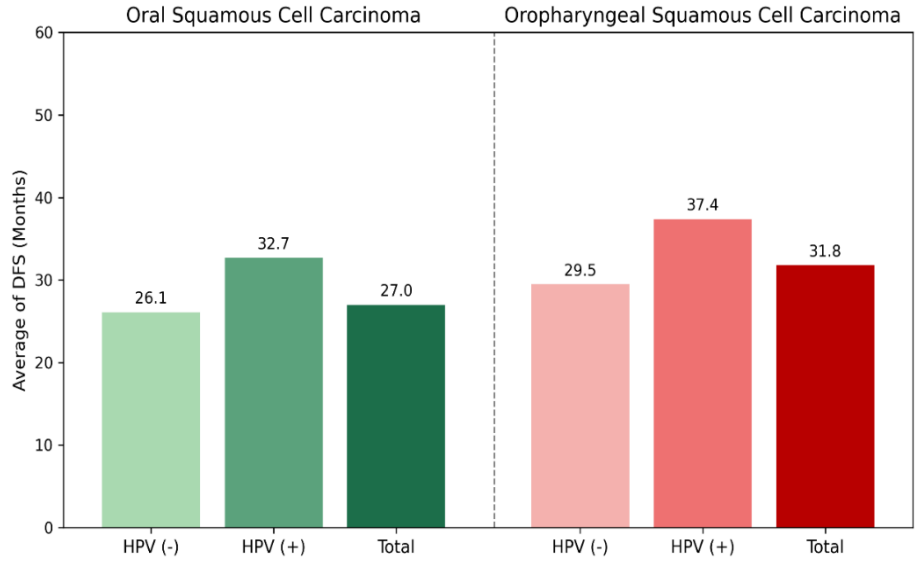
Αντιθέτως, ο OPSCC παρουσίασε μια πιο δυναμική κατανομή (Σχήμα 13). Ο αριθμός των περιστατικών OPSCC, τόσο των αρνητικών όσο και των θετικών στο DNA του ιού HPV, παρουσίασε διακυμάνσεις από έτος σε έτος με υψηλότερη επίπτωση αυτών το 2021, καθώς και το 2023. Σε αντίθεση με τον OSCC, καμία μεμονωμένη ομάδα κατάστασης HPV δεν κυριάρχησε καθ' όλη τη διάρκεια της δεκαετίας, υποδεικνύοντας χρονική και αιτιολογική μεταβλητότητα στην επίπτωση του OPSCC στον πληθυσμό των ασθενών.

Σχήμα 13. Επίπτωση HPV DNA (+) OPSCC κατά τα έτη 2016-2025.



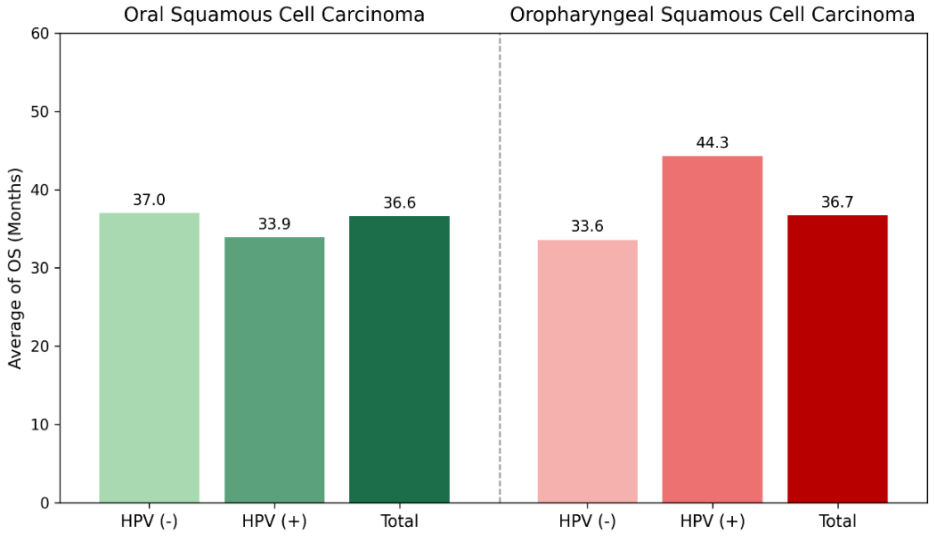
Οι αναλύσεις επιβίωσης υποστήριξαν περαιτέρω αυτές τις παρατηρήσεις. Και στις δύο θέσεις όγκων, οι ασθενείς με HPV(+) νόσο εμφάνισαν μεγαλύτερη DFS σε σύγκριση με τους HPV(-) ομολόγους τους. Στο OSCC, οι HPV(+) ασθενείς είχαν μέση DFS 32.7 μήνες έναντι 26.1 μηνών στις HPV(-) περιπτώσεις, ενώ στο OPSCC οι αντίστοιχες τιμές ήταν 37.4 και 29.5 μήνες, αντίστοιχα (Σχήμα 14). Αυτές οι τάσεις υπογραμμίζουν ένα γενικό όφελος επιβίωσης που σχετίζεται με τη θετικότητα στον ιό HPV, το οποίο είναι ιδιαίτερα έντονο στη νόσο του στοματοφάρυγγα.

Σχήμα 14. Μέσος όρος της DFS για συνολικές, HPV(+) και HPV(-) διαγνώσεις OSCC και OPSCC.



Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης αποκάλυψε μια επίδραση του HPV ανάλογα με την ανατομική εντόπιση. Στο OSCC, οι HPV(-) ασθενείς έζησαν κατά μέσο όρο περισσότερο (37.0 μήνες έναντι 33.9 μηνών για τους HPV-θετικούς), υπογραμμίζοντας την κυριαρχία των παραδοσιακών κλινικοπαθολογικών παραγόντων στην πρόγνωση του καρκίνου του στόματος. Αντίθετα, στο OPSCC, η θετικότητα στον HPV προσέφερε σημαντικό πλεονέκτημα, με μέση OS 44.3 μήνες σε σύγκριση με 33.6 μήνες στους HPV(-) ασθενείς (Σχήμα 15). Συνολικά, τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την αποκλίνουσα προγνωστική σημασία της λοίμωξης από HPV σε διαφορετικές θέσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, ενισχύοντας τον ρόλο του ως ευνοϊκού βιοδείκτη στο OPSCC αλλά όχι στο OSCC.

Σχήμα 15. Μέσος όρος της OS για συνολικές, HPV(+) και HPV(-) διαγνώσεις OSCC και OPSCC.



Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την προγνωστική επίδραση δημογραφικών, συμπεριφορικών και κλινικοπαθολογικών μεταβλητών, καθώς και της κατάστασης του HPV, σε ασθενείς με OSCC και OPSCC, χρησιμοποιώντας σύγχρονες μεθόδους ανάλυσης επιβίωσης. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν και επεκτείνουν προηγούμενα διεθνή ευρήματα, αναδεικνύοντας τόσο την ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά αυτών των καρκινικών οντοτήτων όσο και την πολυπαραγοντική φύση της πρόγνωσής τους.

Σε ασθενείς με OSCC, η κατάσταση του HPV δεν συσχετίστηκε σημαντικά με βελτιωμένη πρόγνωση ούτε για την DFS ούτε για τη OS, γεγονός που ευθυγραμμίζεται με προγενέστερες μελέτες που υποδηλώνουν περιορισμένη προγνωστική αξία του HPV στον καρκίνο του στόματος (637,708). Πρόσφατες μελέτες μεγάλης κλίμακας και συγκεντρωτικές αναλύσεις αναφέρουν σταθερά ότι η παρουσία HR HPV σε όγκους της στοματικής κοιλότητας δεν προσφέρει το ίδιο όφελος επιβίωσης που παρατηρείται στις στοματοφαρυγγικές θέσεις (702). Αυτή η απόκλιση υπογραμμίζει τη σημασία της ανάλυσης ανά συγκεκριμένη ανατομική θέση κατά την αξιολόγηση των προγνωστικών επιπτώσεων της λοίμωξης από HPV στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου (700).

Αντιθέτως, η πρωτοπαθής εντόπιση του όγκου, η κατάσταση των περιφερειακών λεμφαδένων, το συνολικό κλινικό στάδιο και η θεραπευτική προσέγγιση αναδείχθηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης, σε συμφωνία με αναλύσεις μεγάλης κλίμακας που τονίζουν την κυριαρχία της βιολογίας του όγκου και της στρατηγικής διαχείρισης έναντι της ιογενούς αιτιολογίας στο OSCC (694). Η ανάλυση υποομάδων δεν

κατέδειξε σημαντικές επιδράσεις για δημογραφικές παραμέτρους όπως η ηλικία και το φύλο, ενισχύοντας περαιτέρω την άποψη ότι η πρόγνωση του OSCC καθορίζεται κυρίως από παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο και τη θεραπεία, παρά από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς ή την κατάσταση του ιού HPV. Τα διαγράμματα της μέσης DFS και της OS ανάλογα με την κατάσταση του HPV στο OSCC επιβεβαίωσαν οριακά μεγαλύτερη επιβίωση στις HPV(+) περιπτώσεις, αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Αξιοσημείωτο και σε συμφωνία με τα δεδομένα που συντέθηκαν σε πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις είναι ότι, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο και οι συνήθειες του τρόπου ζωής δεν επηρέασαν ανεξάρτητα την επιβίωση όταν ελέγχθηκαν ως προς το στάδιο του όγκου και τη θεραπεία.

Αντιθέτως, το OPSCC παρουσιάζει ένα σαφώς διαφορετικό παράδειγμα, όπου η θετικότητα στον HPV ξεχωρίζει ως ο μοναδικός ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας. Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν ότι οι HPV(+) ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικά βελτιωμένη συνολική επιβίωση, ένα εύρημα που είναι ισχυρό σε πρόσφατες μελέτες βασισμένες στον πληθυσμό, μετα-αναλύσεις και κλινικές δοκιμές (114,320,646,703). Στη μελέτη μας, αυτό το όφελος παρέμεινε ακόμη και όταν συνυπολογίστηκαν η ηλικία, η κατάσταση των λεμφαδένων, το κλινικό στάδιο και το είδος της θεραπείας (Πίνακες 29-30), αντανακλώντας την ευνοϊκή βιολογία της καρκινογένεσης που προκαλείται από τον HPV. Το όφελος επιβίωσης ήταν ιδιαίτερα έντονο μεταξύ των νεότερων ασθενών (<65 ετών), εκείνων με προχωρημένη λεμφαδενική νόσο και ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη CHRT. Τέτοια πρότυπα εναρμονίζονται με εκείνα που αναφέρθηκαν από τους Psychogios et al. (357), οι οποίοι τόνισαν την αξιοσημείωτη βελτίωση της επιβίωσης και τα χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής μεταξύ των HPV-θετικών ασθενών με καρκίνωμα των αμυγδαλών. Αυτό το έντονο πλεονέκτημα επιβίωσης που παρατηρείται στο HPV(+) OPSCC αποδίδεται κυρίως στο διακριτό μοριακό προφίλ αυτών των όγκων, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένη ακτινοευαισθησία και χημειοευαισθησία, οδηγώντας σε ανώτερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τους αντίστοιχους HPV(-) όγκους (333). Ωστόσο, το προγνωστικό πλεονέκτημα του HPV(+) OPSCC εξασθενεί σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, υποδηλώνοντας μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ της ιογενούς αιτιολογίας και των παραγόντων του ξενιστή (342). Η παρατήρηση αυτή ευθυγραμμίζεται με ευρήματα που δείχνουν ότι τα ηλικιωμένα άτομα με HPV(+) OPSCC δεν παρουσιάζουν σταθερά το ίδιο όφελος επιβίωσης με τους νεότερους ασθενείς, υποδηλώνοντας μια ηλικιακά εξαρτώμενη τροποποίηση της ιογενούς ογκογένεσης ή της ανταπόκρισης στη θεραπεία (342,704). Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι, ενώ η

HPV(+) κατάσταση του όγκου σχετίζεται με συνολική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 65%, το όφελος αυτό εξασθενεί σημαντικά σε ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω σε σύγκριση με νεότερες ηλικιακές ομάδες (342).

Τα αποτελέσματα της ελληνικής μελέτης ORPHEAS (353), η οποία προσδιόρισε ένα αποδιδόμενο κλάσμα σχεδόν 30% για τα σχετιζόμενα με τον HPV OPSCC στην Ελλάδα, παραλληλίζονται με τα δικά μας ευρήματα και ενισχύουν τη σημασία της ιογενούς αιτιοπαθογένειας στο τρέχον επιδημιολογικό τοπίο. Επιπλέον, τα Σχήματα 12–15 υποστηρίζουν τη συνεχιζόμενη τάση αύξησης του σχετιζόμενου με τον HPV OPSCC, όπως έχει σημειωθεί σε πρόσφατες μελέτες επιτήρησης σε όλη την Ευρώπη (705) και τις Ηνωμένες Πολιτείες (107). Αυτή η επιδημιολογική μετατόπιση, όπου τα HPV(+) OPSCC γίνονται ολοένα και πιο διαδεδομένα, καθιστά αναγκαία την επικαιροποίηση των κλινικών οδηγιών για τη σταδιοποίηση και τη διαχείριση (706).

Σημαντικό είναι ότι η πρόσφατη έρευνα αποσαφηνίζει το ανοσολογικό και μοριακό υπόβαθρο των διαφορών που παρατηρούνται μεταξύ HPV(+) και HPV(-) όγκων. Το ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον του HPV(+) OPSCC χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη ανοσολογική διήθηση και λιγότερο έντονη ανοσοκαταστολή σε σύγκριση με τους HPV(-) όγκους ή τους αντίστοιχους της στοματικής κοιλότητας (100,206). Αυτά τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά θεωρείται ότι συμβάλλουν σε βελτιωμένες ανταποκρίσεις στην RT και την ανοσοθεραπεία, υποδηλώνοντας ότι η κατάσταση του HPV μπορεί να χρησιμεύσει όχι μόνο ως προγνωστικός βιοδείκτης αλλά και ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης σε συγκεκριμένες θεραπείες — μια παρατήρηση που υποστηρίζεται από πρόσφατες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που διερευνούν τους αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (705,707).

Πέρα από τα στατιστικά στοιχεία επιβίωσης, τα διακριτά μοριακά χαρακτηριστικά των HPV(+) όγκων, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων PIK3CA, της έκτροπης έκφρασης της πρωτεΐνης p16 και των μοναδικών προτύπων μεθυλίωσης, έχουν οδηγήσει σε εκκλήσεις για αλγορίθμους διαστρωμάτωσης κινδύνου και διαχείρισης προσαρμοσμένους στον ιό και την ανατομική εντόπιση (206,709). Τα ευρήματά μας τονίζουν περαιτέρω την ανάγκη για συνεχή μοριακή ανάλυση καθώς η σχετική επιβάρυνση του σχετιζόμενου με τον HPV OPSCC συνεχίζει να αυξάνεται σε νεότερους, μη καπνιστές ασθενείς. Επιπλέον, ο αυξανόμενος επιπολασμός των HPV(+) στοματοφαρυγγικών καρκίνων σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες —κάτι που κάποτε θεωρούνταν νόσος των νεότερων ατόμων (70, 342)— περιπλέκει περαιτέρω τις

στρατηγικές θεραπείας, καθώς το προγνωστικό πλεονέκτημα της θετικότητας στον HPV φθίνει με την ηλικία, καθιστώντας αναγκαίες τις εξατομικευμένες προσεγγίσεις για αυτόν τον διευρυνόμενο πληθυσμό ασθενών.

Παρ' όλα αυτά, παραμένουν αρκετοί περιορισμοί, συμπεριλαμβανομένης της αναδρομικής φύσης αυτής της ανάλυσης, της πιθανότητας εσφαλμένης ταξινόμησης ή υποανίχνευσης του HPV status, καθώς και των μεταβαλλόμενων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων με την πάροδο του χρόνου. Η ετερογένεια του πληθυσμού με HNC ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, την εθνικότητα και την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου επιβάλλει επίσης προσοχή στη γενίκευση αυτών των αποτελεσμάτων. Ακόμα κι έτσι, τα ευρήματά μας ενισχύουν μια αυξανόμενη συναίνεση: το μοριακό και ανοσολογικό προφίλ, και ιδιαίτερα η κατάσταση του HPV, είναι καθοριστικής σημασίας για την καθοδήγηση της πρόγνωσης και την εξατομίκευση της θεραπείας στον OPSCC, ενώ στον OSCC εξακολουθούν να κυριαρχούν οι παραδοσιακοί κλινικοπαθολογικοί παράγοντες.

12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αναγνώριση του αιτιολογικού ρόλου του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) στην παθογένεση του καρκίνου σε διάφορες ανατομικές περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου αποτελεί επίκεντρο έντονου επιστημονικού ενδιαφέροντος, συζήτησης και έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση του αποδοτέου κλάσματος του σχετιζόμενου με τον ιό HPV καρκίνου στοματοφάρυγγα και στοματικής κοιλότητας, σε ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας, που προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή Ωτορινολαρυγγολογική και Γναθοχειρουργική Κλινική των Ιωαννίνων.

- 171 ασθενείς με ύποπτες για κακοήθεια αλλοιώσεις του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας συμπεριελήφθησαν σ τη μελέτη μας: 149 (87.1%) διαγνώστηκαν με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Μόνο 145 ασθενείς συμπλήρωναν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Η πλειοψηφία των ασθενών διεγνώσθη με OPSCC (60.7%, 88/145) και 57 (39.3%) ασθενείς με OSCC.
- 117 άνδρες (80.7%) και 28 γυναίκες (19.3%)
- Μεταξύ 25 και 95 ετών, μέση ηλικία 65.3 και τυπική απόκλιση 11.2 έτη.
- Η πλειοψηφία συνταξιούχοι (30.3%) ή ελεύθεροι επαγγελματίες (16.6%).
- Οι περισσότεροι ασθενείς (83.5%) ανέφεραν χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο (≤12 έτη).
- Συχνότερες συννοσηρότητες: η αρτηριακή υπέρταση (43.4%), η υπερχοληστερολαιμία (21.4%), ο σακχαρώδης διαβήτης (19.3%).
- Με βάση τις διαβαθμίσεις του BMI, οι περισσότεροι ασθενείς με OSCC και OPSCC ανήκουν στις ομάδες με φυσιολογικό βάρος (57.9% και 45.5% αντίστοιχα) και υπέρβαρων (29.8% και 42% αντίστοιχα).
- OSCC: HPV DNA(+) σε ποσοστό 17.5% (ο καπνός και το αλκοόλ, αποτελούν τους κύριους παραδοσιακούς καρκινογόνους παράγοντες των OSCCs).
- OSCC: υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 σε ποσοστό 17.5% (υψηλή συμφωνία μεταξύ HPV DNA(+) και της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16).
- OPSCC: HPV DNA(+) σε ποσοστό 51.1% (υψηλότερα από το OSCC και σε συμφωνία με τις παγκόσμιες τάσεις που υποδεικνύουν τον HPV ως κυρίαρχο παράγοντα της στοματοφαρυγγικής καρκινογένεσης).
- OPSCC: υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 σε ποσοστό 28.4% (η συχνότητα συνύπαρξης, p16(+)/HPV(+) ταυτόσημη με εκείνη της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p16: ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών και αξιοπιστία της πρωτεΐνης p16 ως ενδεικτικό δείκτη για τον μεταγραφικά ενεργό HPV στο στοματοφάρυγγα).

- Οι OPSCCs εμφάνισαν ένα πιο ετερογενές προφίλ του HPV Status
- Σημαντικό ποσοστό p16(-) αλλά HPV(+) OPSCC (22.7%): η HPV DNA(+) από μόνη της μπορεί να μην μεταφράζεται ομοιόμορφα σε ευνοϊκή πρόγνωση, υπογραμμίζοντας τη σημασία του ελέγχου με διπλό δείκτη.
- Χρήση Μικροσυστοιχιών Clinical Array Technology (CLART® HPV3) που καλύπτουν 49 γονότυπους HPV σε μία μόνο δοκιμασία βελτιώνοντας την ανίχνευση περισσότερων non-16 υψηλού κινδύνου (HR) λοιμώξεων.
- OSCC HPV(+): non-16 HR υπότυποι και όχι υπότυποι χαμηλού κινδύνου: γονοτυπικό προφίλ που διαφέρει από το OPSCC όπου ο HPV16 κυριάρχησε ως μεμονωμένος υπότυπος (20%), καθώς και από αναφορές σε δυτικούς πληθυσμούς.
- OPSCC HPV(+): υψηλού και χαμηλού κινδύνου υπότυποι, με τις HR λοιμώξεις να κυριαρχούν, 77.8% των HPV(+) και 43.2% όλων των OPSCCs.
- OPSCC HPV(+): HPV16 ο συχνότερος HR γονότυπος
- Συνύπαρξη ≥2 υπότυπων HPV σε 11.4% όλων των OPSCCs.
- Χρονικές διακυμάνσεις του ετήσιου αριθμού περιστατικών OSCC και OPSCC στο διάστημα 2016-2025: στοιχεία για επιδημιολογικές μεταβολές που συνάδουν με την ευρύτερη επιδημιολογική στροφή προς τον HPV-σχετιζόμενο OPSCC, αλλά υποδηλώνουν επίσης τοπικές διακυμάνσεις που επηρεάζονται από τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού, τις διαγνωστικές πρακτικές και, πιθανώς, την ελλιπή διείσδυση των προγραμμάτων εμβολιασμού κατά του HPV.
- Κοινά χαρακτηριστικά και στις δύο ομάδες (OSCC και OPSCC): κακή στοματική υγιεινή, κατεστραμμένα αιχμηρά δόντια ως παράγοντες χρόνιου ερεθισμού, έλλειψη σιδήρου ως η συχνότερη διατροφική ανεπάρκεια, λευκοπλακία η πιο κοινή προκαρκινική βλάβη, χαμηλά ποσοστά συνυπάρχουσας ανοσοκαταστολής ή θετικού οικογενειακού ιστορικού κακοήθειας.
- OSCC: οι περισσότεροι ασθενείς (31/57, 54.4%) καπνιστές και καταναλωτές αλκοόλ
- OSCC: 31/57 ασθενείς (54.4%) με ιστορικό στοματικής-γεννητικής επαφής και 36/57 (63.2%) με ≥4 ερωτικούς συντρόφους
- OSCC: οι πιο συχνά προσβεβλημένες θέσεις στοματική γλώσσα (28.1%), έδαφος στόματος και παρειακός βλεννογόνος σε ίδιο ποσοστό (19.3%), χείλη (15.8%).
- OSCC: DFS και OS 27.0 και 36.6 μήνες, αντίστοιχα.
- OPSCC: Η πιο συχνή συνδυαστική συμπεριφορά κάπνισμα και ποτό (60/88, 68.2%).
- OPSCC: 68/88 ασθενείς (77.3%) με ιστορικό στοματογεννητικής επαφής και 77/88 (87.5%) με ≥4 σεξουαλικούς συντρόφους.

- OPSCC: οι πιο συχνά προσβεβλημένες θέσεις η βάση της γλώσσας (39/88, 44.3%) και οι αμυγδαλές (33/88, 37.5%).
- OPSCC: αρκετές μεταβλητές σχετιζόμενες με το στάδιο διέφεραν ανάλογα με το status HPV. Τα HPV(-) παρουσίασαν σημαντικά πιο προχωρημένα στάδια T και N (και τα δύο $p<0.001$). Αυτές οι διαφορές μεταφράστηκαν σε υψηλότερο κλινικό στάδιο για τα HPV(-) και χαμηλότερο για τα HPV(+) που παρουσιάζονταν συχνότερα ως στάδιο II–III ($p<0.001$). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το σχετιζόμενο με τον HPV OPSCC τείνει να παρουσιάζεται με χαμηλότερο στάδιο όγκου αλλά και λεμφαδένων, γεγονός που συνάδει με την ιδιαίτερη κλινική συμπεριφορά του.
- Ανίχνευση πολλαπλών πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε ορισμένους από τους ασθενείς μας (18/145, 12.4%), ιδιαίτερα σε OPSCC (12/88, 13.6%).
- Οι πιο συχνές εντοπίσεις δεύτερων πρωτοπαθών όγκων: η περιοχή Κεφαλής και Τραχήλου, πνεύμονες.
- 11 μήνες μετά την εμφάνιση του OSCC ή OPSCC ο μέσος χρόνος εμφάνισης στους μετασύγχρονους όγκους.
- 57 ασθενείς διαγνωσμένοι με OSCC: 49 (86%) HPV(-) και 8 (14%) HPV(+).
- OSCC: η μέση DFS συνολικά 27.0 μήνες, 26.1 μήνες για τους HPV(-) και 32.7 μήνες για τους HPV(+) ασθενείς.
- OSCC: η μέση OS 36.6 μήνες, με τους HPV(-) και HPV(+) ασθενείς να εμφανίζουν παρόμοια διάρκεια επιβίωσης (37.0 μήνες και 33.9 μήνες, αντίστοιχα).
- OSCC: αν και τα HPV(+) άτομα εμφάνιζαν συχνά αριθμητικά υψηλότερη DFS ή OS σε ορισμένες δημογραφικές ή συμπεριφορικές υποομάδες, το status HPV δεν συσχετίστηκε με σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα επιβίωσης σε καμία από τις μεταβλητές που αναλύθηκαν (θέση όγκου, απομακρυσμένες μεταστάσεις, δεύτεροι πρωτοπαθείς καρκίνοι, λεμφαδενικός καθαρισμός).
- OSCC: βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με το status HPV για αρκετούς κλινικοπαθολογικούς παράγοντες. Το στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου (T-stage) έδειξε σημαντική επίδραση στην OS ($p=0.009$), αν και όχι στην DFS.
- 88 ασθενείς διαγνωσμένους με OPSCC: 63 (71.6%) HPV(-) και 25 (28.4%) HPV(+).
- OPSCC: η μέση DFS συνολικά 31.8 μήνες, η μέση OS συνολικά 36.7 μήνες
- OPSCC: οι HPV(+) ασθενείς εμφάνιζαν σταθερά πιο ευνοϊκά αποτελέσματα, με μέση DFS 37.4 μήνες και OS 44.3 μήνες, σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς, οι οποίοι είχαν DFS 29.5 μήνες και OS 33.6 μήνες.
- OPSCC: η OS σχετιζόταν σημαντικά με την ηλικιακή ομάδα ($p = 0.015$), ενώ η DFS

δεν διέφερε σημαντικά.

- OPSCC: ανά φύλο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση. Ωστόσο, μεταξύ των γυναικών, οι HPV(+) παρουσίασαν αισθητά υψηλότερη επιβίωση σε σύγκριση με τις HPV(-) γυναίκες.
- OPSCC: με βάση την κατηγορία BMI, τα αποτελέσματα επιβίωσης δεν διέφεραν σημαντικά, ενώ δεν υπήρχαν HPV(+) ασθενείς στην κατηγορία των παχύσαρκων.
- OPSCC: Όσον αφορά την κατάσταση καπνίσματος και τα pack-years, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην DFS ή την OS. Παρόλα αυτά, οι πρώην καπνιστές που ήταν HPV(+) είχαν υψηλότερη OS (45.9 μήνες) από τους HPV(-) ομολόγους τους (35.7 μήνες).
- OPSCC: Η κατανάλωση αλκοόλ δεν σχετίστηκε σημαντικά με την επιβίωση· η κατάσταση κατανάλωσης ούτε η ποσότητα έφτασαν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.
- OPSCC: HPV(+) ασθενείς με ≥4 ερωτικούς συντρόφους ή που ανέφεραν στοματική-γεννητική επαφή είχαν υψηλότερη DFS και OS σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς των ίδιων κατηγοριών.
- OPSCC: συνοψίζοντας, παρά τις επιμέρους υποομάδες όπου οι HPV(+) ασθενείς εμφάνισαν αριθμητικά καλύτερα αποτελέσματα, μόνο η συνολική επιβίωση στρωματοποιημένη ανά ηλικία έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν το status HPV ως ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα για τη συνολική επιβίωση στο OPSCC, ενώ άλλα δημογραφικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά, παρόλο που μερικές φορές σχετίζονταν με καλύτερα αποτελέσματα μεταξύ των HPV(+) ασθενών, δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές.
- OPSCC: ανώτερη μέση DFS (37.4 έναντι 29.5 μήνες) και OS (44.3 έναντι 33.6 μήνες) για τα HPV(+) περιστατικά.
- οι HPV(+) ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους στις παρίσθμιες αμυγδαλές και βάση γλώσσας εμφάνιζαν καλύτερη DFS και OS σε σύγκριση με τους αντίστοιχους HPV(-).
- Σχετικά με τη συμμετοχή των περιοχικών λεμφαδένων, η OS διέφερε σημαντικά ($p=0.002$) μεταξύ HPV(+) και HPV(-) OPSCC ασθενών. Αξιοσημείωτο είναι ότι και οι 16 ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως N2 ήταν HPV(+) και εμφάνισαν καλή DFS (40.9 μήνες) και OS (45.1 μήνες).
- Οι HPV(+) OPSCC ασθενείς χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (M0) είχαν σημαντικά καλύτερη OS (46.8 μήνες) σε σύγκριση με τους HPV(-) M0 ασθενείς (35.3 μήνες).
- Η κλινική σταδιοποίηση των OPSCCs έδειξε σημαντική διαφορά στην OS ($p<0.001$).

Οι HPV(+) ασθενείς στο Κλινικό Στάδιο III είχαν ανώτερη OS σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς. Αυτό όμως αντιστράφηκε στους ασθενείς σταδίου II.

- Οι HPV(+) ασθενείς που εμφάνισαν τοπική υποτροπή είχαν σαφώς καλύτερη OS (59.5 μήνες) από τους HPV(-) ασθενείς με υποτροπή (30.5 μήνες).
- Η παρουσία δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων, είτε σύγχρονων είτε μεταγενέστερων, δεν έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με την επιβίωση.
- Η μέθοδος θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά με την έκβαση της νόσου (DFS $p<0.001$, OS $p=0.011$). Οι HPV(+) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CHRT παρουσίασαν ουσιαστικά καλύτερη DFS (37.7 μήνες έναντι 20.0 μηνών) και OS (38.9 μήνες έναντι 22.4 μηνών) σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς που έλαβαν την ίδια θεραπεία.
- Ο λεμφαδενικός καθαρισμός συσχετίστηκε σημαντικά με τη συνολική επιβίωση (OS, $p=0.005$) αλλά όχι με την DFS. Μεταξύ των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό, τα HPV(+) άτομα εμφάνισαν σημαντικά καλύτερη DFS (42.0 μήνες έναντι 23.6 μηνών) και OS (44.7 μήνες έναντι 27.0 μηνών) σε σύγκριση με τους HPV(-) ασθενείς. Αντίθετα, μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν σε καθαρισμό, οι HPV(-) ασθενείς είχαν καλύτερη DFS (45.6 μήνες έναντι 27.8 μηνών για τους HPV-θετικούς), ενώ η OS παρέμενε ελαφρώς υψηλότερη για τους HPV(-) ασθενείς.
- Συνοπτικά, οι ασθενείς με HPV(+) OPSCC παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης, επί απουσίας μακρινών μεταστάσεων, όταν υποβλήθηκαν σε CHRT ή δεν υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό.
- Ποσοστά θανάτου για OSCC και OPSCC είναι 35.15 και 34.1% αντίστοιχα.

Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επικυρώνουν τον πρωταρχικό αιτιολογικό ρόλο του HPV, ιδίως του HPV16, στο OPSCC, ενώ ταυτόχρονα αναδεικνύουν τη δευτερεύουσα συμβολή του στο OSCC, όπου επικρατούν άλλοι τύποι HPV υψηλού κινδύνου εκτός του 16. Οι σαφείς επιδημιολογικές και μοριακές διαφορές μεταξύ αυτών των ανατομικών εντοπίσεων καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για την ανάπτυξη διαγνωστικών, προγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων προσαρμοσμένων σε κάθε συγκεκριμένη περιοχή. Συνεπώς, περαιτέρω, εκτενέστερες, διαχρονικές και ειδικές για τον πληθυσμό μελέτες κρίνονται απαραίτητες για την ακριβέστερη ταξινόμηση του κινδύνου, τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών στρατηγικών και την προσαρμογή των προληπτικών παρεμβάσεων, όπως ο εμβολιασμός κατά του HPV, στο εκάστοτε τοπικό ιογενές περιβάλλον.

Τίτλος μελέτης: Η σημασία της λοίμωξης από τον ιό HPV στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας σε ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

Υπό: Ελένη Β. Λίτσου

13. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Λέξεις – Κλειδιά: Καρκίνος στοματοφάρυγγα, Καρκίνος στοματικής κοιλότητας, HPV λοίμωξη, HPV ανίχνευση και τυποποίηση, Ανοσοϊστοχημεία, Τεχνολογία Μικροσυστοιχιών, Πρόγνωση, Επιβίωση

Το πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας (OSCC) και του στοματοφάρυγγα (OPSCC) αποτελούν βιολογικά και κλινικά διακριτές οντότητες εντός των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου. Η λοίμωξη από υψηλού κινδύνου στελέχη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί έναν εδραιωμένο παράγοντα ανάπτυξης και ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη στο OPSCC, αλλά ο ρόλος του στο OSCC παραμένει λιγότερο σαφής.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός του επιπολασμού της λοίμωξης από τον ιό HPV στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας σε ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας, η εκτίμηση του ρόλου αυτού στην καρκινογένεση αλλά και στην πρόγνωση των παραπάνω καρκίνων. Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρατήρησης κατά κύριο λόγο αλλά και αναδρομική δευτερεύουσα συλλογή δεδομένων ασθενών με OPSCC και OSCC της ΩΡΛ και Γναθοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων το χρονικό διάστημα 24/12/2016 - 7/5/2025. Πέρα από την Ανοσοϊστοχημεία για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16, για τη μοριακή ανίχνευση και τυποποίηση του HPV, χρησιμοποιήθηκε και η τεχνική HPV-DNA Μικροσυστοιχίες στοχεύοντας 49 τύπους HPV σε μία μόνο δοκιμασία.

Από 171 ύποπτα για κακοήθεια περιστατικά, αναλύθηκαν 145 εκ πλακωδών καρκινώματα (88 OPSCC, 57 OSCC). Ο ιός HPV ήταν συχνότερος στο OPSCC σε σύγκριση με το OSCC (51.1% έναντι 17.5%). Στο OSCC, η θετικότητα στο HPV DNA και η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p16 ήταν από 17.5% έκαστοι, με το συνδυασμό p16(+)/HPV(+) στο 14.0%. Όλα τα HPV(+) OSCC έφεραν στελέχη υψηλού κινδύνου (HR) εκτός του τύπου 16. Στο OPSCC κυριάρχησαν οι λοιμώξεις από HR στελέχη, με τον HPV16 να είναι ο συχνότερος μεμονωμένος HR γονότυπος (n=11), ωστόσο το συσσωρευμένο φορτίο των υπόλοιπων HR τύπων (εκτός του 16) ήταν μεγαλύτερο (27

έναντι 11). Όλα τα p16-θετικά OPSCC ήταν θετικά στο HPV DNA (28.4%).

Οι κλινικοπαθολογικές συγκρίσεις δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στο OSCC βάσει του HPV Status (όλα τα $p>0.05$). Στο OPSCC, οι HPV(+) όγκοι παρουσίασαν προχωρημένα στάδια T και N (και τα δύο $p<0.001$, κυρίως T4 και N2) και υψηλότερο κλινικό στάδιο (στάδιο II–III· $p<0.001$), ενώ άλλα χαρακτηριστικά (κατηγορία M, διαφοροποίηση, αγγειακή/περινευρική διήθηση, τοπική υποτροπή) ήταν παρόμοια (όλα τα $p>0.05$).

Τα κύρια τελικά σημεία περιλάμβαναν την επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) και τη συνολική επιβίωση (OS). Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αξιολογήθηκαν μέσω της δοκιμασίας log-rank. Στο OSCC η κατάσταση του ιού HPV δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την DFS ή τη OS. Η πρόγνωση καθορίστηκε πρωτίστως από κλινικοπαθολογικές μεταβλητές, συγκεκριμένα από το στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου, την προσβολή των περιοχικών λεμφαδένων, το κλινικό στάδιο και τη θεραπευτική προσέγγιση (όλα $p < 0.05$ για την OS). Αντίθετα, στο OPSCC, η θετικότητα στον HPV αποτέλεσε ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα βελτιωμένης OS (μέση OS: 44.3 έναντι 33.6 μήνες· $p=0.015$) και παρέμεινε ευεργετική σε υποομάδες που στρωματοποιήθηκαν με βάση την ηλικία, τη λεμφαδενική κατάσταση, το στάδιο και τη θεραπεία. Οι τάσεις της ετήσιας επίπτωσης και της μέσης επιβίωσης αντικατοπτρίζουν αυτά τα ευρήματα, με αυξανόμενα ή σταθερά ποσοστά HPV(+) OPSCC και βελτιωμένα αποτελέσματα για αυτή την ομάδα.

Συμπερασματικά, το OPSCC χαρακτηρίζεται από υψηλή επιβάρυνση HPV, με ένα τοπίο υπότυπων στο οποίο οι HR τύποι non-HPV16 υπερβαίνουν συνολικά τον HPV16, ενώ τα HPV(+) OSCC αφορούν αποκλειστικά non-HPV16 HR τύπους. Η χρήση μιας ολοκληρωμένης μικροσυστοιχίας 49 υποτύπων πιθανότατα ενίσχυσε την ανίχνευση αυτών των λοιμώξεων από τύπους εκτός του HPV16 και υπογραμμίζει την αξία των ευρέων πάνελ τυποποίησης στον επιδημιολογικό χαρακτηρισμό και τις μελλοντικές στρατηγικές πρόληψης. Επιπλέον, η κατάσταση του HPV ασκεί βαθιά θετική επίδραση στην επιβίωση στο OPSCC, αλλά δεν επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση στο OSCC, όπου οι παραδοσιακοί παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο και τη θεραπεία παραμένουν πρωταρχικής σημασίας. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την κρίσιμη σημασία του μοριακού και ανοσολογικού προφίλ για τη στρωματοποίηση κινδύνου και τη διαχείριση, ιδιαίτερα στον στοματοφάρυγγα, και συνηγορούν υπέρ της ευρύτερης συμπερίληψης της κατάστασης του HPV στη σταδιοποίηση και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου.

Study title: The importance of HPV infection in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients in Northwestern Greece.

By: Eleni V. Litsou

14. SUMMARY

Key words: Oropharyngeal cancer, Oral cavity cancer, HPV infection, HPV detection and genotyping, Immunohistochemistry, Microarrays technology, Prognosis, Survival

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) represent biologically and clinically distinct entities within head and neck cancers. High-risk human papillomavirus (HPV) infection is an established driver and favorable prognostic factor in OPSCC, but its role in OSCC remains less clear.

The aim of this study is to determine the prevalence of HPV infection in OPSCC and OSCC in patients from Northwest Greece, and to evaluate its role in carcinogenesis as well as in the prognosis of these cancers. This is primarily a prospective observational study, supplemented by retrospective data collection, involving patients with OPSCC and OSCC from the ENT and Maxillofacial Surgery Clinics of the University General Hospital of Ioannina during the period 24/12/2016 - 17/5/2025. In addition to Immunohistochemistry for p16 overexpression, the HPV-DNA Microarray technique targeting 49 HPV types in a single assay, was utilized for molecular detection and genotyping of HPV.

Of 171 suspected cases, 145 SCCs were analyzed (OPSCC 88; OSCC 57). HPV was more frequent in OPSCC than OSCC (51.1% vs 17.5%). In OSCC, HPV DNA positivity and p16 overexpression were each 17.5%, with p16(+)/HPV(+) in 14.0%; all HPV(+) OSCCs carried non-16 high-risk (HR) types. In OPSCC, HR infections predominated, HPV16 was the most common single HR genotype (n=11), yet the cumulative burden of non-16 HR types was greater (27 vs 11). All p16-positive OPSCCs were HPV DNA(+) (28.4%).

Clinicopathologic comparisons showed no significant OSCC differences by HPV status (all $p>0.05$). In OPSCC, HPV(+) tumors presented with more advanced T and N categories (both $p<0.001$; enrichment of T4 and N2) and higher clinical stage (stage II–III; $p<0.001$), while other features (M category, differentiation, vascular/perineural invasion, local recurrence) were similar (all $p>0.05$).

Key endpoints included disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and between-group differences were evaluated via the log-rank test. In OSCC, HPV status showed no statistically significant association with DFS or OS. Prognosis was primarily determined by clinicopathologic variables, specifically, primary tumor stage, regional lymph node involvement, clinical stage, and treatment modality (all $p < 0.05$ for OS). In contrast, in OPSCC, HPV positivity was a strong independent predictor of improved OS (mean OS: 44.3 vs. 33.6 months; $p=0.015$) and remained beneficial within subgroups stratified by age, nodal status, stage, and treatment. Annual incidence and mean survival trends mirrored these findings, with rising or stable rates of HPV(+) OPSCC and enhanced outcomes for this group.

In summary, OPSCC in this region is characterized by a high HPV burden with a genotype landscape in which non-16 HR types collectively exceed HPV16, whereas HPV(+) OSCCs are exclusively non-16 HR. The use of a comprehensive 49-genotype microarray likely enhanced detection of these non-16 HR infections and underscores the value of broad genotyping panels in epidemiologic characterization and future prevention strategies. Furthermore, HPV status exerts a profound positive impact on survival in OPSCC but does not significantly affect prognosis in OSCC, where traditional tumor- and treatment-related factors remain paramount. These findings underscore the critical importance of molecular and immunological profiling for risk stratification and management, particularly in the oropharynx, and advocate for the broader inclusion of HPV status in staging and therapeutic decision-making for head and neck cancers.

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

AF	Attributable Fraction
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASIR	Age-Standardized Incidence Rate
ASMR	Age-Standardized Mortality Rate
CAF	Cancer-Associated Fibroblasts
CB	Core Biopsy
CeCT	Contrast-enhanced Computed Tomography
CHT	Chemotherapy
CHRT	Chemoradiotherapy
CSC	Cancer Stem Cells
CT	Computed Tomography
CTLs	Cytotoxic T Lymphocytes
CUP	Cancer of Unknown Primary
DC	Dendritic Cells
E	Early
EBV	Epstein-Barr Virus
ECM	Extracellular Matrix
EGFR/c-erb1	Epidermal Growth Factor Receptor
ENE	ExtraNodal Extension
E6AP	E6-Associated Protein
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology
HDAC	Histone Deacetylase-1
HDI	Human Development Index
HGSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesions
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HNC	Head and Neck Cancer
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HPV	Human Papillomavirus
HR	High Risk
HSPGs	Heparin Sulfate Proteoglycans
IARC	International Agency for Research on Cancer
ΚΑΠΕ	Καρκίνος Αγνώστου Πρωτοπαθούς Εστίας
L	Late
LGSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions
LR	Low Risk
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
McAbs	Monoclonal antibodies
MDSCs	Myeloid-Derived Suppressor Cells
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCR	Non-Coding Region
NF-κB	Nuclear Factor-κB

NK	Natural Killer
ORFs	Open Reading Frames
OR	Odds Ratio
OPC	Oropharyngeal Carcinoma
OC	Oral Carcinoma
OCC	Oral Cavity Cancer
OPSCC	Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma
OS	Overall Survival
OSCC	Oral Squamous Cell Carcinoma
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
PCR	Polymerase chain reaction
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography
18F-FDG PET/CT	18F-fluoro-2–deoxy-D-glucose PET/CT
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Status
PTMs	Post-Translational Modifications
PVL	Proliferative Verrucous Leukoplakia
Rb	Retinoblastoma
RT	Radiotherapy
UICC	Union for International Cancer Control
URR	Upstream Regulatory Region
USgFNAC	Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Cytology
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLPs	Virus-like Particles
WHO	World Health Organization
SAP	Signaling lymphocytic Activation molecule-associated Protein
SLN	Sentinel Lymph Node
SMA	Smooth Muscle Actin
SND	Selective Neck Dissection
TGF-β	Transforming growth factor beta
TME	Tumor Microenvironment
TILs	Tumour-Infiltrating Lymphocytes
TSGs	Tumor suppressor genes

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. Head Neck Pathol. 2012 Jul;6 Suppl 1(Suppl 1):S3-15. doi: 10.1007/s12105-012-0367-2.
2. Hong S, Laimins LA. Regulation of the life cycle of HPVs by differentiation and the DNA damage response. Future Microbiol. 2013 Dec;8(12):1547-57. doi: 10.2217/fmb.13.127. PMID: 24266355.
3. Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: an update. J Cancer Res Ther. 2011 Apr-Jun;7(2):120-7. doi: 10.4103/0973-1482.82915. PMID: 21768696.
4. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083. PMID: 23199966.
5. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutat Res Rev Mutat Res. 2017 Apr-Jun;772:3-12. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002. Epub 2016 Jul 5. PMCID: PMC5500221.
6. Bäfverstedt B. Condylomata acuminata--past and present. Acta Derm Venereol. 1967;47(5):376-81. PMID: 4168799.
7. Ciuffo G. Innesto positivo confiltrato di verruca volgare. Gior Ital Vener 1907, 48:12.
8. STRAUSS MJ, SHAW EW, et al. Crystalline virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. Proc Soc Exp Biol Med. 1949 Oct;72(1):46-50. doi: 10.3181/00379727-72-17328. PMID: 15403582.
9. AYRE JE. The vaginal smear; precancer cell studies using a modified technique. Am J Obstet Gynecol. 1949 Dec;58(6):1205-19, illust. doi: 10.1016/0002-9378(49)90804-2. PMID: 15397460.
10. Almeida JD, Oriel JD, Stannard LM. Characterization of the virus found in genital warts. Microbiology 1969, 3:225.
11. Gissmann L, Pfister H, Zur Hausen H. Human papilloma viruses (HPV): characterization of four different isolates. Virology. 1977 Feb;76(2):569-80. doi: 10.1016/0042-6822(77)90239-2.
12. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. Acta Cytol. 1976 Nov-Dec;20(6):505-9. PMID: 1069445.
13. Campo S. «Papillomavirus Research: from natural history to vaccines and beyond», Caister Academic Press, England, 2006, ISBN: 1- 904455 -04 -2.
14. Kreider JW, Howett MK, Wolfe SA, et al. Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. Nature. 1985 Oct 17-23;317(6038):639-41. doi: 10.1038/317639a0. PMID: 2997616.
15. von Knebel Doeberitz M, Oltersdorf T, Schwarz E, et al. Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma cells. Cancer Res. 1988 Jul 1;48(13):3780-6. PMID: 2837324.
16. Dyson N, Howley PM, Münger K, et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science. 1989 Feb 17;243(4893):934-7. doi: 10.1126/science.2537532. PMID: 2537532.
17. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science. 1990 Apr 6;248(4951):76-9. doi: 10.1126/science.2157286.

18. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. Int J Cancer. 1992 Nov 11;52(5):743-9. doi: 10.1002/ijc.2910520513. PMID: 1330933.

19. Clayton D. Harro, Yuk-Ying Susana Pang, Richard B. S. Roden, et al. Safety and Immunogenicity Trial in Adult Volunteers of a Human Papillomavirus 16 L1 Virus-Like Particle Vaccine, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 93, Issue 4, 21 February 2001, Pages 284–292, https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.284

20. Wang R, Pan W, Jin L, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. Cancer Lett. 2020 Feb 28;471:88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039.

21. Schneider A, Grubert T. Diagnosis of HPV infection by recombinant DNA technology. Clin Obstet Gynecol. 1989 Mar;32(1):127-40. doi: 10.1097/00003081-198903000-00018.

22. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Feb;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28964706.

23. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641. PMID: 12571259.

24. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology. 2005 Jun 20;337(1):76-84. doi: 10.1016/j.virol.2005.04.002. PMID: 15914222.

25. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004 Jun 20;324(1):17-27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033. PMID: 15183049.

26. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054. PMID: 16406226.

27. Hoory T, Monie A, Gravitt P, et al. Molecular epidemiology of human papillomavirus. J Formos Med Assoc. 2008 Mar;107(3):198-217. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60138-2. PMID: 18400605.

28. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. J Clin Pathol. 2004 May;57(5):449-55. doi: 10.1136/jcp.2003.008656. PMID: 15113849; PMCID: PMC1770289.

29. Doorbar J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. Dis Markers. 2007;23(4):297-313. doi: 10.1155/2007/613150. PMID: 17627064; PMCID: PMC3851388.

30. Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, et al. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. Virol J. 2010 Jan 20;7:11. doi: 10.1186/1743-422X-7-11. PMID: 20089191; PMCID: PMC2823669.

31. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nat Rev Immunol. 2004 Jan;4(1):46-54. doi: 10.1038/nri1260. PMID: 14704767

32. Schmitt A, Rochat A, Zeltner R, et al. The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicle stem cells. J Virol. 1996 Mar;70(3):1912-22. doi: 10.1128/JVI.70.3.1912-1922.1996. PMID: 8627717; PMCID: PMC190020.

33. Selinka HC, Florin L, Patel HD, et al. Inhibition of transfer to secondary receptors by heparan sulfate-binding drug or antibody induces noninfectious uptake of human papillomavirus. J Virol. 2007 Oct;81(20):10970-80. doi: 10.1128/JVI.00998-07. Epub 2007 Aug 8. PMCID: PMC2045555.

34. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, et al. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. J Virol. 2001 Feb;75(3):1565-70. doi: 10.1128/JVI.75.3.1565-1570.2001. PMID: 11152531.

35. Day PM, Lowy DR, Schiller JT. Papillomaviruses infect cells via a clathrin-dependent pathway. Virology. 2003 Mar 1;307(1):1-11. doi: 10.1016/s0042-6822(02)00143-5. PMID: 12667809.

36. Day PM, Roden RB, Lowy DR, et al. The papillomavirus minor capsid protein, L2, induces localization of the major capsid protein, L1, and the viral transcription/replication protein, E2, to PML oncogenic domains. J Virol. 1998 Jan;72(1):142-50. doi: 10.1128/JVI.72.1.142-150.1998.

37. Wilson VG, West M, Woytek K, et al. Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. Virus Genes. 2002 Jun;24(3):275-90. doi: 10.1023/a:1015336817836. PMID: 12086149.

38. You J, Croyle JL, Nishimura A, et al. Interaction of the bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 tethers the viral DNA to host mitotic chromosomes. Cell. 2004 Apr 30;117(3):349-60. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00402-7. PMID: 15109495.

39. Sherman L, Jackman A, Itzhaki H, et al. Inhibition of serum- and calcium-induced differentiation of human keratinocytes by HPV16 E6 oncoprotein: role of p53 inactivation. Virology. 1997 Oct 27;237(2):296-306. doi: 10.1006/viro.1997.8778. PMID: 9356341.

40. Münger K, Phelps WC, Bubb V, et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. J Virol. 1989 Oct;63(10):4417-21. doi: 10.1128/JVI.63.10.4417-4421.1989. PMCID: PMC251060.

41. Middleton K, Peh W, Southern S, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. J Virol. 2003 Oct;77(19):10186-201. doi: 10.1128/jvi.77.19.10186-10201.2003. PMCID: PMC228472.

42. De Geest K, Turyk ME, Hosken MI, et al. Growth and differentiation of human papillomavirus type 31b positive human cervical cell lines. Gynecol Oncol. 1993 Jun;49(3):303-10. doi: 10.1006/gyno.1993.1131. PMID: 8390960.

43. Hoffmann R, Hirt B, Bechtold V, et al. Different modes of human papillomavirus DNA replication during maintenance. J Virol. 2006 May;80(9):4431-9. doi: 10.1128/JVI.80.9.4431-4439.2006.

44. Buck CB, Pastrana DV, Lowy DR, et al. Efficient intracellular assembly of papillomaviral vectors. J Virol. 2004 Jan;78(2):751-7. doi: 10.1128/jvi.78.2.751-757.2004. PMCID: PMC368835.

45. Lehr E, Hohl D, Huber M, et al. Infection with Human Papillomavirus alters expression of the small proline rich proteins 2 and 3. J Med Virol. 2004 Mar;72(3):478-83. doi: 10.1002/jmv.20011.

46. Roberts S, Ashmole I, Gibson LJ, et al. Mutational analysis of human papillomavirus E4 proteins: identification of structural features important in the formation of cytoplasmic E4/cytokeratin networks in epithelial cells. J Virol. 1994 Oct;68(10):6432-45. doi: 10.1128/JVI.68.10.6432-6445.1994.

47. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol. 2005 Mar;32 Suppl 1:S7-15. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.006. PMID: 15753007.

48. Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the

mucosal epithelia. APMIS. 2010 Jun;118(6-7):422-49. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x.

49. Ferenczy A, Jenson AB. Tissue effects and host response. The key to the rational triage of cervical neoplasia. Obstet Gynecol Clin North Am. 1996 Dec;23(4):759-82. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70276-x. PMID: 8989775.

50. Zhang P, Nouri M, Brandsma JL, et al. Induction of E6/E7 expression in cottontail rabbit papillomavirus latency following UV activation. Virology. 1999 Oct 25;263(2):388-94. doi: 10.1006/viro.1999.9950. PMID: 10544111.

51. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Veruccal-Papillary Lesions. In: Oral Pathology, Clinical Pathologic Correlations, WB Saunders Co, Philadelphia 4th ed.2003; Chap 6: 143-145

52. Löning T, Reichart P, Staquet MJ, et al. Occurrence of papillomavirus structural antigens in oral papillomas and leucoplakias. J Oral Pathol. 1984 Apr;13(2):155-65. doi: 10.1111/j.1600-0714.1984.tb01412.x. PMID: 6325650.

53. Neville BW, Damm DD, Alien CM, et al. Epithelial Pathology. In: Oral and Maxillofacial Pathology. WB Saunders Co, Philadelphia 2nd ed. 2002; Chap10. 315-319

54. Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. J Clin Pathol. 2007 May;60(5):449-55. doi: 10.1136/jcp.2005.036426. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17046846.

55. Peitsaro P, Johansson B, Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. J Clin Microbiol. 2002 Mar;40(3):886-91. doi: 10.1128/JCM.40.3.886-891.2002. PMCID: PMC120275.

56. Supsavhad W, Dirksen WP, Martin CK, et al. Animal models of head and neck squamous cell carcinoma. Vet J. 2016 Apr;210:7-16. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.11.006. Epub 2015 Nov 24.

57. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. J Infect Dis. 2009 Oct 1;200(7):1059-67. doi: 10.1086/604729. PMID: 19719390.

58. Viscidi RP, Snyder B, Cu-Uvin S, et al. Human papillomavirus capsid antibody response to natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jan;14(1):283-8. PMID: 15668510.

59. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

60. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020 Nov 26;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2023 Jan 19;9(1):4. doi: 10.1038/s41572-023-00418-5. PMID: 33243986; PMCID: PMC7944998.

61. Gormley M, Creaney G, Schache A, et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. Br Dent J. 2022 Nov;233(9):780-786. doi:10.1038/s41415-022-5166-x. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369568; PMCID: PMC9652141.

62. Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(11):2843-2851. doi:10.1093/annonc/mdx486. PMID: 28945835; PMCID: PMC5834132.

63. Santuray RT, Johnson DE, Grandis JR. New Therapies in Head and Neck Cancer. Trends Cancer. 2018 May;4(5):385-396. doi:10.1016/j.trecan.2018.03.006. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29709262.

64. Thomas SJ, Penfold CM, Waylen A, et al. The changing aetiology of head and neck squamous cell cancer: A tale of three cancers? Clin Otolaryngol. 2018 Aug;43(4):999-1003. doi: 10.1111/coa.13144. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29770611.

65. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):51-64. doi:10.3322/caac.21384. Epub 2016 Oct 19.

66. Cheong S C, Vatanasapt P, Yi-Hsin Y, et al. Oral cancer in Southeast Asia: Current status and future directions. Transl Res Oral Oncol 2017; DOI:10.1177/2057178X17702921.

67. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015 Oct 10;33(29):3235-42. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351338; PMCID: PMC4979086.

68. Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. Oral Oncol. 2021 Apr;115:105177. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.105177. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561611.

69. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. Br Dent J. 2018 Nov 9;225(9):867-873. doi:10.1038/sj.bdj.2018.922.

70. Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. Cancer. 2018 Jul 15;124(14):2993-2999. doi:10.1002/cncr.31385. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29710393; PMCID: PMC6033632.

71. Eytan DF, Blackford AL, Eisele DW, et al. Prevalence of comorbidities and effect on survival in survivors of human papillomavirus-related and human papillomavirus-unrelated head and neck cancer in the United States. Cancer. 2019 Jan 15;125(2):249-260. doi:10.1002/cncr.31800. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30444527.

72. Mahal BA, Catalano PJ, Haddad RI, et al. Incidence and Demographic Burden of HPV-Associated Oropharyngeal Head and Neck Cancers in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct;28(10):1660-1667. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0038. Epub 2019 Jul 29.

73. Du E, Mazul AL, Farquhar D, et al. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. Laryngoscope. 2019 Nov;129(11):2506-2513. doi:10.1002/lary.27807. Epub 2019 Jan 13. PMID: 30637762; PMCID: PMC6907689.

74. Huang J, Chan SC, Ko S, et al; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Disease burden, risk factors, and trends of lip, oral cavity, pharyngeal cancers: A global analysis. Cancer Med. 2023 Sep;12(17):18153-18164. doi:10.1002/cam4.6391. Epub 2023 Jul 30. PMID: 37519070; PMCID: PMC10524054.

75. Hu ZY, Feng XQ, Fu MR, et al. Symptom patterns, physical function and quality of life among head and neck cancer patients prior to and after surgical treatment: A prospective study. Eur J Oncol Nurs. 2020 May 16;46:101770. doi: 10.1016/j.ejon.2020.101770. Epub ahead of print. PMID: 32504879.

76. Badola, A., Mehta, P., Mehra, S. & Sood, S. Epidemiology and survival analysis of head and neck cancer: results from comprehensive care center in North India. Oral Oncol. Rep. 6, 100022 (2023). http://dx.doi.org/10.1016/j.oor.2023.100022

77. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer. 1988 Apr 15;41(4):483-91. doi:10.1002/ijc.2910410403. PMID: 3356483.

78. Parkin DM. 2. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. Br J Cancer. 2011 Dec 6;105 Suppl 2(Suppl 2):S6-S13. doi:10.1038/bjc.2011.475. PMID: 22158323; PMCID: PMC3252064

79. Wang JB, Jiang Y, Liang H, et al. Attributable causes of cancer in China. Ann Oncol. 2012 Nov;23(11):2983-2989. doi: 10.1093/annonc/mds139. Epub 2012 Jun 11. PMCID: PMC8890481.

80. Lee YA, Li S, Chen Y, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. Head Neck. 2019 Jan;41(1):92-102. doi:10.1002/hed.25383. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30552826

81. Morita S, Yano M, Tsujinaka T, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to head-and-neck squamous-cell carcinoma. Int J Cancer. 1999 Mar 1;80(5):685-8. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5<685::aid-ijc9>3.0.co;2-w. PMID: 10048967.

82. Wyss AB, Herring AH, Avery CL, et al. Single-nucleotide polymorphisms in nucleotide excision repair genes, cigarette smoking, and the risk of head and neck cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Aug;22(8):1428-45. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0185. Epub 2013 May 29.

83. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Am J Epidemiol. 2013 Sep 1;178(5):679-90. doi:10.1093/aje/kwt029. Epub 2013 Jun 30. PMID: 23817919; PMCID: PMC3755640.

84. Troy JD, Grandis JR, Youk AO, et al. Childhood passive smoke exposure is associated with adult head and neck cancer. Cancer Epidemiol. 2013 Aug;37(4):417-23. doi:10.1016/j.canep.2013.03.011. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23619143; PMCID: PMC3706460.

85. Katoh T, Kaneko S, Kohshi K, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. Int J Cancer. 1999 Nov 26;83(5):606-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19991126)83:5<606::aid-ijc6>3.0.co;2-p. PMID: 10521794.

86. Schuckit MA. New findings in the genetics of alcoholism. JAMA. 1999 May 26;281(20):1875-6. doi:10.1001/jama.281.20.1875. PMID: 10349877.

87. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. Annu Rev Pathol. 2009;4:49-70. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158. PMID: 18729723; PMCID: PMC3703474.

88. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. Alcohol. 2005 Apr;35(3):187-93. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.03.009.

89. Zandberg DP, Liu S, Goloubeva O, et al. Oropharyngeal cancer as a driver of racial outcome disparities in squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year experience at the University of Maryland Greenebaum Cancer Center. Head Neck. 2016 Apr;38(4):564-72. doi: 10.1002/hed.23933. Epub 2015 Jun 30. PMID: 25488341; PMCID: PMC4461547.

90. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer. 2004 Feb 20;108(5):741-9. doi:10.1002/ijc.11627.

91. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 2007 May 16;99(10):777-89. doi:10.1093/jnci/djk179. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 6;100(3):225. Fernandez, Leticia [added]. PMID: 17505073.

92. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, et al. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. Nutrients. 2021 Sep 11;13(9):3173. doi: 10.3390/nu13093173. PMID: 34579050.

93. Charafeddine MA, Olson SH, Mukherji D, et al. Proportion of cancer in a Middle eastern country attributable to established risk factors. BMC Cancer. 2017 May 18;17(1):337. doi:10.1186/s12885-017-3304-7. PMID: 28521815; PMCID: PMC5437575.

94. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988 Jun 1;48(11):3282-7. PMID: 3365707. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365707/

95. Voltzke KJ, Lee YA, Zhang ZF, et al. Racial differences in the relationship between tobacco, alcohol, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHANCE Consortium. Cancer Causes Control. 2018 Jul;29(7):619-630. doi:10.1007/s10552-018-1026-z. Epub 2018 May 14. PMID: 29761303; PMCID: PMC6626318.

96. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, et al. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. Int J Cancer. 2014 Sep 15;135(6):1433-43. doi:10.1002/ijc.28643. Epub 2014 May 14. PMID: 24302487.

97. Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. IARC Working Group. Lyon, 23-30 October 1984. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1985 Sep;37:1-268. PMID: 3866741. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3866741/

98. Tovosia S, Chen PH, Ko AM, et al. Prevalence and associated factors of betel quid use in the Solomon Islands: a hyperendemic area for oral and pharyngeal cancer. Am J Trop Med Hyg. 2007 Sep;77(3):586-90. PMID: 17827384. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17827384/

99. Boucher BJ, Mannan N. Metabolic effects of the consumption of Areca catechu. Addict Biol. 2002 Jan;7(1):103-10. doi:10.1080/13556210120091464. PMID: 11900629.

100. Litsou E. Pathogenetic Action of Viruses in Head and Neck Cancer [Internet]. Updates in Otorhinolaryngology. IntechOpen; 2024. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1008249

101. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 2000 Aug 17;343(7):481-92. doi:10.1056/NEJM200008173430707. PMID: 10944566.

102. Andersson J. An Overview of Epstein-Barr Virus: from Discovery to Future Directions for Treatment and Prevention. Herpes. 2000 Oct;7(3):76-82. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867007/

103. Sixbey JW, Shirley P, Chesney PJ, et al. Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus. Lancet. 1989 Sep 30;2(8666):761-5. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90829-5. PMID: 2571010.

104. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607-15. doi:10.1016/S1470-2045(12)70137-7. Epub 2012 May 9. PMID: 22575588.

105. Varier I, Keeley BR, Krupar R, et al. Clinical characteristics and outcomes of oropharyngeal carcinoma related to high-risk non-human papillomavirus16 viral subtypes. Head Neck. 2016 Sep;38(9):1330-7. doi: 10.1002/hed.24442. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27080140.

106. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol. 2010 Feb;39(1):166-81. doi: 10.1093/ije/dyp350. Epub 2009 Dec 18.

107. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. J Clin Oncol. 2013 Dec 20;31(36):4550-9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24248688; PMCID: PMC3865341.

108. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. Cancer. 2017 Jun 15;123(12):2219-2229. doi:10.1002/cncr.30588.

109. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. CA Cancer J Clin. 2013 May;63(3):151-66. doi:10.3322/caac.21173. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23386565.

110. Chenevert J, Chiosea S. Incidence of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas: now and 50 years ago. Hum Pathol. 2012 Jan;43(1):17-22. doi:10.1016/j.humpath.2011.03.009. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21777945.

111. Zhang S, Wang B, Ma F, et al. Characteristics of B lymphocyte infiltration in HPV+ head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 2021 Apr;112(4):1402-1416. doi:10.1111/cas.14834. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33529452; PMCID: PMC8019230.

112. Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, et al. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014 Oct;34(5):299-309. PMID: 25709145; PMCID: PMC4299160. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25709145/

113. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011 Nov 10;29(32):4294-301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969503; PMCID: PMC3221528.

114. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 1;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530316; PMCID: PMC2943767.

115. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 20;100(4):261-9. doi:10.1093/jnci/djn011. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270337.

116. McCarter K, Martínez Ú, Britton B, et al. Smoking cessation care among patients with head and neck cancer: a systematic review. BMJ Open. 2016 Sep 20;6(9):e012296. doi:10.1136/bmjopen-2016-012296. PMID: 27650767; PMCID: PMC5051538.

117. Basnayake BWMTJ, Leo P, Rao S, et al. Head and neck cancer patient-derived tumouroid cultures: opportunities and challenges. Br J Cancer. 2023 May;128(10):1807-1818. doi:10.1038/s41416-023-02167-4. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36765173; PMCID: PMC10147637.

118. Biacabe B, Gleich LL, Laccourreye O, et al. Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results. Head Neck. 1998 Sep;20(6):510-4. doi:10.1002/(sici)1097-0347(199809)20:6<510::aid-hed4>3.0.co;2-0 . PMID: 9702537.

119. Copper MP, Smit CF, Stanojcic LD, et al. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head & neck cancer. Laryngoscop 2000 Jun;110(6):1007-11.doi:10.1097/00005537-200006000-00023

120. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. Am J Gastroenterol. 2001 Jul;96(7):2013-8. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03934.x. PMID: 11467626.

121. Glanz H, Kleinsasser O. Chronische Laryngitis und Carcinom [Chronic laryngitis and carcinoma (author's transl)]. Arch Otorhinolaryngol. 1976 Feb 8;212(1):57-75. German. doi:10.1007/BF00456363. PMID: 989307.

122. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope. 1991 Apr;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78. doi:10.1002/lary.1991.101.s53.1. PMID: 1895864.

123. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, et al. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. Am J Otolaryngol. 1996 Nov-Dec;17(6):386-90. doi:10.1016/s0196-0709(96)90071-x .

124. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. Laryngoscope. 1988 Nov;98(11):1195-9. doi:10.1288/00005537-198811000-00009. PMID: 3185074.

125. Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, et al. Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2004 Oct;29(5):545-8. doi:10.1111/j.1365-2273.2004.00851.x. PMID: 15373871.

126. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. Cancer. 2003 Feb 15;97(4):1010-4. doi:10.1002/cncr.11158. PMID: 12569600.

127. Bosetti C, Carioli G, Santucci C, et al. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. Int J Cancer. 2020 Aug 15;147(4):1040-1049. doi:10.1002/ijc.32871. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31953840.

128. Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. Oral Oncol. 2020 Mar;102:104551. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104551. Epub 2020 Jan 25.

129. Alsahafi E, Begg K, Amelio I, et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. Cell Death Dis. 2019 Jul 15;10(8):540. doi:10.1038/s41419-019-1769-9. PMID: 31308358; PMCID: PMC6629629.

130. Hashim D, Genden E, Posner M, et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):744-756. doi:10.1093/annonc/mdz084. PMID: 30840052; PMCID: PMC6551449.

131. Carcinogenesis [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 11]. Available from: https://med.libretexts.org/@go/page/2161

132. Farber E. The multistep nature of cancer development. Cancer Research. 1984;44(10):4217-4223. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6467183/

133. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, et al. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. Cancer Res. 1996 Jun 1;56(11):2484-7. PMID: 8653681. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8653681/

134. SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer. 1953 Sep;6(5):963-8. doi:10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cncr2820060515>3.0.co;2-q. PMID: 13094644.

135. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer. 2011 Jan;11(1):9-22. doi:10.1038/nrc2982. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21160525.

136. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. J Dent Res. 2008 Jan;87(1):14-32. doi: 10.1177/154405910808700104. Erratum in: J Dent Res. 2008 Feb;87(2):191. PMID: 18096889.

137. Perez-Ordoñez B, Beauchemin M, Jordan RC. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Pathol. 2006 May;59(5):445-53. doi: 10.1136/jcp.2003.007641. PMID: 16644882; PMCID: PMC1860277.

138. Choe MS, Zhang X, Shin HJ, et al. Interaction between epidermal growth factor receptor- and cyclooxygenase 2-mediated pathways and its implications for the chemoprevention of head and neck cancer. Mol Cancer Ther. 2005 Sep;4(9):1448-55. doi:10.1158/1535-7163.MCT-04-0251.

139. Cardesa A, Nadal A. Carcinoma of the head and neck in the HPV era. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2011 Sep;20(3):161-73. PMID: 22131117. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22131117/

140. Roesch-Ely, M., Nees, M., Karsai, S., et al. (2007). Proteomic analysis reveals successive aberrations in protein expression from healthy mucosa to invasive head and neck cancer. Oncogene, 26, 54–64. doi: 10.1038/sj.onc.1209770.

141. Le JM, Squarize CH, Castilho RM. Histone modifications: Targeting head and neck cancer stem cells. World J Stem Cells. 2014 Nov 26;6(5):511-25. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.511.

142. Cochicho D, Esteves S, Rito M, et al. PIK3CA Gene Mutations in HNSCC: Systematic Review and Correlations with HPV Status and Patient Survival. Cancers (Basel). 2022 Mar 2;14(5):1286. doi:10.3390/cancers14051286. PMID: 35267596; PMCID: PMC8909011.

143. Liu Y, Zhang N, Wen Y, et al. Head and neck cancer: pathogenesis and targeted therapy. MedComm (2020). 2024 Aug 21;5(9):e702. doi:10.1002/mco2.702. PMID: 39170944; PMCID: PMC11338281.

144. Chang A, Wang Y, Guo X, et al. Identification of immune-related genes in the prognosis of head and neck cancer using a novel prognostic signature model. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023 Oct;136(4):478-489. doi:10.1016/j.oooo.2023.07.003. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37620228.

145. Cui L, Lu Y, Zheng J, et al. ACTN1 promotes HNSCC tumorigenesis and cisplatin resistance by enhancing MYH9-dependent degradation of GSK-3β and integrin β1-mediated phosphorylation of FAK. J Exp Clin Cancer Res. 2023 Dec 7;42(1):335. doi:10.1186/s13046-023-02904-w.

146. Guan J, Xu X, Qiu G, et al. Cellular hierarchy framework based on single-cell/multi-patient sample sequencing reveals metabolic biomarker PYGL as a therapeutic target for HNSCC. J Exp Clin Cancer Res. 2023 Jul 8;42(1):162. doi: 10.1186/s13046-023-02734-w. Erratum in: J Exp Clin Cancer Res. 2025 Jul 3;44(1):184. doi: 10.1186/s13046-023-02734-w. PMID: 37420300; PMCID: PMC10329320.

147. Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. Cancer Res. 1996 Jun 1;56(11):2488-92. PMID: 8653682. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8653682/

148. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. Am J Pathol. 2002 Sep;161(3):1051-60. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64266-6. PMID: 12213734; PMCID: PMC1867244.

149. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. Clin Cancer Res. 2001Jun;7(6):1523-32.PMID:11410486. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410486/

150. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 1995 Feb 16;332(7):429-35. doi: 10.1056/NEJM199502163320704. PMID: 7619114.

151. Worsham MJ, Wolman SR, Carey TE, et al. Common clonal origin of synchronous primary head and neck squamous cell carcinomas: analysis by tumor karyotypes and fluorescence in situ hybridization. Hum Pathol. 1995 Mar;26(3):251-61. doi:10.1016/0046-8177(95)90054-3. PMID: 7890274.

152. Califano J, Leong PL, Koch WM, et al. Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships. Clin Cancer Res. 1999 Jul;5(7):1862-7. PMID: 10430093. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430093/

153. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res. 2003 Apr 15;63(8):1727-30. PMID: 12702551. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702551/

154. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, et al. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. Head Neck. 2002 Feb;24(2):198-206. doi:10.1002/hed.10042. PMID: 11891950.

155. Califano J, Westra WH, Meininger G, et al. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. Clin Cancer Res. 2000 Feb;6(2):347-52. PMID: 10690509. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10690509/

156. van Oijen MG, Leppers Vd, Straat FG, et al. The origins of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract. Cancer. 2000 Feb 15;88(4):884-93.doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000215)88:4<884::aid-cncr20>3.0.co;2-s. PMID: 10679659.

157. Jang SJ, Chiba I, Hirai A, et al. Multiple oral squamous epithelial lesions: are they genetically related? Oncogene. 2001 Apr 26;20(18):2235-42. doi: 10.1038/sj.onc.1204311. PMID: 11402318.

158. Galm O, Herman JG, Baylin SB. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies. Blood Rev. 2006 Jan;20(1):1-13. doi: 10.1016/j.blre.2005.01.006. Epub 2005 Feb 23.

159. Ha PK, Califano JA. Promoter methylation and inactivation of tumour-suppressor genes in oral squamous-cell carcinoma. Lancet Oncol. 2006 Jan;7(1):77-82. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70540-4.

160. Supić G, Kozomara R, Branković-Magić M, et al. Gene hypermethylation in tumor tissue of advanced oral squamous cell carcinoma patients. Oral Oncol. 2009 Dec;45(12):1051-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.07.007. Epub 2009 Aug 8. PMID: 19665921.

161. Verma M, Srivastava S. Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. Lancet Oncol. 2002 Dec;3(12):755-63. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00932-4. PMID: 12473517.

162. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. Oncogene. 2002 Aug 12;21(35):5427-40. doi: 10.1038/sj.onc.1205600. PMID: 12154405.

163. Dunn BK. Hypomethylation: one side of a larger picture. Ann N Y Acad Sci. 2003 Mar;983:28-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb05960.x. PMID: 12724210.

164. Baylin SB, Esteller M, Rountree MR, et al. Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer. Hum Mol Genet. 2001 Apr;10(7):687-92. doi:10.1093/hmg/10.7.687. PMID: 11257100.

165. von Zeidler SV, Miracca EC, Nagai MA, et al. Hypermethylation of the p16 gene in normal oral mucosa of smokers. Int J Mol Med. 2004 Nov;14(5):807-11. doi: 10.3892/ijmm.14.5.807.14.5.807.

166. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer. Lancet Oncol. 2003 Jun;4(6):351-8. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01115-x. PMID: 12788407.

167. Sarbia M, Geddert H, Klump B, et al. Hypermethylation of tumor suppressor genes (p16INK4A, p14ARF and APC) in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. Int J Cancer. 2004 Aug 20;111(2):224-8. doi: 10.1002/ijc.20212. PMID: 15197775.

168. de Fraipont F, Moro-Sibilot D, Michelland S, et al. Promoter methylation of genes in bronchial lavages: a marker for early diagnosis of primary and relapsing non-small cell lung cancer? Lung Cancer. 2005 Nov;50(2):199-209. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.05.019. Epub 2005 Jul 25.

169. Liu YC, Shen CY, Wu HS, et al. Helicobacter pylori infection in relation to E-cadherin gene promoter polymorphism and hypermethylation in sporadic gastric carcinomas. World J Gastroenterol. 2005 Sep 7;11(33):5174-9. doi: 10.3748/wjg.v11.i33.5174. PMID: 16127748; PMCID: PMC4320391.

170. Wheeler JM. Epigenetics, mismatch repair genes and colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2005 Jan;87(1):15-20. doi: 10.1308/1478708051423. PMID: 15720901; PMCID: PMC1963859.

171. Bastian PJ, Palapattu GS, Lin X, et al. Preoperative serum DNA GSTP1 CpG island hypermethylation and the risk of early prostate-specific antigen recurrence following radical prostatectomy. Clin Cancer Res. 2005 Jun 1;11(11):4037-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2446. PMID: 15930338.

172. Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Palacios-Sánchez B, et al. Update on molecular pathology in oral cancer and precancer. Anticancer Res. 2008 Mar-Apr;28(2B):1197-205. PMID: 18505056. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505056/

173. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, et al. A gene hypermethylation profile of human cancer. Cancer Res. 2001 Apr 15;61(8):3225-9. PMID: 11309270. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309270/

174. ΡΗΓΑΣ Γ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Α. Ο κυτταρικός κύκλος. στο: Κλινική Ογκολογία. Τόμος Α, Γενικό μέρος. ΕΕΠΟΕ, Αθήνα, 2007:127–138

175. ΚΑΣΦΙΚΗΣ Γ, ΠΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘ, ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ Α. Κλινικοί, μορφολογικοί και μοριακοί δείκτες. Η προγνωστική τους αξία στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας. Στόμα 2008, 36:241–248.

176. Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, et al. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):324-34. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.011. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18805044; PMCID: PMC2743485.

177. Ghosh N, Chaki R, Mandal V, et al. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. Pharmacol Rep. 2010 Mar-Apr;62(2):233-44. doi:10.1016/s1734-1140(10)70262-0. PMID: 20508278.

178. Murugan AK, Munirajan AK, Tsuchida N. Ras oncogenes in oral cancer: the past 20 years. Oral

Oncol.2012 May; 48(5):383-92. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.12.006. Epub 2012 Jan 11.

179. Pérez-Sayáns M, Somoza-Martín JM, Barros-Angueira F, et al. Genetic and molecular alterations associated with oral squamous cell cancer (Review). Oncol Rep. 2009 Dec;22(6):1277-82. doi: 10.3892/or_00000565.

180. Popović B, Jekić B, Novaković I, et al. Cancer genes alterations and HPV infection in oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010 Sep;39(9):909-15. doi: 10.1016/j.ijom.2010.05.007.

181. Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003 Oct;260(9):502-8. doi: 10.1007/s00405-003-0581-3. Epub 2003 May 8.

182. Rah B, Rather RA, Bhat GR, et al. JAK/STAT Signaling: Molecular Targets, Therapeutic Opportunities, and Limitations of Targeted Inhibitions in Solid Malignancies. Front Pharmacol. 2022 Mar 24;13:821344. doi:10.3389/fphar.2022.821344. PMID: 35401182; PMCID: PMC8987160.

183. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Signal Transduct Target Ther. 2021 Nov 26;6(1):402. doi: 10.1038/s41392-021-00791-1.

184. Hartmann S, Bhola NE, Grandis JR. HGF/Met Signaling in Head and Neck Cancer: Impact on the Tumor Microenvironment. Clin Cancer Res. 2016 Aug 15;22(16):4005-13. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0951. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27370607; PMCID: PMC6820346.

185. Raj S, Kesari KK, Kumar A, et al. Molecular mechanism(s) of regulation(s) of c-MET/HGF signaling in head and neck cancer. Mol Cancer. 2022 Jan 26;21(1):31. doi: 10.1186/s12943-022-01503-1.

186. Παναγη Α. Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια. Στο: Κλινική Ογκολογία. Τόμος Α, Γενικό μέρος. ΕΕΠΟΕ, Αθήνα, 2007:139–155

187. Nagpal JK, Das BR. Oral cancer: reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. Oral Oncol. 2003 Apr;39(3):213-21. doi:10.1016/s1368-8375(02)00162-8. PMID: 12618193.

188. Ζουρμπουλης Β, Σολακίδη Σ. Ο ρόλος της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 στον καρκίνο. Ογκολογική Ενημέρωση 2003, 5:98–103

189. Schumaker L, Nikitakis N, Goloubeva O, et al. Elevated expression of glutathione S-transferase pi and p53 confers poor prognosis in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy but not radiotherapy alone. Clin Cancer Res. 2008 Sep 15;14(18):5877-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0998. PMID: 18794100; PMCID: PMC7453971.

190. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. Head Neck Pathol. 2009 Mar;3(1):78-81. doi:10.1007/s12105-009-0100-y. Epub 2009 Feb 24. PMID: 20596995; PMCID: PMC2807531.

191. Brinkman BM, Wong DT. Disease mechanism and biomarkers of oral squamous cell carcinoma. Curr Opin Oncol. 2006 May;18(3):228-33. doi: 10.1097/01.cco.0000219250.15041.f8. PMID: 16552233.

192. Stewart SA, Weinberg RA. Telomerase and human tumorigenesis. Semin Cancer Biol. 2000 Dec;10(6):399-406. doi: 10.1006/scbi.2000.0339. PMID: 11170862.

193. Kupferman ME, Myers JN. Molecular biology of oral cavity squamous cell carcinoma. Otolaryngol Clin North Am. 2006 Apr;39(2):229-47. doi: 10.1016/j.otc.2005.11.003. PMID: 16580909

194. Kim MM, Califano JA. Molecular pathology of head-and-neck cancer. Int J Cancer. 2004 Nov

20;112(4):545-53. doi: 10.1002/ijc.20379. PMID: 15382034.

195. Krishnamurthy S, Dong Z, Vodopyanov D, et al. Endothelial cell-initiated signaling promotes the survival and self-renewal of cancer stem cells. Cancer Res. 2010 Dec 1;70(23):9969-78. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1712. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21098716; PMCID: PMC3058885.

196. Augsten M. Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment. Front Oncol. 2014 Mar 27;4:62. doi: 10.3389/fonc.2014.00062. PMID: 24734219.

197. Canning M, Guo G, Yu M, et al. Heterogeneity of the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Immune Landscape and Its Impact on Immunotherapy. Front Cell Dev Biol. 2019 Apr 9;7:52. doi: 10.3389/fcell.2019.00052. PMID: 31024913; PMCID: PMC6465325.

198. Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. Mol Cancer. 2019 Mar 30;18(1):63. doi: 10.1186/s12943-019-0983-5. PMID: 30927923; PMCID: PMC6441173.

199. Marsh D, Suchak K, Moutasim KA, et al. Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. J Pathol. 2011 Mar;223(4):470-81. doi: 10.1002/path.2830. Epub 2011 Jan 5.

200. Amit M, Takahashi H, Dragomir MP, et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. Nature. 2020 Feb;578(7795):449-454. doi: 10.1038/s41586-020-1996-3.

201. Partlová S, Bouček J, Kloudová K, et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. Oncoimmunology. 2015 Jan 30;4(1):e965570. doi: 10.4161/21624011.2014.965570.

202. Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. JCI Insight. 2016 Oct 20;1(17):e89829. doi:10.1172/jci.insight.89829. PMID: 27777979; PMCID: PMC5070962.

203. Nguyen N, Bellile E, Thomas D, et al; Head and Neck SPORE Program Investigators. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016 Jul;38(7):1074-84. doi:10.1002/hed.24406. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26879675.

204. Fang J, Li X, Ma D, et al. Prognostic significance of tumor infiltrating immune cells in oral squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2017 May 26;17(1):375. doi:10.1186/s12885-017-3317-2.

205. Whiteside TL. Immunobiology of head and neck cancer. Cancer Metastasis Rev. 2005 Jan;24(1):95-105. doi: 10.1007/s10555-005-5050-6. PMID: 15785875.

206. Litsou, E. (2025). Immune Cells and Their Role in Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Head and Neck Cancer. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.1010971

207. Sørensen BS, Busk M, Olthof N, et al. Radiosensitivity and effect of hypoxia in HPV positive head and neck cancer cells. Radiother Oncol. 2013 Sep;108(3):500-5. doi:10.1016/j.radonc.2013.06.011.

208. Göttgens EL, Ostheimer C, Span PN, et al. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. Br J Radiol. 2019 Jan;92(1093):20180047. doi:10.1259/bjr.20180047. Epub 2018 Mar 14.

209. Patel BP, Shah SV, Shukla SN, et al. Clinical significance of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral cancer. Head Neck. 2007 Jun;29(6):564-72. doi: 10.1002/hed.20561. PMID: 17252594.

210. Faber A, Barth C, Hörmann K, et al. CD44 as a stem cell marker in head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 2011 Aug;26(2):321-6. doi: 10.3892/or.2011.1322. Epub 2011 May 26..

211. Sterz CM, Kulle C, Dakic B, et al. A basal-cell-like compartment in head and neck squamous cell carcinomas represents the invasive front of the tumor and is expressing MMP-9. Oral Oncol. 2010 Feb;46(2):116-22. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.011. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20036607.

212. Nijkamp MM, Span PN, Hoogsteen IJ, et al. Expression of E-cadherin and vimentin correlates with metastasis formation in head and neck squamous cell carcinoma patients. Radiother Oncol. 2011 Jun;99(3):344-8. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.066. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21684617.

213. Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis. Nat Cell Biol. 2008 Mar;10(3):295-305. doi: 10.1038/ncb1691. Epub 2008 Feb 24. PMID: 18297062.

214. Zhang Z, Filho MS, Nör JE. The biology of head and neck cancer stem cells. Oral Oncol. 2012 Jan;48(1):1-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.004. Epub 2011 Nov 8. PMCID: PMC3261238.

215. Swartz JE, Pothen AJ, van Kempen PM, et al. Poor prognosis in human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas that overexpress hypoxia inducible factor-1α. Head Neck. 2016 Sep;38(9):1338-46. doi:10.1002/hed.24445. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27027530.

216. Yu SS, Cirillo N. The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. J Cell Physiol. 2020 Jan;235(1):65-73. doi: 10.1002/jcp.28963. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31206697.

217. Williams ED, Gao D, Redfern A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. Nat Rev Cancer. 2019 Dec;19(12):716-732. doi:10.1038/s41568-019-0213-x.

218. Puram SV, Tirosh I, Parikh AS, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. Cell. 2017 Dec 14;171(7):1611-1624.e24. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.044. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29198524; PMCID: PMC5878932.

219. Nirmala JG, Lopus M. Cell death mechanisms in eukaryotes. Cell Biol Toxicol. 2020 Apr;36(2):145-164. doi:10.1007/s10565-019-09496-2. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31820165.

220. Neiva KG, Zhang Z, Miyazawa M, et al. Cross talk initiated by endothelial cells enhances migration and inhibits anoikis of squamous cell carcinoma cells through STAT3/Akt/ERK signaling. Neoplasia. 2009 Jun;11(6):583-93. doi: 10.1593/neo.09266. PMID: 19484147; PMCID: PMC2685447.

221. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. Biochim Biophys Acta. 2008 Mar;1782(3):127-50. doi:10.1016/j.bbadis.2007.12.005. Epub 2007 Dec 23. PMID: 18201576.

222. Payaradka R, Ramesh PS, Vyas R, et al. Oncogenic viruses as etiological risk factors for head and neck cancers: An overview on prevalence, mechanism of infection and clinical relevance. Arch Oral Biol. 2022 Nov;143:105526. doi:10.1016/j.archoralbio.2022.105526. Epub 2022 Aug 20.

223. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. Nat Rev Cancer. 2010 Dec;10(12):878-89. doi: 10.1038/nrc2961. Epub 2010 Nov 24.

224. Samara P, Athanasopoulos M, Mastronikolis S, et al. The Role of Oncogenic Viruses in Head and Neck Cancers: Epidemiology, Pathogenesis, and Advancements in Detection Methods. Microorganisms. 2024 Jul 19;12(7):1482. doi:10.3390/microorganisms12071482. PMID: 39065250.

225. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1999. pp. 311-315, 340-341, 888-889

226. Levine AJ. The common mechanisms of transformation by the small DNA tumor viruses: The inactivation of tumor suppressor gene products: p53. Virology. 2009 Feb 20;384(2):285-93.

doi:10.1016/j.virol.2008.09.034. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19081592.

227. Terrin L, Dal Col J, Rampazzo E, et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and enhances telomerase activity in B lymphocytes. J Virol. 2008 Oct;82(20):10175-87. doi:10.1128/JVI.00321-08. Epub 2008 Aug 6. PMCID: PMC2566252.

228. Buchkovich NJ, Yu Y, Zampieri CA, et al. The TORrid affairs of viruses: effects of mammalian DNA viruses on the PI3K-Akt-mTOR signalling pathway. Nat Rev Microbiol. 2008 Apr;6(4):266-75. doi:10.1038/nrmicro1855. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18311165; PMCID: PMC2597498.

229. Liu L, Eby MT, Rathore N, et al. The human herpes virus 8-encoded viral FLICE inhibitory protein physically associates with and persistently activates the Ikappa B kinase complex. J Biol Chem. 2002 Apr 19;277(16):13745-51. doi:10.1074/jbc.M110480200. Epub 2002 Feb 5. PMID: 11830587.

230. Fujimuro M, Wu FY, ApRhys C, et al. A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. Nat Med. 2003 Mar;9(3):300-6. doi:10.1038/nm829.

231. Moore PS, Chang Y. Antiviral activity of tumor-suppressor pathways: clues from molecular piracy by KSHV. Trends Genet. 1998 Apr;14(4):144-50. doi: 10.1016/s0168-9525(98)01408-5.

232. MacLennan SA, Marra MA. Oncogenic Viruses and the Epigenome: How Viruses Hijack Epigenetic Mechanisms to Drive Cancer. Int J Mol Sci. 2023 May 31;24(11):9543. doi:10.3390/ijms24119543.

233. Aoki Y, Tosato G. Neoplastic conditions in the context of HIV-1 infection. Curr HIV Res. 2004 Oct;2(4):343-9. doi: 10.2174/1570162043351002. PMID: 15544455.

234. Nevins, J. R., and P. K. Vogt. 1996. Cell transformation by viruses, p.301–343. In B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley (ed.), Virology, 3rd ed., vol. 1. Lippincott-Raven, New York, N.Y.

235. Skinner GR. Transformation of primary hamster embryo fibroblasts by type 2 simplex virus: evidence for a "hit and run" mechanism. Br J Exp Pathol. 1976 Aug;57(4):361-76. PMID: 183803; PMCID: PMC2041152. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2041152/pdf/brjexppathol00142-0004.pdf

236. Ambinder RF. Gamma herpesviruses and "Hit-and-Run" oncogenesis. Am J Pathol. 2000 Jan;156(1):1-3. doi:10.1016/S0002-9440(10)64697-4. PMID: 10623645; PMCID: PMC1868625

237. Nevels M, Täuber B, Spruss T, et al. "Hit-and-run" transformation by adenovirus oncogenes. J Virol. 2001 Apr;75(7):3089-94. doi:10.1128/JVI.75.7.3089-3094.2001. PMCID: PMC114102.

238. Hu C, Liu T, Han C, et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m6A-MYC expression. Int J Biol Sci. 2022 Jan 1;18(2):507-521. doi: 10.7150/ijbs.67770. PMID: 35002506; PMCID: PMC8741847.

239. Zhang J, Ke Y, Chen C, et al. HPV cancer burden by anatomical site, country, and region in 2022. Sci Rep. 2025 Jul 1;15(1):21048. doi: 10.1038/s41598-025-06700-8. PMCID: PMC12214776.

240. McCartney G, Popham F, McMaster R, et al. Defining health and health inequalities. Public Health. 2019 Jul;172:22-30. doi:10.1016/j.puhe.2019.03.023. Epub 2019 May 31. PMCID: PMC6558275.

241. Khanolkar AR, Patalay P. Socioeconomic inequalities in co-morbidity of overweight, obesity and mental ill-health from adolescence to mid-adulthood in two national birth cohort studies. Lancet Reg Health Eur. 2021 Jul;6:100106. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100106. PMCID: PMC8291042.

242. Korde Choudhari S, Sridharan G, Gadbail A, et al. Nitric oxide and oral cancer: a review. Oral Oncol. 2012 Jun;48(6):475-83. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.003. Epub 2012 Feb 21.

243. Zhang Y, Fakhry C, D'Souza G. Projected Association of Human Papillomavirus Vaccination With Oropharynx Cancer Incidence in the US, 2020-2045. JAMA Oncol. 2021 Oct 1;7(10):e212907. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2907. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34473210; PMCID: PMC8414358.

244. Villalona S, Ferrante J, Villalona S, et al. More than cervical cancer: Understanding racial/ethnic disparities in oropharyngeal cancer outcomes among males by HPV status. Ann Fam Med. 2022 Apr 1;20(20 Suppl 1):2625. doi: 10.1370/afm.20.s1.2625. PMID: 36696662; PMCID: PMC10548931.

245. Boyer SN, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. Cancer Res. 1996 Oct 15;56(20):4620-4. PMID: 8840974. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8840974/

246. Gonçalves MA, Donadi EA. Immune cellular response to HPV: current concepts. Braz J Infect Dis. 2004 Feb;8(1):1-9. PMID: 15137933. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15137933/

247. Jimenez-Flores R, Mendez-Cruz R, Ojeda-Ortiz J, et al. High-risk human papilloma virus infection decreases the frequency of dendritic Langerhans' cells in the human female genital tract. Immunology. 2006 Feb;117(2):220-8. doi:10.1111/j.1365-2567.2005.02282.x. PMCID: PMC1782223.

248. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. Curr Cancer Drug Targets. 2007 Feb;7(1):79-89. doi:10.2174/156800907780006869. PMID: 17305480.

249. Chang YE, Laimins LA. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. J Virol. 2000 May;74(9):4174-82. doi:10.1128/jvi.74.9.4174-4182.2000. PMID: 10756030

250. Barnard P, McMillan NA. The human papillomavirus E7 oncoprotein abrogates signaling mediated by interferon-alpha. Virology. 1999 Jul 5;259(2):305-13. doi: 10.1006/viro.1999.9771. PMID: 10388655.

251. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, et al. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. J Biol Chem. 2000 Mar 10;275(10):6764-9. doi:10.1074/jbc.275.10.6764.

252. Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, et al; VALGENT Study Group. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities. J Clin Microbiol. 2013 May;51(5):1458-64. doi: 10.1128/JCM.00087-13 .

253. Cricca M, Venturoli S, Leo E, et al. Disruption of HPV 16 E1 and E2 genes in precancerous cervical lesions. J Virol Methods. 2009 Jun;158(1-2):180-3. doi: 10.1016/j.jviromet.2009.01.005.

254. Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, et al. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Biomed Res Int. 2013;2013:519619. doi:10.1155/2013/519619. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24383054; PMCID: PMC3872027.

255. Dall KL, Scarpini CG, Roberts I, et al. Characterization of naturally occurring HPV16 integration sites isolated from cervical keratinocytes under noncompetitive conditions. Cancer Res. 2008 Oct 15;68(20):8249-59. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1741. PMID: 18922896.

256. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Feb 28;92(5):1654-8. doi: 10.1073/pnas.92.5.1654. PMCID: PMC42578.

257. Pathare SM, Gerstung M, Beerenwinkel N, et al. Clinicopathological and prognostic implications of

genetic alterations in oral cancers. Oncol Lett. 2011 May;2(3):445-451. doi: 10.3892/ol.2011.271.

258. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, et al. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. Cell. 1993 Nov 5;75(3):495-505. doi:10.1016/0092-8674(93)90384-3. PMID: 8221889.

259. Kamel Khalili and Kuan-Teh Jenng «Viral Oncology» Wiley-Blackwell publications ISBN: 978-0-470-37991-2. March 2010

260. Barr AR, Cooper S, Heldt FS, et al. DNA damage during S-phase mediates the proliferation-quiescence decision in the subsequent G1 via p21 expression. Nat Commun. 2017 Mar 20;8:14728. doi: 10.1038/ncomms14728. PMID: 28317845; PMCID: PMC5364389.

261. Filippova M, Johnson MM, Bautista M, et al. The large and small isoforms of human papillomavirus type 16 E6 bind to and differentially affect procaspase 8 stability and activity. J Virol. 2007 Apr;81(8):4116-29. doi:10.1128/JVI.01924-06. Epub 2007 Jan 31. PMID: 17267478.

262. Magal SS, Jackman A, Ish-Shalom S, et al. Downregulation of Bax mRNA expression and protein stability by the E6 protein of human papillomavirus 16. J Gen Virol. 2005 Mar;86(Pt 3):611-621. doi: 10.1099/vir.0.80453-0. PMID: 15722521.

263. Shah M, Anwar MA, Park S, et al. In silico mechanistic analysis of IRF3 inactivation and high-risk HPV E6 species-dependent drug response. Sci Rep. 2015 Aug 20;5:13446. doi: 10.1038/srep13446.

264. Xie X, Piao L, Bullock BN, et al. Targeting HPV16 E6-p300 interaction reactivates p53 and inhibits the tumorigenicity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. Oncogene. 2014 Feb 20;33(8):1037-46. doi:10.1038/onc.2013.25. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23474763.

265. Liu X, Dakic A, Zhang Y, et al. HPV E6 protein interacts physically and functionally with the cellular telomerase complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 3;106(44):18780-5. doi:10.1073/pnas.0906357106. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19843693; PMCID: PMC2773972.

266. Fischer M, Uxa S, Stanko C, et al. Human papilloma virus E7 oncoprotein abrogates the p53-p21-DREAM pathway. Sci Rep. 2017 Jun 1;7(1):2603. doi:10.1038/s41598-017-02831-9.

267. Santacroce L, Di Cosola M, Bottalico L, et al. Focus on HPV Infection and the Molecular Mechanisms of Oral Carcinogenesis. Viruses. 2021 Mar 26;13(4):559. doi:10.3390/v13040559.

268. Antonsson A, Payne E, Hengst K, et al. The human papillomavirus type 16 E7 protein binds human interferon regulatory factor-9 via a novel PEST domain required for transformation. J Interferon Cytokine Res. 2006 Jul;26(7):455-61. doi: 10.1089/jir.2006.26.455. PMID: 16800784.

269. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002 May;2(5):342-50. doi:10.1038/nrc798. PMID: 12044010.

270. Patel D, Incassati A, Wang N, et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 cause polyploidy in human keratinocytes and up-regulation of G2-M-phase proteins. Cancer Res. 2004 Feb 15;64(4):1299-306. doi:10.1158/0008-5472.can-03-2917. PMID: 14973072.

271. Wu M, Huang H, Tang Y, et al. Unveiling the multifaceted realm of human papillomavirus: a comprehensive exploration of biology, interactions, and advances in cancer management. Front Immunol. 2024 Aug 8;15:1430544. doi:10.3389/fimmu.2024.1430544. PMCID: PMC11338918.

272. Straight SW, Hinkle PM, Jewers RJ, et al. The E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16

transforms fibroblasts and effects the downregulation of the epidermal growth factor receptor in keratinocytes. J Virol. 1993 Aug;67(8):4521-32. doi: 10.1128/JVI.67.8.4521-4532.1993.

273. Belleudi F, Leone L, Purpura V, et al. HPV16 E5 affects the KGFR/FGFR2b-mediated epithelial growth through alteration of the receptor expression, signaling and endocytic traffic. Oncogene. 2011 Dec 15;30(50):4963-76. doi: 10.1038/onc.2011.203. Epub 2011 May 30. PMID: 21625213.

274. Li Q, Tie Y, Alu A, et al. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. Signal Transduct Target Ther. 2023 Jan 16;8(1):31. doi:10.1038/s41392-022-01297-0.

275. Chow LQM. Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1715715. PMID: 31893516.

276. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. Viruses. 2019 Oct 9;11(10):922. doi: 10.3390/v11100922. PMID: 31600915; PMCID: PMC6833051.

277. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

278. Lim I, Tan J, Alam A, et al. Epigenetics in the diagnosis and prognosis of head and neck cancer: A systematic review J Oral Pathol Med 2024 Feb;53(2):90-106. doi:10.1111/jop.13513 Epub 2024 Feb 5

279. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, et al. Head and neck cancer. Lancet. 2021 Dec 18;398(10318):2289-2299. doi:10.1016/S0140-6736(21)01550-6. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34562395.

280. Ruffin AT, Li H, Vujanovic L, et al. Improving head and neck cancer therapies by immunomodulation of the tumour microenvironment. Nat Rev Cancer. 2023 Mar;23(3):173-188. doi:10.1038/s41568-022-00531-9. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36456755; PMCID: PMC9992112.

281. Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. Br J Cancer. 2020 Feb;122(3):306-314. doi:10.1038/s41416-019-0602-7. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31708575.

282. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. Anticancer Res. 1998 Nov-Dec;18(6B):4779-86. PMID: 9891557. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9891557/

283. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol. 2004 Dec;31(6):726-33. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.013. PMID: 15599850.

284. Ensley J.F, Gutkind S, Jacobs J, et al. Head and Neck Cancer: Emerging Perspectives Academic Press; 1 edition Jan. 6, 2003

285. Chin D, Boyle GM, Porceddu S, et al. Head and neck cancer: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther. 2006 Jul;6(7):1111-8. doi:10.1586/14737140.6.7.1111. PMID: 16831082.

286. Döbrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. Cancer Metastasis Rev. 2005 Jan;24(1):9-17. doi:10.1007/s10555-005-5044-4. PMID: 15785869.

287. Ghiani L, Chiocca S. High Risk-Human Papillomavirus in HNSCC: Present and Future Challenges for Epigenetic Therapies. Int J Mol Sci. 2022 Mar 23;23(7):3483. doi: 10.3390/ijms23073483. PMID: 35408843; PMCID: PMC8998945.

288. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi:

10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.

289. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(1):47-62. doi: 10.1177/154411130301400105. PMID: 12764019.

290. Ndon S, Singh A, Ha PK, et al. Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer: Global Epidemiology and Public Policy Implications. Cancers (Basel). 2023 Aug 13;15(16):4080. doi: 10.3390/cancers15164080. PMID: 37627108; PMCID: PMC10452639.

291. Woods KV, Shillitoe EJ, Spitz MR, et al. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med. 1993 Mar;22(3):101-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.1993.tb01038.x.

292. de Villiers EM. Human pathogenic papillomavirus types: an update. Curr Top Microbiol Immunol. 1994;186:1-12. doi:10.1007/978-3-642-78487-3_1. PMID: 8205835.

293. Praetorius F. HPV-associated diseases of oral mucosa. Clin Dermatol. 1997 May-Jun;15(3):399-413. doi:10.1016/s0738-081x(96)00157-5. PMID: 9255446.

294. Castro TP, Bussoloti Filho I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. Braz J Otorhinolaryngol. 2006 Mar-Apr;72(2):272-82. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30068-9. PMID: 16951865; PMCID: PMC9445676.

295. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, et al. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. Med Microbiol Immunol. 2003 Aug;192(3):145-8. doi:10.1007/s00430-002-0161-y. Epub 2002 Nov 1. PMID: 12920590.

296. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001 Jun;91(6):622-35. doi:10.1067/moe.2001.115392. PMID: 11402272.

297. Marklund L, Hammarstedt L. Impact of HPV in Oropharyngeal Cancer. J Oncol. 2011;2011:509036. doi: 10.1155/2011/509036. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21234307

298. St Guily JL, Clavel C, Okaïs C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. Head Neck Oncol. 2011 Feb 7;3(1):6. doi:10.1186/1758-3284-3-6. PMCID: PMC3045366.

299. Ramqvist T, Dalianis T. Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2010 Nov;16(11):1671-7. doi: 10.3201/eid1611.100452. PMID: 21029523.

300. Begum S, Cao D, Gillison M, et al. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. Clin Cancer Res. 2005 Aug 15;11(16):5694-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0587. PMID: 16115905.

301. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, et al. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. Head Neck Pathol. 2012 Jul;6 Suppl 1(Suppl 1):S104-20. doi: 10.1007/s12105-012-0368-1. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22782230; PMCID: PMC3394168.

302. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr, et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. Head Neck. 2011 Apr;33(4):581-6. doi:10.1002/hed.21421. PMID: 20848441.

303. Venuti A, Manni V, Morello R, et al. Physical state and expression of human papillomavirus in laryngeal carcinoma and surrounding normal mucosa. J Med Virol. 2000 Apr;60(4):396-402. doi: 10.1002/(sici)1096-9071(200004)60:4<396::aid-jmv6>3.0.co;2-v. PMID: 10686022.

304. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Feb;14(2):467-75. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551. PMID: 15734974.

305. Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaheri A. Human papillomavirus in larynx. Laryngoscope. 2002 Apr;112(4):700-7. doi: 10.1097/00005537-200204000-00020. PMID: 12150527.

306. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. Virus Res. 2002 Nov;89(2):183-90. doi: 10.1016/s0168-1702(02)00187-9. PMID: 12445658.

307. Kovalenko S, Lukashenko P, Romanovskaya A, et al. Distribution and density of CD1a+ and CD83+ dendritic cells in HPV-associated laryngeal papillomas. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 Feb;73(2):249-56.doi:10.1016/j.ijporl.2008.10.016. Epub 2008 Dec4

308. Hagensee ME. Infection with Human Papillomavirus: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Curr Infect Dis Rep. 2000 Feb;2(1):18-24. doi: 10.1007/s11908-000-0083-z .

309. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2000 May 3;92(9):709-20. doi: 10.1093/jnci/92.9.709. PMID: 10793107.

310. Perry ME, Jones MM, Mustafa Y. Structure of the crypt epithelium in human palatine tonsils. Acta Otolaryngol Suppl. 1988;454:53-9. doi: 10.3109/00016488809125005. PMID: 3223268.

311. McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, et al. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. Laryngoscope. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1605-10. doi: 10.1097/00005537-199811000-00004.

312. Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. Clin Transl Oncol. 2011 Feb;13(2):88-97. doi: 10.1007/s12094-011-0624-y. PMID: 21324796.

313. Stenner M, Yosef B, Huebbers CU, et al. Nuclear translocation of β-catenin and decreased expression of epithelial cadherin in human papillomavirus-positive tonsillar cancer: an early event in human papillomavirus-related tumour progression? Histopathology. 2011 Jun;58(7):1117-26. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03805.x. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21438909.

314. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. J Clin Oncol. 2006 Feb 10;24(5):736-47. doi: 10.1200/JCO.2004.00.3335. Epub 2006 Jan 9. PMID: 16401683.

315. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. Head Neck. 2008 Jul;30(7):898-903. doi: 10.1002/hed.20796. PMID: 18383529.

316. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008 Mar 19;100(6):407-20. doi: 10.1093/jnci/djn025. Epub 2008 Mar 11. PMID: 18334711.

317. Westra WH. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. Head Neck Pathol. 2012 Jul;6 Suppl 1(Suppl 1):S48-54. doi: 10.1007/s12105-012-0371-6. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22782223; PMCID: PMC3394160.

318. Attner P, Näsman A, Du J, et al. Survival in patients with human papillomavirus positive tonsillar cancer in relation to treatment. Int J Cancer. 2012 Sep 1;131(5):1124-30. doi: 10.1002/ijc.26490.

319. Genden EM, Sambur IM, de Almeida JR, et al. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Feb;270(2):405-16. doi: 10.1007/s00405-012-2086-4. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22752642.

320. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2012 Dec;48(12):1191-201. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.06.019. Epub 2012 Jul 28. PMID: 22841677.

321. Straetmans JM, Olthof N, Mooren JJ, et al. Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas. Laryngoscope. 2009 Oct;119(10):1951-7. doi: 10.1002/lary.20593. PMID: 19650127.

322. Sinha P, Logan HL, Mendenhall WM. Human papillomavirus, smoking, and head and neck cancer. Am J Otolaryngol. 2012 Jan-Feb;33(1):130-6. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.02.001. Epub 2011 May 5.

323. Fonsêca TC, Jural LA, Marañón-Vásquez GA, et al. Global prevalence of human papillomavirus-related oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2023 Dec 30;28(1):62. doi: 10.1007/s00784-023-05425-0. PMID: 38158517.

324. GLOBOCAN. World Health Organization. 2022. Available online: https://gco.iarc.fr/ (accessed on 26 April 2024).

325. Stjernstrøm KD, Jensen JS, Jakobsen KK, et al. Current status of human papillomavirus positivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma in Europe: a systematic review. Acta Otolaryngol. 2019 Dec;139(12):1112-1116. doi: 10.1080/00016489.2019.1669820. Epub 2019 Sep 27.

326. Carlander AF, Jakobsen KK, Bendtsen SK, et al. A Contemporary Systematic Review on Repartition of HPV-Positivity in Oropharyngeal Cancer Worldwide. Viruses. 2021 Jul 9;13(7):1326. doi: 10.3390/v13071326. PMID: 34372532; PMCID: PMC8310083.

327. Lechner M, Liu J, Masterson L, et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):306-327. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105976; PMCID: PMC8805140.

328. Faraji F, Rettig EM, Tsai HL, et al. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. Cancer. 2019 Mar 1;125(5):761-769. doi: 10.1002/cncr.31841.

329. Argirion I, Zarins KR, McHugh J, et al. Increasing prevalence of HPV in oropharyngeal carcinoma suggests adaptation of p16 screening in Southeast Asia. J Clin Virol. 2020 Nov;132:104637. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104637. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32932151.

330. Hwang TZ, Hsiao JR, Tsai CR, et al. Incidence trends of human papillomavirus-related head and neck cancer in Taiwan, 1995-2009. Int J Cancer. 2015 Jul 15;137(2):395-408. doi: 10.1002/ijc.29330.

331. Wittekindt C, Wagner S, Bushnak A, et al. Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. Cancer Prev Res (Phila). 2019 Jun;12(6):375-382. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0098.

332. Zamani M, Grønhøj C, Jensen DH, et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal

cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. Eur J Cancer. 2020 Jul;134:52-59. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.027. Epub 2020 May 24. PMID: 32460181.

333. Del Mistro A, Frayle H, Menegaldo A, et al. Age-independent increasing prevalence of Human Papillomavirus-driven oropharyngeal carcinomas in North-East Italy. Sci Rep. 2020 Jun 9;10(1):9320. doi: 10.1038/s41598-020-66323-z. PMID: 32518378; PMCID: PMC7283341.

334. Donà MG, Rollo F, Pichi B, et al. Evolving Profile of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in a National Cancer Institute in Italy: A 10-Year Retrospective Study. Microorganisms. 2020 Sep 29;8(10):1498. doi: 10.3390/microorganisms8101498. PMCID: PMC7599861.

335. Girardi FM, Wagner VP, Martins MD, et al. Prevalence of p16 expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma in southern Brazil. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020 Dec;130(6):681-691. doi: 10.1016/j.oooo.2020.08.021. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32981865.

336. Chen SY, Massa S, Mazul AL, et al. The association of smoking and outcomes in HPV-positive oropharyngeal cancer: A systematic review. Am J Otolaryngol. 2020 Sep-Oct;41(5):102592. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102592. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32521295.

337. D'Souza G, Wentz A, Kluz N, et al. Sex Differences in Risk Factors and Natural History of Oral Human Papillomavirus Infection. J Infect Dis. 2016 Jun 15;213(12):1893-6. doi: 10.1093/infdis/jiw063. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26908748; PMCID: PMC9136851.

338. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi:10.1002/ijc.30716.

339. Blumberg J, Monjane L, Prasad M, et al. Investigation of the presence of HPV related oropharyngeal and oral tongue squamous cell carcinoma in Mozambique. Cancer Epidemiol. 2015 Dec;39(6):1000-5. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.015. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26590333; PMCID: PMC6384508.

340. Rettig EM, Gooi Z, Bardin R, et al. Oral Human Papillomavirus Infection and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Rural Northwest Cameroon. OTO Open. 2019 Jan 4;3(1):2473974X18818415. doi: 10.1177/2473974X18818415. PMCID: PMC6572919.

341. Kreimer AR, Chaturvedi AK, Alemany L, et al. Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. Oral Oncol. 2020 Sep;108:104736. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104736.

342. Rettig EM, Fakhry C, Khararjian A, et al. Age Profile of Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jun 1;144(6):538-539. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0310. PMID: 29710071; PMCID: PMC5933458.

343. Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, et al. Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. J Clin Oncol. 2019 Jun 20;37(18):1538-1546. doi: 10.1200/JCO.19.00370.

344. Chaturvedi AK, Zumsteg ZS. A snapshot of the evolving epidemiology of oropharynx cancers. Cancer. 2018 Jul 15;124(14):2893-2896. doi: 10.1002/cncr.31383 . Epub 2018 Apr 30.

345. Ramer I, Varier I, Zhang D, et al. Racial disparities in incidence of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer in an urban population. Cancer Epidemiol. 2016 Oct;44:91-95. doi: 10.1016/j.canep.2016.07.004. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27518158.

346. Liederbach E, Kyrillos A, Wang CH, et al. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2017 Feb 1;140(3):504-512. doi: 10.1002/ijc.30442. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27667729.

347. Romanitan M, Näsman A, Ramqvist T, et al. Human papillomavirus frequency in oral and oropharyngeal cancer in Greece. Anticancer Res. 2008 Jul-Aug; 28(4B): 2077-80. PMID: 18751378. https://ar.iiarjournals.org/content/28/4B/2077.long

348. Adamopoulou M, Vairaktaris E, Nkenke E, et al. Prevalence of human papillomavirus in saliva and cervix of sexually active women. Gynecol Oncol. 2013 May;129(2):395-400. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.015. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23428459.

349. Blioumi E, Chatzidimitriou D, Pazartzi Ch, et al. Detection and typing of human papillomaviruses (HPV) in malignant, dysplastic, nondysplastic and normal oral epithelium by nested polymerase chain reaction, immunohistochemistry, and transitional electron microscopy in patients of northern Greece. Oral Oncol. 2014 Sep;50(9):840-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.06.011. Epub 2014 Jul 17.

350. Tsimplaki E, Argyri E, Xesfyngi D, et al. Prevalence and expression of human papillomavirus in 53 patients with oral tongue squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2014 Feb;34(2):1021-5. PMID: 24511049. https://ar.iiarjournals.org/content/34/2/1021.long

351. Argyris PP, Kademani D, Pambuccian SE, et al. Comparison between p16 INK4A immunohistochemistry and human papillomavirus polymerase chain reaction assay in oral papillary squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Oct;71(10):1676-82. doi: 10.1016/j.joms.2013.04.004. Epub 2013 May 22. PMID: 23706276.

352. Tsimplaki E, Argyri E, Sakellaridis A, et al. Oropharyngeal and laryngeal but not oral cancers are strongly associated with high-risk human papillomavirus in 172 Greek patients. J Med Virol. 2017 Jan;89(1):170-176. doi: 10.1002/jmv.24614. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27335246.

353. Psyrri A, Psychogios G, Kyrodimos E, et al. Evaluation of the attributable fraction and burden of HPV-related oropharyngeal cancers in Greece-the ORPHEAS study. ESMO Open. 2024 Oct;9(10):103724. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103724. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39298992.

354. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. J Natl Cancer Inst. 1998 Nov 4;90(21):1626-36. doi: 10.1093/jnci/90.21.1626. PMID: 9811312.

355. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst. 2003 Dec 3;95(23):1772-83. doi: 10.1093/jnci/djg107. PMID: 14652239.

356. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. Int J Cancer. 2004 Feb 20;108(5):766-72. doi: 10.1002/ijc.11633. PMID: 14696105.

357. Psychogios G, Alexiou C, Agaimy A, et al. Epidemiology and survival of HPV-related tonsillar carcinoma. Cancer Med. 2014 Jun;3(3):652-9. doi: 10.1002/cam4.212. Epub 2014 Mar 10.

358. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.90, Human Papillomaviruses, Lyon, 2007

359. Smith MH. WHO classification-oral cavity & oropharynx. PathologyOutlines.com website. https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityWHOoropharynx.html. Accessed October 2025.

360. WHO Classification of Head and Neck Tumours [5th edition] 2022. https://dokumen.pub/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html

361. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med. 2008 Mar;37(3):127-33. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x. PMID: 18251935.

362. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):317-23. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.016. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18674954.

363. Al-Qahtani K, Brousseau V, Paczesny D, et al. Koilocytosis in oral squamous cell carcinoma: what does it mean? J Otolaryngol. 2007 Feb;36(1):26-31. doi: 10.2310/7070.2006.0049. PMID: 17376347.

364. Fornatora M, Jones AC, Kerpel S, et al. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocytic dysplasia): an entity of unknown biologic potential. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996 Jul;82(1):47-56. doi: 10.1016/s1079-2104(96)80377-5. PMID: 8843454.

365. Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A, et al. The prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. J Oral Pathol Med. 2009 Feb;38(2):181-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00723.x. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19141061

366. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2007 Nov;36(10):575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x. PMID: 17944749.

367. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncol. 2003 Dec;39(8):770-80. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00102-7. PMID: 13679200.

368. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. 2008 Jan;37(1):1-10. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x . PMID: 18154571.

369. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. Oral Oncol. 2004 Feb;40(2):158-63. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00145-3. PMID: 14693239.

370. Barnes, L., Eveson, J.W., Reichart, P., et al. (2005) World Health Organization Classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the head and neck. IARC Press, Lyon. pp.163-181 https://dokumen.pub/qdownload/who-classification-of-head-and-neck-tumours-5nbsped-2365733929.html

371. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, et al. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. J Oral Pathol Med. 2007 Jan;36(1):25-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00491.x. PMID: 17181738.

372. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, et al. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Berlin: Springer, 1997.

373. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin. 2002 Jul-Aug;52(4):195-215. doi: 10.3322/canjclin.52.4.195. PMID: 12139232.

374. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. Oral Oncol. 2005 Jul;41(6):551-61. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.12.003. Epub 2005 Apr 9. PMID: 15975518.

375. Parasuraman, L., Bal, M., Pai, P.S. (2019). Erythroplakia and Erythroleucoplakia. In: Brennan, P., Aldridge, T., Dwivedi, R. (eds) Premalignant Conditions of the Oral Cavity. Head and Neck Cancer Clinics. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9_5

376. Tilakaratne WM, Klinikowski MF, Saku T, et al. Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis. Oral Oncol. 2006 Jul;42(6):561-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.08.005.

377. Αγγελόπουλος Α, Παπανικολάου Σ, Αγγελοπούλου Ε, Σύγχρονη στοματική και Γναθοπροσωπική παθολογία. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 2000, 259-266.

378. Παναγιώτου ΠΧ. Στοματολογία, Εκδόσεις Φωτοτυπική. Θεσσαλονίκη, 1994.

379. Pentenero M, Donadini A, Di Nallo E, et al. Distinctive chromosomal instability patterns in oral verrucous and squamous cell carcinomas detected by high-resolution DNA flow cytometry. Cancer. 2011 Nov 15;117(22):5052-7. doi: 10.1002/cncr.26126. Epub 2011 May 16. PMID: 21590686.

380. Pereira MC, Oliveira DT, Landman G, et al. Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: prognostic relevance. J Can Dent Assoc. 2007 May;73(4):339-44. PMID: 17484800. https://www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-4/339.pdf

381. Gimenez-Conti IB, Collet AM, Lanfranchi H, et al. p53, Rb, and cyclin D1 expression in human oral verrucous carcinomas. Cancer. 1996 Jul 1;78(1):17-23. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960701)78:1<17::AID-CNCR4>3.0.CO;2-E. PMID: 8646714

382. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) World Health Organization 2022 https://icd.who.int/browse11/l-m/en.

383. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. CA Cancer J Clin. 2015 Sep-Oct;65(5):401-21. doi: 10.3322/caac.21293. Epub 2015 Jul 27.

384. Sieczka E, Datta R, Singh A, et al. Cancer of the buccal mucosa: are margins and T-stage accurate predictors of local control? Am J Otolaryngol. 2001 Nov-Dec;22(6):395-9. doi:10.1053/ajot.2001.28067. PMID: 11713724.

385. Chhetri DK, Rawnsley JD, Calcaterra TC. Carcinoma of the buccal mucosa. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Nov;123(5):566-71. doi: 10.1067/mhn.2000.110539. PMID: 11077342.

386. Williamson AJ, Mullangi S, Gajra A. Tonsil Cancer. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30725923. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537238/

387. Tucker HM. Carcinoma of the posterior pharyngeal wall: surgical management with preservation of the larynx. Cleve Clin Q. 1976 Summer;43(2):61-9. doi: 10.3949/ccjm.43.2.61. PMID: 1277530.

388. Kovarik PD, Cvek J, Patil R, et al. Squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall: A comparative analysis of oropharyngeal origin versus hypopharyngeal origin. J Laryngol Otol. 2024 Nov 15;139(7):1-5. doi: 10.1017/S002221512400224X. Epub ahead of print. PMID: 39545316.

389. Lewis-Jones H, Colley S, Gibson D. Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National

Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S28-S31. doi:10.1017/S0022215116000396. PMID: 27841111; PMCID: PMC4873922.

390. Becker M, Zaidi H. Imaging in head and neck squamous cell carcinoma: the potential role of PET/MRI. Br J Radiol. 2014 Apr;87(1036):20130677. doi: 10.1259/bjr.20130677. Epub 2014 Feb 3.

391. de Bree R, Senft A, Coca-Pelaz A, et al. Detection of Distant Metastases in Head and Neck Cancer: Changing Landscape. Adv Ther. 2018 Feb;35(2):161-172. doi: 10.1007/s12325-018-0662-8. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29396680.

392. Morsing A, Hildebrandt MG, Vilstrup MH, et al. Hybrid PET/MRI in major cancers: a scoping review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2138-2151. doi: 10.1007/s00259-019-04402-8. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31267161.

393. Kim SY, Kim JS, Yi JS, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2011 Sep;18(9):2579-84. doi: 10.1245/s10434-011-1655-x. Epub 2011 Mar 16.

394. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jul;130(7):837-43. doi: 10.1001/archotol.130.7.837.

395. Ahmad A, Branstetter BF 4th. CT versus MR: still a tough decision. Otolaryngol Clin North Am. 2008 Feb;41(1):1-22, v. doi: 10.1016/j.otc.2007.10.001. PMID: 18261524.

396. Haerle SK, Strobel K, Ahmad N, et al. Contrast-enhanced ^{18}F-FDG-PET/CT for the assessment of necrotic lymph node metastases. Head Neck. 2011 Mar;33(3):324-9. doi:10.1002/hed.21447.

397. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Aug;29(8):1024-30. doi: 10.1007/s00259-002-0819-0. Epub 2002 May 4. PMID: 12173016.

398. Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, et al. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2011 Jul;47(7):653-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.011. Epub 2011 Jun 11. PMID: 21658990.

399. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. Laryngoscope. 2005 Apr;115(4):629-39. doi: 10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1.

400. Grandi C, Alloisio M, Moglia D, et al. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. Head Neck Surg. 1985 Nov-Dec;8(2):67-73. doi:10.1002/hed.2890080202 . PMID: 4077553.

401. Stoeckli SJ, Haerle SK, Strobel K, et al. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Head Neck. 2012 Apr;34(4):469-76. doi: 10.1002/hed.21764. Epub 2011 May 20. PMID: 21604319.

402. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Sep;126(9):1091-6. doi:10.1001/archotol.126.9.1091. PMID: 10979122.

403. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol. 2007 Nov;64(2):266-72. doi:10.1016/j.ejrad.2007.02.037. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17391885.

404. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2007 Sep;117(9):1539-51. doi: 10.1097/MLG.0b013e318093ee67.

405. Kim JW, Roh JL, Kim JS, et al. (18)F-FDG PET/CT surveillance at 3-6 and 12 months for detection of recurrence and second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Br J Cancer. 2013 Dec 10;109(12):2973-9. doi: 10.1038/bjc.2013.668. Epub 2013 Oct 22.

406. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)--detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Jun;36(6):919-27. doi:10.1007/s00259-009-1064-6. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19205699.

407. Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Apr;125(4):379-82. doi:10.1001/archotol.125.4.379. PMID: 10208674.

408. Lester SE, Wight RG. 'When will I see you again?' Using local recurrence data to develop a regimen for routine surveillance in post-treatment head and neck cancer patients. Clin Otolaryngol. 2009 Dec;34(6):546-51. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.02033.x. PMID: 20070764.

409. Westhofen M. Ultrasound B-scans in the follow-up of head and neck tumors. Head Neck Surg. 1987 May-Jun;9(5):272-8. doi: 10.1002/hed.2890090504. PMID: 3305422.

410. Ahuja A, Leung SF, Ying M, et al. Echography of metastatic nodes treated by radiotherapy. J Laryngol Otol. 1999 Nov;113(11):993-8. doi: 10.1017/s0022215100145797. PMID: 10696377.

411. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology. 2004 Oct;233(1):93-100. doi: 10.1148/radiol.2331030660. Epub 2004 Aug 18.

412. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, et al. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? Head Neck. 2003 Dec;25(12):990-9. doi: 10.1002/hed.10314. PMID: 14648857.

413. O'Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PA. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. Radiother Oncol. 2003 Mar;66(3):323-6. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00405-x.

414. Hsu YB, Chu PY, Liu JC, et al. Role of chest computed tomography in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Oct;134(10):1050-4. doi: 10.1001/archotol.134.10.1050.

415. Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, et al. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. Cancer Treat Rev. 2009 Dec;35(8):744-53. doi:10.1016/j.ctrv.2009.08.007. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19744793.

416. Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. Radiology. 2001 Sep;220(3):621-30. doi:10.1148/radiol.2202010063. PMID: 11526259.

417. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jan;130(1):105-9;

discussion 120-1. doi:10.1001/archotol.130.1.105. PMID: 14732778.

418. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol. 2008 Jun;33(3):210-22. doi:10.1111/j.1749-4486.2008.01688.x. PMID: 18559026.

419. Gupta T, Master Z, Kannan S, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Nov;38(11):2083-95. doi: 10.1007/s00259-011-1893-y. Epub 2011 Aug 19.

420. Ong SC, Schöder H, Lee NY, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. J Nucl Med. 2008 Apr;49(4):532-40. doi:10.2967/jnumed.107.044792. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18344440.

421. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. Head Neck. 2011 Dec;33(12):1675-82. doi: 10.1002/hed.21655 . Epub 2011 Jan 14. PMID: 22076976.

422. Lee JC, Kim JS, Lee JH, et al. F-18 FDG-PET as a routine surveillance tool for the detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2007 Aug;43(7):686-92. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.08.006. Epub 2006 Nov 16. PMID: 17112775.

423. Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? J Nucl Med. 2009 Jan;50(1):24-9. doi:10.2967/jnumed.108.055806.

424. Poh CF, Ng S, Berean KW, et al. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. J Can Dent Assoc. 2008 Apr;74(3):283-8. PMID: 18387269. https://www.cda-adc.ca/jcda/vol-74/issue-3/283.html

425. Mota-Ramírez A, Silvestre FJ, Simó JM. Oral biopsy in dental practice. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Nov 1;12(7):E504-10. PMID: 17978774. https://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv12_i7_pE504.pdf

426. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. J Oral Pathol Med. 2008 Feb;37(2):63-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00575.x. PMID: 18197849.

427. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, et al. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Aug;104(2):217-25. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.012. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17560138.

428. Tran T, Sundaram CP, Bahler CD, et al. Correcting the Shrinkage Effects of Formalin Fixation and Tissue Processing for Renal Tumors: toward Standardization of Pathological Reporting of Tumor Size. J Cancer. 2015 Jul 2;6(8):759-66. doi: 10.7150/jca.12094. PMCID: PMC4504112.

429. Jeong WJ, Paik JH, Cho SW, et al. Excisional biopsy for management of lateral tongue leukoplakia. J Oral Pathol Med. 2012 May;41(5):384-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01106.x. Epub 2011 Nov 12.

430. Chen S, Forman M, Sadow PM, et al. The Diagnostic Accuracy of Incisional Biopsy in the Oral Cavity. J Oral Maxillofac Surg. 2016 May;74(5):959-64. doi: 10.1016/j.joms.2015.11.006.

431. Logan RM, Goss AN. Biopsy of the oral mucosa and use of histopathology services. Aust Dent J. 2010 Jun;55 Suppl 1:9-13. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01194.x. PMID: 20553240.

432. Guthrie D, Peacock ZS, Sadow P, et al. Preoperative incisional and intraoperative frozen section biopsy techniques have comparable accuracy in the diagnosis of benign intraosseous jaw pathology. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Nov;70(11):2566-72. doi: 10.1016/j.joms.2011.11.023. Epub 2012 Jan 28.

433. Narawich Meemongkol, Kitti Jantharapattana, Paramee Thongsuksai, Quantitative and qualitative features of tissue biopsy for successful diagnosis of oral cancer, Oral Oncology Reports, Volume 5, 2023,100007, ISSN 2772-9060, https://doi.org/10.1016/j.oor.2022.100007.

434. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology. Development, structure, and function. In: Mosby. 2003, 389-413

435. Slootweg PJ, El-Naggar AK. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. Virchows Arch. 2018 Mar;472(3):311-313. doi: 10.1007/s00428-018-2320-6. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29450648.

436. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, et al. Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth: retrospective study in 128 patients. J Oral Pathol Med. 2009 Apr;38(4):343-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00751.x. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19222711.

437. Tanaka N, Sugihara K, Odajima T, et al. Oral squamous cell carcinoma: electron microscopic and immunohistochemical characteristics. Med Electron Microsc. 2002 Sep;35(3):127-38. doi: 10.1007/s007950200016. PMID: 12353133.

438. Frejborg E, Salo T, Salem A. Role of Cyclooxygenase-2 in Head and Neck Tumorigenesis. Int J Mol Sci. 2020 Dec 3;21(23):9246. doi:10.3390/ijms21239246. PMID: 33287464; PMCID: PMC7731111.

439. Escobar E, Gómez-Valenzuela F, Peñafiel C, et al. Immunohistochemical expression of COX-2, Ki-67, Bcl-2, Bax, VEGF and CD105 according to histological grading in oral squamous cell carcinoma. Rev Esp Patol. 2023 Jul-Sep;56(3):147-157. doi: 10.1016/j.patol.2023.02.005. Epub 2023 Jun 1.

440. Lewis JS Jr, Mirabello L, Liu P, et al. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Morphology and Subtypes by Human Papillomavirus Type and by 16 Lineages and Sublineages. Head Neck Pathol. 2021 Dec;15(4):1089-1098. doi: 10.1007/s12105-021-01318-4. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797697.

441. Gondim DD, Haynes W, Wang X, et al. Histologic Typing in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A 4-Year Prospective Practice Study With p16 and High-Risk HPV mRNA Testing Correlation. Am J Surg Pathol. 2016 Aug;40(8):1117-24. doi: 10.1097/PAS.0000000000000650.

442. Chernock RD. Morphologic features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx: 'keratinizing' and 'nonkeratinizing' histologic types as the basis for a consistent classification system. Head Neck Pathol. 2012 Jul;6 Suppl 1(Suppl 1):S41-7. doi:10.1007/s12105-012-0373-4.

443. Cardesa A, Zidar N, et al. Basaloid, Papillary, Spindle cell carcinoma, Adenosquamous carcinoma. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and Genetics Head and Neck Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005. p. 125-130.

444. Lewis JS Jr, Scantlebury JB, Luo J, et al. Tumor cell anaplasia and multinucleation are predictors of disease recurrence in oropharyngeal squamous cell carcinoma, including among just the human papillomavirus-related cancers. Am J Surg Pathol. 2012 Jul;36(7):1036-46.

doi:10.1097/PAS.0b013e3182583678. PMID: 22743286; PMCID: PMC3925618.

445. International Union Against Cancer. In: Harmer MH, ed. TNM Classification of Malignant Tumours. 3rd ed. Geneva, Switzerland: The Union; 1982.

446. Fleming ID. AJCC/TNM cancer staging, present and future. J Surg Oncol. 2001 Aug;77(4):233-6. doi: 10.1002/jso.1101. PMID: 11473370.

447. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):440-451. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26936027.

448. AJCC Cancer Staging Manual. In: Amin MB, Edge S, Greene FL, et al., eds. 8th ed. Springer International Publishing; 2017.

449. Ghali GE, Connor SM. Oral cancer: Classification Staging and Diagnosis. Peterson's principles of oral and Maxillofacial Surgery. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. 2nd edition. Hamilton-London.: BCDecker Inc.2004. p.617-630.

450. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. AJR Am J Roentgenol. 1992 May;158(5):961-9. doi: 10.2214/ajr.158.5.1566697.

451. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. J Clin Oncol. 2014 Dec 1;32(34):3858-66. doi:10.1200/JCO.2014.55.3925. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25366680.

452. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.

453. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):122-137. doi:10.3322/caac.21389. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28128848.

454. Shah J., Montero P. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. Rev. Med. Clin. Condes. 2018; Vol.29 No.4 pp397-404

455. SB Edge, DR Byrd, CC Compton, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. N.Y Springer; 2010.

456. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011 Nov 10;29(32):4294-301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969503; PMCID: PMC3221528.

457. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Feb;14(2):467-75. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551. PMID: 15734974.

458. Amin, M.B., Edge, S.B. and Greene, F.L. et al. 2017. AJCC cancer staging manual (Vol. 1024). New York: springer.

459. El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. Head Neck. 2012 Apr;34(4):459-61.

doi:10.1002/hed.21974. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180304.

460. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg. 1986 Oct;152(4):345-50. doi: 10.1016/0002-9610(86)90302-8. PMID: 3766861.

461. Shim SJ, Cha J, Koom WS, et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. Radiat Oncol. 2010 May 27;5:43. doi: 10.1186/1748-717X-5-43. PMID: 20504371; PMCID: PMC2887888.

462. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer; Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Dec;140(12):1138-48. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1548. PMID: 25075712.

463. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E1192-9. doi: 10.1002/hed.24190. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26514096; PMCID: PMC4996672.

464. Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Jan 1;88(1):122-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.002. PMID: 24331658.

465. NCCN Guidelines Version 5. 2025 Head and Neck Cancers https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

466. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296615.

467. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. Oral Oncol. 2005 Nov;41(10):1034-43. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.008. Epub 2005 Aug 29. PMID: 16129652.

468. Kowalski LP, Carvalho AL, Martins Priante AV, et al. Predictive factors for distant metastasis from oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2005 May;41(5):534-41. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.01.012. Epub 2005 Apr 9. PMID: 15878760.

469. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, et al. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019 Aug;129(8):E284-E298. doi:10.1002/lary.27627. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30570760.

470. Huang SF, Chang JT, Liao CT, et al. The role of elective neck dissection in early stage buccal cancer. Laryngoscope. 2015 Jan;125(1):128-33. doi: 10.1002/lary.24840. Epub 2014 Jul 14.

471. Liu M, Wang SJ, Yang X, et al. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. PLoS One. 2017 Jan 20;12(1):e0170322. doi:10.1371/journal.pone.0170322. PMID: 28107500; PMCID: PMC5249063.

472. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell

carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Dec 1;84(5):1198-205. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.008 Epub 2012 Jun 30. PMID: 22749632; PMCID: PMC3465463.

473. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1064-1072. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9457.

474. Fan, KH., Chen, YC., Lin, CY. et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for OSCC in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis. Radiat Oncol 12, 184 (2017). https://doi.org/10.1186/s13014-017-0910-0

475. Chaturvedi P, Prabhash K, Babu G, et al. Indian clinical practice consensus guidelines for the management of oral cavity cancer. Indian J Cancer. 2020 Feb;57(Supplement):S6-S8. doi: 10.4103/0019-509X.278975. PMID: 32167064.

476. Prabhash K, Babu G, Chaturvedi P, et al. Indian clinical practice consensus guidelines for the management of oropharyngeal cancer. Indian J Cancer. 2020 Feb;57(Supplement):S12-S15. doi: 10.4103/0019-509X.278976. PMID: 32167066.

477. Hurtuk A, Agrawal A, Old M, et al. Outcomes of transoral robotic surgery: a preliminary clinical experience. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Aug;145(2):248-53. doi: 10.1177/0194599811402172. PMID: 21810777; PMCID: PMC4277657.

478. Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, et al. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. Head Neck. 2011 Apr;33(4):573-80. doi: 10.1002/hed.21500. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21425382.

479. Wang KH, Inman JC, Hayden RE. Modern concepts in mandibular reconstruction in oral and oropharyngeal cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Apr;19(2):119-24. doi: 10.1097/MOO.0b013e328344a569. PMID: 21358547.

480. Genden EM, Rinaldo A, Jacobson A, et al. Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? Oral Oncol. 2005 Sep;41(8):776-82. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.12.002. Epub 2005 Mar 16. PMID: 16109354.

481. Bar Ad V, Chalian A. Management of clinically negative neck for the patients with head and neck squamous cell carcinomas in the modern era. Oral Oncol. 2008 Sep;44(9):817-22. doi:10.1016/j.oraloncology.2007.12.003. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18328776.

482. Köhler HF, Kowalski LP. How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 May;267(5):785-91. doi: 10.1007/s00405-009-1144-z. Epub 2009 Nov 11.

483. Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Dec 1;57(5):1480-91. doi: 10.1016/s0360-3016(03)01569-4. PMID: 14630288.

484. Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1;69(2):459-68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.013. Epub 2007 May 9. PMID: 17493769.

485. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American College of Radiology. American Society for Therapeutic Radiology and

Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jan 1;73(1):9-14. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.049. PMID: 19100920.

486. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, et al. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 1;46(1):195-205. doi:10.1016/s0360-3016(99)00304-1. PMID: 10656393.

487. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jun 1;71(2):377-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.010. Epub 2007 Dec 31. PMID: 18164838.

488. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):966-74. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.040. PMID: 17145527.

489. Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jun 1;56(2):573-85. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04617-5. PMID: 12738335.

490. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet. 2003 Sep 20;362(9388):933-40. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9.

491. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον Καρκίνο Κεφαλής–Τραχήλου https://www.hesmo.gr/images/kateuthintiries-odigies/consensus-meetings

492. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Ann Oncol. 1994 Jul;5(6):521-6. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058906. PMID: 7522527.

493. Huang M, Shen A, Ding J, et al. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. Trends Pharmacol Sci. 2014 Jan;35(1):41-50. doi: 10.1016/j.tips.2013.11.004.

494. What is targeted therapy? In: Targeted therapy to treat cancer. National Cancer Institute; Updated: May 31, 2022. Available from:https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

495. Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. Cancer Res. 1993 Aug 1;53(15):3579-84. PMID: 8339264. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339264/

496. Kang JJ, Ko A, Kil SH, et al. EGFR pathway targeting drugs in head and neck cancer in the era of immunotherapy. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2023 Jan;1878(1):188827. doi:10.1016/j.bbcan.2022.188827. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36309124.

497. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of

ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20(21):4292-302. doi:10.1200/JCO.2002.03.100. PMID: 12409327.

498. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78. doi: 10.1056/NEJMoa053422.

499. Kozakiewicz P, Grzybowska-Szatkowska L. Application of molecular targeted therapies in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Lett. 2018 May;15(5):7497-7505. doi: 10.3892/ol.2018.8300. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29725456

500. Devaraja K. Current Prospects of Molecular Therapeutics in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Pharmaceut Med. 2019 Aug;33(4):269-289. doi: 10.1007/s40290-019-00288-x.

501. Yadav A, Goyal P, Agrawal CR, et al. Efficacy and tolerability of nimotuzumab in combination with chemotherapy in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of head and neck at a cancer center in Northern India. Indian J Cancer. 2020 Jan-Mar;57(1):76-83. doi: 10.4103/ijc.IJC_469_18.

502. Tang X, He J, Li B, et al. Efficacy and Safety of Gefitinib in Patients with Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Oncol. 2019 May 23;2019:6273438. doi: 10.1155/2019/6273438. PMID: 31239839; PMCID: PMC6556337.

503. Healthyni, C.S., Subroto, T., Megantara, S., et al. (2022). Potential use of lapatinib in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (Review). World Academy of Sciences Journal, 4, 35. https://doi.org/10.3892/wasj.2022.170

504. Liu X, Suo H, Zhou S, et al. Afatinib induces pro-survival autophagy and increases sensitivity to apoptosis in stem-like HNSCC cells. Cell Death Dis. 2021 Jul 22;12(8):728. doi:10.1038/s41419-021-04011-0. PMID: 34294686; PMCID: PMC8298552.

505. Caponigro F, Formato R, Caraglia M, et al. Monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor with a focus on head and neck tumors. Curr Opin Oncol. 2005 May;17(3):212-7. doi: 10.1097/01.cco.0000159623.68506.cf. PMID: 15818163.

506. Williamson SK, Moon J, Huang CH, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3330-5. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6834. Epub 2010 May 24.

507. Yadav A, Kumar B, Teknos TN, et al. Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by downregulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA repair proteins. Mol Cancer Ther. 2011 Jul;10(7):1241-51. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0004. Epub 2011 May 6. PMID: 21551262.

508. Saba NF, Steuer CE, Ekpenyong A, et al. Pembrolizumab and cabozantinib in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase 2 trial. Nat Med. 2023 Apr;29(4):880-887. doi: 10.1038/s41591-023-02275-x. Epub 2023 Apr 3. Erratum in: Nat Med. 2024 Aug;30(8):2373. doi: 10.1038/s41591-023-02275-x . PMID: 37012550; PMCID: PMC10205145.

509. Bauman JE, Saba NF, Roe D, et al. Randomized Phase II Trial of Ficlatuzumab With or Without Cetuximab in Pan-Refractory, Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. J Clin Oncol. 2023 Aug 1;41(22):3851-3862. doi: 10.1200/JCO.22.01994. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36977289.

510. Desilets A, Soulières D. PI3K Inhibition for Squamous Cell Head and Neck Carcinoma. Cancer J.

2022 Sep-Oct 01;28(5):369-376. doi: 10.1097/PPO.0000000000000618. PMID: 36165725.

511. Smith AE, Chan S, Wang Z, et al. Tipifarnib Potentiates the Antitumor Effects of PI3Kα Inhibition in PIK3CA- and HRAS-Dysregulated HNSCC via Convergent Inhibition of mTOR Activity. Cancer Res. 2023 Oct 2;83(19):3252-3263. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0282. PMID: 37339176.
512. Evrard D, Dumont C, Gatineau M, et al. Targeting the Tumor Microenvironment through mTOR Inhibition and Chemotherapy as Induction Therapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The CAPRA Study. Cancers (Basel). 2022 Sep 17;14(18):4509. doi: 10.3390/cancers14184509. PMID: 36139669; PMCID: PMC9496893.
513. Munster P, Mita M, Mahipal A, et al. First-In-Human Phase I Study Of A Dual mTOR Kinase And DNA-PK Inhibitor (CC-115) In Advanced Malignancy. Cancer Manag Res. 2019 Dec 13;11:10463-10476. doi:10.2147/CMAR.S208720 PMID: 31853198; PMCID: PMC6916675.
514. Chen TH, Chang PM, Yang MH. Novel immune-modulating drugs for advanced head and neck cancer. Head Neck. 2019 Oct;41 Suppl 1:46-56. doi: 10.1002/hed.25929. PMID: 31573750.
515. Yang Z, Liao J, Cullen KJ, et al. Inhibition of IKKβ/NF-κB signaling pathway to improve Dasatinib efficacy in suppression of cisplatin-resistant head and neck squamous cell carcinoma. Cell Death Discov. 2020 May 15;6:36. doi: 10.1038/s41420-020-0270-7. PMCID: PMC7229171.
516. Li Z, Liao J, Yang Z, et al. Co-targeting EGFR and IKKβ/NF-κB signalling pathways in head and neck squamous cell carcinoma: a potential novel therapy for head and neck squamous cell cancer. Br J Cancer. 2019 Feb;120(3):306-316. doi: 10.1038/s41416-018-0351-z. Epub 2018 Dec 26.
517. Du Y, Peyser ND, Grandis JR. Integration of molecular targeted therapy with radiation in head and neck cancer. Pharmacol Ther. 2014 Apr;142(1):88-98. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.007.
518. Caicedo-Granados E, Lin R, Fujisawa C, et al. Wild-type p53 reactivation by small-molecule Minnelide™ in human papillomavirus (HPV)-positive head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2014 Dec;50(12):1149-56. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.09.013. Epub 2014 Oct 11.
519. Pollock NI, Grandis JR. HER2 as a therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2015 Feb 1;21(3):526-33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1432. Epub 2014 Nov 25.
520. Saddawi-Konefka R, Schokrpur S, Lui AJ, et al. HER2 and HER3 as Therapeutic Targets in Head and Neck Cancer. Cancer J. 2022 Sep-Oct 01;28(5):339-345. doi: 10.1097/PPO.0000000000000622.
521. Gandullo-Sánchez L, Ocaña A, Pandiella A. HER3 in cancer: from the bench to the bedside. J Exp Clin Cancer Res. 2022 Oct 21;41(1):310. doi:10.1186/s13046-022-02515-x. PMID: 36271429.
522. Okada T, Matsuki T, Fushimi C, et al. Nivolumab for Platinum-refractory and -sensitive Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Anticancer Res. 2022 Oct;42(10):4907-4912. doi:10.21873/anticanres.15996. PMID: 36192003.
523. Yamashita G, Okamoto I, Ito T, et al. Efficacy of Nivolumab and Pembrolizumab in Platinum-sensitive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Anticancer Res. 2023 Aug;43(8):3679-3683. doi:10.21873/anticanres.16550. PMID: 37500154.
524. Saleh K, Eid R, Haddad FG, et al. New developments in the management of head and neck cancer - impact of pembrolizumab. Ther Clin Risk Manag. 2018 Feb 19;14:295-303. doi: 10.2147/TCRM.S125059. PMID: 29497306; PMCID: PMC5822846.

525. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.

526. Yu C, Li Q, Zhang Y, et al. Current status and perspective of tumor immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Front Cell Dev Biol. 2022 Aug 26;10:941750. doi:10.3389/fcell.2022.941750. PMID: 36092724; PMCID: PMC9458968.

527. Alfieri S, Cavalieri S, Licitra L. Immunotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Apr;26(2):152-156. doi: 10.1097/MOO.0000000000000448.

528. Paderno A, Petrelli F, Lorini L, et al. The predictive role of PD-L1 in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2024 Jun;153:106799. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.106799. Epub 2024 May 9. PMID: 38729036.

529. Wang S, Wu ZZ, Zhu SW, et al. CTLA-4 blockade induces tumor pyroptosis via CD8+ T cells in head and neck squamous cell carcinoma. Mol Ther. 2023 Jul 5;31(7):2154-2168. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.02.023. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36869589; PMCID: PMC10362385.

530. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. Annu Rev Pathol. 2021 Jan 24;16:223-249. doi:10.1146/annurev-pathol-042020-042741. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197221.

531. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2166-2180. doi: 10.1200/JCO.22.00332. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36473143; PMCID: PMC10115555.

532. Hu C, Liu M, Li Y, et al. Recent advances and future perspectives of CAR-T cell therapy in head and neck cancer. Front Immunol. 2023 Jun 29;14:1213716. doi: 10.3389/fimmu.2023.1213716.1213716.

533. Wang X, Shen Y, Wan X, et al. Oncolytic virotherapy evolved into the fourth generation as tumor immunotherapy. J Transl Med. 2023 Jul 25;21(1):500. doi: 10.1186/s12967-023-04360-8.

534. Liang M. Clinical development of oncolytic viruses in China. Curr Pharm Biotechnol. 2012 Jul;13(9):1852-7. doi:10.2174/138920112800958760. PMID: 21740357.

535. Mansfield D, Pencavel T, Kyula JN, et al. Oncolytic Vaccinia virus and radiotherapy in head and neck cancer. Oral Oncol. 2013 Feb;49(2):108-18. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.019.

536. Ding Z, Li Q, Zhang R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer. Signal Transduct Target Ther. 2021 Jan 20;6(1):26. doi: 10.1038/s41392-020-00448-5.

537. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2014 May 1;20(9):2433-44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2617.

538. Lauterbach H, Schmidt S, Katchar K, et al. Development and Characterization of a Novel Non-Lytic Cancer Immunotherapy Using a Recombinant Arenavirus Vector Platform. Front Oncol. 2021 Oct 14;11:732166. doi: 10.3389/fonc.2021.732166. PMID: 34722273

539. Li L, Huang JL, Liu QC, et al. Endostatin gene therapy for liver cancer by a recombinant adenovirus delivery. World J Gastroenterol. 2004 Jul 1;10(13):1867-71. doi:10.3748/wjg.v10.i13.1867.

540. Xu F, Li S, Li XL, et al. Phase I and biodistribution study of recombinant adenovirus vector-mediated herpes simplex virus thymidine kinase gene and ganciclovir administration in patients with head and neck cancer and other malignant tumors. Cancer Gene Ther. 2009 Sep;16(9):723-30. doi: 10.1038/cgt.2009.19. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19363470.

541. Chen S, Zhang Y, Fan Z, et al. [The initial observation of adenovirus vector-mediated herpes simplex virus-thymidine kinase gene/ganciclovir system and photodynamic therapy for oral malignant tumor treatments]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2011 Dec;29(6):610-3, 617. Chinese. PMID: 22332573. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22332573/

542. Dehari H, Ito Y, Nakamura T, et al. Enhanced antitumor effect of RGD fiber-modified adenovirus for gene therapy of oral cancer. Cancer Gene Ther. 2003 Jan;10(1):75-85. doi:10.1038/sj.cgt.7700529.

543. Biktasova A, Hajek M, Sewell A, et al. Demethylation Therapy as a Targeted Treatment for Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Dec 1;23(23):7276-7287. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1438. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28916527.

544. Viet CT, Dang D, Achdjian S, et al. Decitabine rescues cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One. 2014 Nov 12;9(11):e112880. doi: 10.1371/journal.pone.0112880; PMCID: PMC4229295.

545. Burkitt K, Saloura V. Epigenetic Modifiers as Novel Therapeutic Targets and a Systematic Review of Clinical Studies Investigating Epigenetic Inhibitors in Head and Neck Cancer. Cancers (Basel). 2021 Oct 19;13(20):5241. doi: 10.3390/cancers13205241. PMID: 34680389; PMCID: PMC8534083.

546. Teknos TN, Grecula J, Agrawal A, et al. A phase 1 trial of Vorinostat in combination with concurrent chemoradiation therapy in the treatment of advanced staged head and neck squamous cell carcinoma. Invest New Drugs. 2019 Aug;37(4):702-710. doi: 10.1007/s10637-018-0696-4. Epub 2018 Dec 19.

547. Okuyama K, Naruse T, Yanamoto S. Tumor microenvironmental modification by the current target therapy for head and neck squamous cell carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 2023 May 5;42(1):114. doi:10.1186/s13046-023-02691-4. PMID: 37143088

548. Bann DV, Deschler DG, Goyal N. Novel Immunotherapeutic Approaches for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2016 Sep 22;8(10):87. doi: 10.3390/cancers8100087.

549. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. Pain Pract. 2014 Jan;14(1):32-42. doi:10.1111/papr.12045. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23464813.

550. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer. 2007 Mar 1;109(5):820-31. doi:10.1002/cncr.22484. PMID: 17236223.

551. Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. J Oral Pathol Med. 2001 Sep;30(8):471-80. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.030008471.x. PMID: 11545238.

552. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and

gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol. 2009 May;20 Suppl 4:174-7. doi: 10.1093/annonc/mdp165. PMID: 19454447.

553. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. Support Care Cancer. 2006 Jan;14(1):44-51. doi: 10.1007/s00520-005-0835-2. Epub 2005 Jun 10.

554. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1061-79. doi:10.1007/s00520-010-0837-6. Epub 2010 Mar 25.

555. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1089-98. doi: 10.1007/s00520-010-0898-6. Epub 2010 Jun 6.

556. Pauloski BR, Logemann JA, Fox JC, et al. Biomechanical analysis of the pharyngeal swallow in postsurgical patients with anterior tongue and floor of mouth resection and distal flap reconstruction. J Speech Hear Res. 1995 Feb;38(1):110-23. doi: 10.1044/jshr.3801.110. PMID: 7731203.

557. Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, et al. Speech and swallowing function after oral and oropharyngeal resections: one-year follow-up. Head Neck. 1994 Jul-Aug;16(4):313-22. doi: 10.1002/hed.2880160404. PMID: 8056575.

558. Taylor SG 4th, Murthy AK, Griem KL, et al. Concomitant cisplatin/5-FU infusion and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 8-year analysis of results. Head Neck. 1997 Dec;19(8):684-91. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199712)19:8<684::aid-hed6>3.0.co;2-1. PMID: 9406747.

559. Lazarus CL, Logemann JA, Pauloski BR, et al. Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. Laryngoscope. 1996 Sep;106(9 Pt 1):1157-66. doi: 10.1097/00005537-199609000-00021. PMID: 8822723.

560. Hamlet S, Faull J, Klein B, et al. Mastication and swallowing in patients with postirradiation xerostomia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):789-96. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00604-9. PMID: 9128953.

561. Lazarus CL. Effects of radiation therapy and voluntary maneuvers on swallow functioning in head and neck cancer patients. Clin Commun Disord. 1993 Fall;3(4):11-20. PMID: 8111360. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8111360/

562. Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017 Jul-Aug;7(4):246-253. doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28428019.

563. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). J Clin Oncol. 2021 Mar 20;39(9):956-965. doi: 10.1200/JCO.20.03128. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507809; PMCID: PMC8078254.

564. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014 Oct 20;32(30):3365-73.

doi: 10.1200/JCO.2014.55.1937. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24958820; PMCID: PMC4195851.

565. Guo T, Qualliotine JR, Ha PK, et al. Surgical salvage improves overall survival for patients with HPV-positive and HPV-negative recurrent locoregional and distant metastatic oropharyngeal cancer. Cancer. 2015 Jun 15;121(12):1977-84. doi: 10.1002/cncr.29323. Epub 2015 Mar 17.

566. Guo T, Kang SY, Cohen EEW. Current perspectives on recurrent HPV-mediated oropharyngeal cancer. Front Oncol. 2022 Aug 18;12:966899. doi: 10.3389/fonc.2022.966899. PMID: 36059671.

567. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. J Clin Oncol. 2016 Nov 10;34(32):3838-3845. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1478. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27646946.

568. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018 Jun;81:45-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29884413; PMCID: PMC6563923.

569. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):450-462. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3. PMID: 33794205.

570. Mell LK, Torres-Saavedra PA, Wong SJ, et al. Radiotherapy with cetuximab or durvalumab for locoregionally advanced head and neck cancer in patients with a contraindication to cisplatin (NRG-HN004): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2024 Dec;25(12):1576-1588. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00507-2. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39551064.

571. Roof L, Yilmaz E. Immunotherapy in HPV-Related Oropharyngeal Cancers. Curr Treat Options Oncol. 2023 Mar;24(3):170-183. doi: 10.1007/s11864-023-01050-x. Epub 2023 Jan 31.

572. Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, et al. Immunotherapy Targeting HPV16/18 Generates Potent Immune Responses in HPV-Associated Head and Neck Cancer. Clin Cancer Res. 2019 Jan 1;25(1):110-124. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1763. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242022.

573. Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers. Nat Med. 2021 Mar;27(3):419-425. doi: 10.1038/s41591-020-01225-1. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33558725; PMCID: PMC9620481.

574. Vijayvargiya P, Trivedi S, Rupji M, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging for Selected and Nonselected Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. Oncologist. 2022 Feb 3;27(1):48-56. doi:10.1093/oncolo/oyab001.

575. Lai S, Wenaas AE, Sandulache VC, et al. Prognostic Significance of p16 Cellular Localization in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Ann Clin Lab Sci. 2016 Spring;46(2):132-9. PMID: 27098618. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098618/

576. Shinn JR, Davis SJ, Lang-Kuhs KA, et al. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma With Discordant p16 and HPV mRNA Results: Incidence and Characterization in a Large, Contemporary United States Cohort. Am J Surg Pathol. 2021 Jul 1;45(7):951-961. doi: 10.1097/PAS.0000000000001685.

577. Lewis JS Jr, Scantlebury JB, Luo J, et al. Tumor cell anaplasia and multinucleation are predictors of disease recurrence in oropharyngeal squamous cell carcinoma, including among just the human papillomavirus-related cancers. Am J Surg Pathol. 2012 Jul;36(7):1036-46. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182583678. PMID: 22743286; PMCID: PMC3925618.

578. Cooper T, Biron VL, Adam B, et al. Association of keratinization with 5-year disease-specific survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Mar;141(3):250-6. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3335. PMID: 25554966.

579. Koyuncu CF, Lu C, Bera K, et al. Computerized tumor multinucleation index (MuNI) is prognostic in p16+ oropharyngeal carcinoma. J Clin Invest. 2021 Apr 15;131(8):e145488. doi: 10.1172/JCI145488.

580. Wilde DC, Castro PD, Bera K, et al. Oropharyngeal cancer outcomes correlate with p16 status, multinucleation and immune infiltration. Mod Pathol. 2022 Aug;35(8):1045-1054. doi: 10.1038/s41379-022-01024-8. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35184149; PMCID: PMC10391519.

581. Molony P, Werner R, Martin C, et al. Tumour Cell Anaplasia and Multinucleation as Prognosticators in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Head Neck Pathol. 2020 Sep;14(3):606-615. doi: 10.1007/s12105-019-01081-7. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31552619; PMCID: PMC7413948.

582. Hue J, Valinciute Z, Thavaraj S, et al. Multifactorial estimation of clinical outcome in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma via automated image analysis of routine diagnostic H&E slides and neural network modelling. Oral Oncol. 2023 Jun;141:106399. doi: 10.1016/j.oraloncology.2023.106399. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37098302.

583. Lawrence MS, Sougnez C, Lichtenstein L, et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature. 2015;517:576–82.

584. Keck MK, Zuo Z, Khattri A, et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. Clin Cancer Res. 2015 Feb 15;21(4):870-81. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2481. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25492084.

585. Zhang Y, Koneva LA, Virani S, et al. Subtypes of HPV-Positive Head and Neck Cancers Are Associated with HPV Characteristics, Copy Number Alterations, PIK3CA Mutation, and Pathway Signatures. Clin Cancer Res. 2016 Sep 15;22(18):4735-45. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0323.

586. Qin T, Li S, Henry LE, et al. Molecular Tumor Subtypes of HPV-Positive Head and Neck Cancers: Biological Characteristics and Implications for Clinical Outcomes. Cancers (Basel). 2021 May 31;13(11):2721. doi: 10.3390/cancers13112721. PMID: 34072836; PMCID: PMC8198180.

587. Puram SV, Mints M, Pal A, et al. Cellular states are coupled to genomic and viral heterogeneity in HPV-related oropharyngeal carcinoma. Nat Genet. 2023 Apr;55(4):640-650. doi:10.1038/s41588-023-01357-3. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37012457; PMCID: PMC10191634.

588. Kürten CHL, Kulkarni A, Cillo AR, et al. Investigating immune and non-immune cell interactions in head and neck tumors by single-cell RNA sequencing. Nat Commun. 2021 Dec 17;12(1):7338. doi:10.1038/s41467-021-27619-4. PMID: 34921143; PMCID: PMC8683505.

589. Balaji H, Demers I, Wuerdemann N, et al. Causes and Consequences of HPV Integration in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: State of the Art. Cancers (Basel). 2021 Aug 13;13(16):4089. doi: 10.3390/cancers13164089. PMID: 34439243; PMCID: PMC8394665.

590. Koneva LA, Zhang Y, Virani S, et al. HPV Integration in HNSCC Correlates with Survival Outcomes, Immune Response Signatures, and Candidate Drivers. Mol Cancer Res. 2018 Jan;16(1):90-102. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0153. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28928286; PMCID: PMC5752568.

591. Labarge B, Hennessy M, Zhang L, et al. Human Papillomavirus Integration Strictly Correlates with Global Genome Instability in Head and Neck Cancer. Mol Cancer Res. 2022 Sep 2;20(9):1420-1428. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0831. PMID: 35657601; PMCID: PMC9437566.

592. Walline HM, Komarck CM, McHugh JB, et al. Genomic Integration of High-Risk HPV Alters Gene Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Mol Cancer Res. 2016 Oct;14(10):941-952. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0105. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422711; PMCID: PMC5065754.

593. Zeng PYF, Cecchini MJ, Barrett JW, et al. Immune-based classification of HPV-associated oropharyngeal cancer with implications for biomarker-driven treatment de-intensification. EBioMedicine. 2022 Dec;86:104373. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104373. Epub 2022 Nov 25.

594. Parfenov M, Pedamallu CS, Gehlenborg N, et al; Cancer Genome Atlas Network. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 28;111(43):15544-9. doi: 10.1073/pnas.1416074111. Epub 2014 Oct 13.

595. Listl S, Jansen L, Stenzinger A, et al; GEKID Cancer Survival Working Group. Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. PLoS One. 2013;8(1):e53415. doi:10.1371/journal.pone.0053415.

596. Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting MR, et al. Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer. Oral Oncol. 2009 Aug;45(8):687-91. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.10.011.

597. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. Head Neck. 2006 Feb;28(2):107-13. doi: 10.1002/hed.20309.

598. van Harten MC, de Ridder M, Hamming-Vrieze O, et al. The association of treatment delay and prognosis in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients in a Dutch comprehensive cancer center. Oral Oncol. 2014 Apr;50(4):282-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.018.

599. Gigliotti J, Madathil S, Makhoul N. Delays in oral cavity cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019 Sep;48(9):1131-1137. doi: 10.1016/j.ijom.2019.02.015. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30878273.

600. Robbins KT, Ferlito A, Shah JP, et al. The evolving role of selective neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Mar;270(4):1195-202. doi: 10.1007/s00405-012-2153-x. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22903756.

601. Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil. Int J Cancer. 2003 Sep 10;106(4):553-558. doi: 10.1002/ijc.11261. PMID: 12845651.

602. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Dec 20;24(36):5630-6. doi:10.1200/JCO.2005.04.6136. PMID: 17179101.

603. Eskander A, Irish J, Gullane P, et al. Overview of surgery for oral cavity cancer in Ontario. Head Neck. 2016 Jul;38(7):1113-8. doi: 10.1002/hed.24141. Epub 2016 Mar 22. PMID: 26040567.

604. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jul;24(3):491-508. doi:10.1016/j.soc.2015.03.006. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25979396

605. Santaolalla F, Sanchez JM, Ereño C, et al. Non-sentinel node tumor invasion in oropharyngeal and oral cancer: risk of misdiagnosis of metastasis. Acta Otolaryngol. 2008 Oct;128(10):1159-64. doi: 10.1080/00016480801891710. PMID: 18607950.

606. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52. doi: 10.1056/NEJMoa032641. PMID: 15128894.

607. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44. doi: 10.1056/NEJMoa032646.

608. Shah JP, Patel SG, Singh B, et al. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. 4th edition. Philadelphia: Elsevier / Mosby; 2013. Pp 232-89.

609. Min KW, Houck JR. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinomas of the upper aerodigestive tract: carcinomas of the oral cavity including lip and tongue, nasal and paranasal sinuses, pharynx, larynx, salivary glands, hypopharynx, oropharynx, and nasopharynx. Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1998 Mar;122(3):222-30. PMID: 9823859.

610. Pilch BZ, Gillies E, Houck JR. Upper Aerodigestic Tract Cancer Protocols and Checklists. Northfield, Ill: College of American Pathologists, 2005.

611. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, et al. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. Cytokine Growth Factor Rev. 2010 Feb;21(1):77-82. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.001. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060768.

612. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. Head Neck. 1995 Nov-Dec;17(6):463-72. doi: 10.1002/hed.2880170603.

613. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, et al. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004 Apr;97(4):423-31. doi:10.1016/j.tripleo.2003.10.014. PMID: 15088027.

614. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006 Mar;42(3):229-39. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.05.008. Epub 2005 Sep 16.

615. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, et al. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. Arch Pathol Lab Med. 2005 Mar;129(3):354-9. doi: 10.5858/2005-129-354-PAVIIO.

616. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? Head Neck. 2003 Nov;25(11):937-45. doi: 10.1002/hed.10324.

617. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. Cancer. 2009 Apr 1;115(7):1489-97. doi: 10.1002/cncr.24161. PMID: 19197973.

618. Ord RA. Surgical management of the N0 neck in early stage T1-2 oral cancer; a personal perspective of early and late impalpable disease. Oral Maxillofac Surg. 2012 Jun;16(2):181-8. doi:

10.1007/s10006-012-0325-x. Epub 2012 May 13. PMID: 22581159.

619. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg. 1986 Oct;152(4):345-50. doi: 10.1016/0002-9610(86)90302-8. PMID: 3766861.

620. Tai SK, Li WY, Yang MH, et al. Perineural invasion in T1 oral squamous cell carcinoma indicates the need for aggressive elective neck dissection. Am J Surg Pathol. 2013 Aug;37(8):1164-72. doi:10.1097/PAS.0b013e318285f684. PMID: 23681077.

621. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival pattern and prognostic factors of patients with squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analysis of 210 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Apr;71(4):775-85. doi: 10.1016/j.joms.2012.09.026. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23265849.

622. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.

623. Iseli TA, Lin MJ, Tsui A, et al. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? J Laryngol Otol. 2012 Mar;126(3):289-94. doi: 10.1017/S002221511100332X. Epub 2012 Jan 19.

624. Wong LS, McMahon J, Devine J, et al. Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012 Mar;50(2):102-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.05.008. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21742422.

625. Gourin CG, Podolsky RH. Racial disparities in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 2006 Jul;116(7):1093-106. doi: 10.1097/01.mlg.0000224939.61503.83.

626. Osazuwa-Peters N, Massa ST, Christopher KM, et al. Race and sex disparities in long-term survival of oral and oropharyngeal cancer in the United States. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Feb;142(2):521-8. doi: 10.1007/s00432-015-2061-8. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26507889; PMCID: PMC11819284.

627. van Dijk BA, Brands MT, Geurts SM, et al. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. Int J Cancer. 2016 Aug 1;139(3):574-83. doi: 10.1002/ijc.30107.

628. Amit M, Yen TC, Liao CT, et al; International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. Cancer. 2013 Dec 15;119(24):4242-8. doi:10.1002/cncr.28357.

629. Moore RJ, Doherty DA, Do KA, et al. Racial disparity in survival of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. Ethn Health. 2001 Aug-Nov;6(3-4):165-77. doi: 10.1080/13557850120078099. PMID: 11696928.

630. Alonso JE, Han AY, Kuan EC, et al. The survival impact of surgical therapy in squamous cell carcinoma of the hard palate. Laryngoscope. 2018 Sep;128(9):2050-2055. doi: 10.1002/lary.27080.

631. Sutandyo N, Ramli R, Sari L, et al. Profile and survival of tongue cancer patients in "Dharmais" Cancer Hospital, Jakarta. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(5):1971-5. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.5.1971. PMID: 24716920.

632. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. Clin Cancer Res. 2009 Nov 15;15(22):6758-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0784. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19861444.

633. Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. J Natl Cancer Inst. 2004;96(13):998-1006. doi: 10.1093/jnci/djh183. PMID: 15240783.

634. Benson E, Li R, Eisele D, et al. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol. 2014 Jun;50(6):565-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.008. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24134947; PMCID: PMC4391706.

635. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. Science. 2011;333(6046):1154-7. doi:10.1126/science.1206923. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21798897; PMCID: PMC3162986.

636. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F34-54. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.070. PMID: 23199965.

637. Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii243-5. doi:10.1093/annonc/mdq454. PMID: 20943622.

638. Jung AC, Briolat J, Millon R, et al. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2010 Apr 15;126(8):1882-1894. doi: 10.1002/ijc.24911. PMID: 19795456.

639. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, et al. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. Infect Agent Cancer. 2011 Mar 29;6:4. doi: 10.1186/1750-9378-6-4. PMID: 21447181; PMCID: PMC3072321.

640. Pannone G, Rodolico V, Santoro A, et al. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. Infect Agent Cancer. 2012 Feb 29;7:4. doi: 10.1186/1750-9378-7-4. PMID: 22376902; PMCID: PMC3313884.

641. Heusinkveld M, Goedemans R, Briet RJ, et al. Systemic and local human papillomavirus 16-specific T-cell immunity in patients with head and neck cancer. Int J Cancer. 2012 Jul 15;131(2):E74-85. doi: 10.1002/ijc.26497. Epub 2011 Nov 19. PMID: 22020783.

642. Albers A, Abe K, Hunt J, et al. Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Res. 2005 Dec 1;65(23):11146-55. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0772. PMID: 16322265.

643. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. Int J Cancer. 2002 Nov 10;102(2):152-8. doi:10.1002/ijc.10669. PMID: 12385011.

644. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, et al. Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Dec 1;93(5):976-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.033.

645. Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, et al. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 1996 Sep 15;78(6):1284-92. doi: 10.1002/(SICI)1097-

0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X. PMID: 8826952.

646. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):40-50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.

647. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30449623; PMCID: PMC6319250.

648. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. J Clin Oncol. 2021 Jan 1;39(1):38-47. doi: 10.1200/JCO.20.02072. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052757

649. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3971-7. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8951. PMID: 17761982.

650. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):490-497. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3300. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28029303.

651. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. Oral Oncol. 2019 Aug;95:170-177. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.021. Epub 2019 Jun 25.

652. Posner, M.; Botzler, J.; Takahashi, M.; et al. The Quarterback trials: A phase 2 series of sequential studies of induction chemotherapy followed by reduced dose chemoradiation for human papillomavirus positive oropharynx cancer. J. Clin. Oncol. 2023, 41 (Suppl. 16), 6020. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.6020

653. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):956-965. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3. Epub 2016 May 27. PMID: 27247226.

654. Cao H, Banh A, Kwok S, et al. Quantitation of human papillomavirus DNA in plasma of oropharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Mar 1;82(3):e351-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.061. Epub 2011 Oct 8. PMID: 21985946; PMCID: PMC3257411.

655. Chera BS, Kumar S, Shen C, et al. Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Apr 1;38(10):1050-1058. doi: 10.1200/JCO.19.02444. Epub 2020 Feb 4.

656. Schoenfeld, M.D. Risk-Adapted Therapy in HPV+ Oropharyngeal Cancer Using Circulating Tumor

(ct)HPV DNA Profile—The ReACT Study. Brigham and Women's Hospital. Available online: https://www.dana-farber.org/clinical-trials/21-191 (accessed on 14 July 2024).

657. Gerndt, S.; Ramirez, R.; Wahle, B.; et al. Evaluating a clinically validated circulating tumor HPV DNA assay in saliva as a proximal biomarker in HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma. JCO 2021, 39, 6063. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.60

658. Gameiro SF, Salnikov MY, Zeng PYF, et al. HPV16 Intratypic Variants in Head and Neck Cancers: A North American Perspective. Viruses. 2023 Dec 12;15(12):2411. doi: 10.3390/v15122411.

659. Rader JS, Tsaih SW, Fullin D, et al. Genetic variations in human papillomavirus and cervical cancer outcomes. Int J Cancer. 2019 May 1;144(9):2206-2214. doi: 10.1002/ijc.32038. Epub 2019 Jan 4.

660. Götte K, Schäfer C, Riedel F, et al. Intratumoral genomic heterogeneity in primary head and neck cancer and corresponding metastases detected by dual-FISH. Oncol Rep. 2004 Jan;11(1):17-23. PMID: 14654897. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14654897/

661. Ledgerwood LG, Kumar D, Eterovic AK, et al. The degree of intratumor mutational heterogeneity varies by primary tumor sub-site. Oncotarget. 2016 May 10;7(19):27185-98. doi:10.18632/oncotarget.8448. PMID: 27034009; PMCID: PMC5053641.

662. Gram SB, Alosi D, Bagger FO, et al. Clinical implication of genetic intratumor heterogeneity for targeted therapy in head and neck cancer. Acta Oncol. 2023 Dec;62(12):1831-1839. doi:10.1080/0284186X.2023.2272293. Epub 2023 Nov 25. PMID: 37902999.

663. Mroz EA, Tward AD, Hammon RJ, et al. Intra-tumor genetic heterogeneity and mortality in head and neck cancer: analysis of data from the Cancer Genome Atlas. PLoS Med. 2015 Feb 10;12(2):e1001786. doi: 10.1371/journal.pmed.1001786. PMID: 25668320

664. Schrank TP, Prince AC, Sathe T, et al. NF-κB over-activation portends improved outcomes in HPV-associated head and neck cancer. Oncotarget. 2022 May 24;13:707-722. doi:10.18632/oncotarget.28232. PMID: 35634245; PMCID: PMC9131933.

665. An J, Mo D, Liu H, et al. Inactivation of the CYLD deubiquitinase by HPV E6 mediates hypoxia-induced NF-kappa B activation. Cancer Cell. 2008 Nov 4;14(5):394-407. doi:10.1016/j.ccr.2008.10.007. PMID: 18977328; PMCID: PMC2651888.

666. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. Eur J Cancer Prev. 2003 Feb;12(1):25-33. doi: 10.1097/00008469-200302000-00005. PMID: 12548107.

667. Sujatha K. IJCM_377A: Socio-demographic and clinical profile of Lip, Oral cavity and Pharyngeal cancer in an urban cancer centre in Coimbatore. Indian J Community Med. 2024 Apr;49(Suppl 1):S108. doi:10.4103/ijcm.ijcm_abstract377. PMCID: PMC11156106.

668. Ellington TD, Henley SJ, Senkomago V, et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx - United States 2007-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):433-438. doi:10.15585/mmwr.mm6915a1. PMID: 32298244

669. Salehiniya, H., & Raei, M. (2020). Oral cavity and lip cancer in the world: An epidemiological review. Biomedical Research and Therapy, 7(8), 3898-3905. https://doi.org/10.15419/bmrat.v7i8.619

670. Stepovic MM, Stajic D, Sekulic M, et al. Analysis of Mortality from Carcinomas Primary Localized

in Region of Lip, Oral Cavity and Pharynx in Central Serbia, 1999-2015. Iran J Public Health. 2020 Feb;49(2):274-282. PMID: 32461935; PMCID: PMC7231697.

671. Roy, S., Raj, P., & Yadav, K. (2022). Oral Cancer Awareness and Knowledge in Patients Visiting Tertiary Medical Center. MedS Alliance Journal of Medicine and Medical Sciences, 2(4), 15–20. https://doi.org/10.3126/mjmms.v2i4.53521

672. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Oral and pharyngeal cancer: lack of prevention and early detection by health care providers. Eur J Cancer Prev. 2001 Aug;10(4):381-3. doi: 10.1097/00008469-200108000-00014. PMID: 11535883.

673. Yamamoto Y, Kamiya T, Yano M, et al. Oral Microbial Profile Analysis in Patients with Oral and Pharyngeal Cancer Reveals That Tumoral Fusobacterium nucleatum Promotes Oral Cancer Progression by Activating YAP. Microorganisms. 2023 Dec 10;11(12):2957. doi: 10.3390/microorganisms11122957. PMID: 38138101; PMCID: PMC10746018.

674. Escribano Uzcudun A, Rabanal Retolaza I, García Grande A, et al. Pharyngeal cancer prevention: evidence from a case--control study involving 232 consecutive patients. J Laryngol Otol. 2002 Jul;116(7):523-31. doi: 10.1258/002221502760132395. PMID: 12238672.

675. European Medicines Agency (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/medicines

676. Kanmodi, K. K. ., Salami, A. A. ., & Nwafor, J. N. (2024). Mhealth interventions to improve public knowledge of HPV-associated oral cancer in the UK. Journal of Global Medicine, 4(S1), e173. https://doi.org/10.51496/jogm.v4.S1.173

677. Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, et al. Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. Int J Cancer. 2020 Jul 1;147(1):170-174. doi: 10.1002/ijc.32791. Epub 2019 Dec 14.

678. Matos S, Boakye EA, Crosby D, et al. Prevalence and Factors Associated With Oral Cavity and Pharyngeal Cancer Screening in a Rural Population. OTO Open. 2021 Dec 12;5(4):2473974X211065018. doi:10.1177/2473974X211065018. PMID: 34926974

679. Neetha MC. Oral Cancer Prevention Strategies: A Great Deal Remains to be Done. CODS J Dent 2021; 13 (1):1-2. DOI: 10.5005/jp-journals-10063-0087

680. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Mar;20(3):224-234. doi: 10.6004/jnccn.2022.0016.

681. S. Warnakulasuriya, 2009 Food, nutrition and oral cancer Food Constituents and Oral Health Current Status and Future Prospects. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, 273–295. https://doi.org/10.1533/9781845696290.2.273

682. Shamim T. Oral Health Policy Amicable for the South Asian Association for Regional Cooperation Nations. Iran J Public Health. 2014 Nov;43(11):1589-90. PMID: 26060731; PMCID: PMC4449513.

683. Khan A, Pillay M, Bipath R, et al. Evolution of testing for the diagnosis of human papillomavirus (HPV) status in head and neck squamous cell carcinoma: Where from and where to? Oral Oncol. 2025 Mar;162:107208. doi: 10.1016/j.oraloncology.2025.107208. Epub 2025 Feb 2. PMID: 39899908.

684. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, et al. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. Br J Oral Surg. 1983 Jun;21(2):147-53.

doi: 10.1016/0007-117x(83)90060-4. PMID: 6307342.

685. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science. 1985 Dec 20;230(4732):1350-4. doi:10.1126/science.2999980. PMID: 2999980.

686. Rüger H, Psychogios G, Jering M, Zenk J. Multimodal Ultrasound Including Virtual Touch Imaging Quantification for Differentiating Cervical Lymph Nodes. Ultrasound Med Biol. 2020 Oct;46(10):2677-2682. doi: DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.06.005. Epub 2020 Jul 7.

687. Allison DB, Maleki Z. HPV-related head and neck squamous cell carcinoma: An update and review. J Am Soc Cytopathol. 2016 Jul-Aug;5(4):203-215. doi: 10.1016/j.jasc.2015.12.001. Epub 2015 Dec 31.

688. Gkolfinopoulos, S., Economopoulou, P., Psyrri, A., 2021. Prognostic Role of p16/HPV in Non-oropharyngeal Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC), in: Vermorken, J.B., Budach, V., Leemans, C.R., Machiels, J.-P., Nicolai, P., O'Sullivan, B. (Eds.), Critical Issues in Head and Neck Oncology. Springer International Publishing, Cham, pp. 181–192. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63234-2_12

689. Ordi, J., Sagasta, A., Munmany, M., et al 2014. Usefulness of p16/Ki67 immunostaining in the triage of women referred to colposcopy. Cancer Cytopathol 122, 227–235. https://doi.org/10.1002/cncy.21366

690. Eloranta, R., Vilén, S.-T., Keinänen, A., et al 2024. Oral squamous cell carcinoma: Effect of tobacco and alcohol on cancer location. Tob Induc Dis 22, https://doi.org/10.18332/tid/189303

691. Shenker, R.F., Razavian, N.B., D'Agostino, R.B., et al 2024. Clinical outcomes of oropharyngeal squamous cell carcinoma stratified by human papillomavirus subtype: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 148, 106644. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106644

692. Litsou, E., Goussia, A., Ragos, V., et al 2025. Multiple Head and Neck Cancers: Molecular and Immunologic underpinnings. Journal of BUON 28, 1–6. https://doi.org/10.5530/jbuon.20250036

693. Vigneswaran, N., & Williams, M. D. (2014). Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 26(2), 123–141. https://doi.org/10.1016/j.coms.2014.01.001

694. Luryi, A. L., Chen, M. M., Mehra, S., et al (2015). Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer: Analysis of 6830 Cases From the National Cancer Data Base. JAMA Otolaryngology- Head & Neck Surgery, 141(7), 593–598. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0719

695. Swaminathan, D., George, N. A., Thomas, S., et al (2024). Factors associated with delay in diagnosis of oral cancers. Cancer Treatment and Research Communications, 40, 100831. https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2024.100831

696. Baba, S. K., Alblooshi, S. S. E., Yaqoob, R., et al (2025). Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: An insightful update. Journal of Translational Medicine, 23, 483. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06470-x

697. Villarmé, A., Ebran, N., Pace-Loscos, T., et al (2024). Prognostic impact of intra tumoral HPV-16 viral load in oropharyngeal squamous cell carcinomas. Oral Oncology, 159, 107082. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.107082

698. He, H., Tang, W., Kelly, T., et al (2020). Statistical tests for latent class in censored data due to detection limit. Statistical Methods in Medical Research, 29(8), 2179–2197. https://doi.org/10.1177/0962280219885985

699. Koletsi, D., & Pandis, N. (2017). Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics, 152(4), 569–571. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.07.008

700. Lorenzatti Hiles G, Chang KP, Bellile EL, et al. Understanding the impact of high-risk human papillomavirus on oropharyngeal squamous cell carcinomas in Taiwan: A retrospective cohort study. PLoS One. 2021 Apr 23;16(4):e0250530. doi: 10.1371/journal.pone.0250530.

701. Nauta IH, Heideman DAM, Brink A, et al. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2021 Jul 15;149(2):420-430. doi:10.1002/ijc.33514. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33634865; PMCID: PMC8251537.

702. Li H, Torabi SJ, Yarbrough WG, et al. Association of Human Papillomavirus Status at Head and Neck Carcinoma Subsites With Overall Survival. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jun 1;144(6):519-525. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0395. PMID: 29801040

703. Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, Estêvão D, et al. HPV16 is sufficient to induce squamous cell carcinoma specifically in the tongue base in transgenic mice. J Pathol. 2020 May;251(1):4-11. doi: 10.1002/path.5387. Epub 2020 Mar 10. PMID: 31994197.

704. Cavalieri S, Bossi P, Infante G, et al. The Interplay between Age and Viral Status in EBV-Related Nasopharyngeal and HPV-Related Oropharyngeal Carcinoma Patients. Cancers. 2022; 14(24):6170. https://doi. org/10.3390/cancers14246170.

705. Ganesan, P., Sekaran, S., Ramasamy, P., & Ganapathy, D. (2024). Systematic analysis of chemotherapy, immunotherapy, and combination therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) clinical trials: Focusing on overall survival and progression-free survival outcomes. Oral Oncology Reports, 12, 100673. https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100673

706. Liu, Z., Wang, H., Xu, Y., et al (2024). Oropharyngeal cancer and human papillomavirus: A visualization based on bibliometric analysis and topic modeling. Frontiers in Microbiology, 15. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1387679

707. Poulose, J. V., & Kainickal, C. T. (2022). Immune checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review of phase-3 clinical trials. World Journal of Clinical Oncology, 13(5), 388–411. https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i5.388

708. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). Ann Oncol. 2008 Oct;19(10):1681-90. doi: 10.1093/annonc/mdn372. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18558666.

709. Priyatha, V., Gupta, H., Narsapuram, P., (n.d.). Significance of p16 in Site-Specific Human Papillomavirus-Positive and Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). Cureus, 16(7), e63594. https://doi.org/10.7759/cureus.63594