جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التشريح المرضي

دراسة نسيجية لتحري علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في السرطانات شائكة الخلايا في الطرق التنفسية والهضمية العلوية

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في قسم التشريح المرضي بجامعة دمشق

اعداد الدكتورة:

ربا عماد حلو

باشراف الاستاذة الدكتورة:

رائدة الخاني

برئاسة الاستاذة الدكتورة:

لينا الحفار

الاهداء:

الى أسرتي الثانية.... الى من قدم كل ما يملك من علم خلال السنوات الأربعة الماضية ... وكانوا منارة لنا... الى كل عضو في الهيئة التدرسية لقسم التشريح المرضي وأخص بالذكر الاستاذة الدكتورة رائدة الخاني على المجهود الذي بذلته لانجاح هذا العمل.

الى رفاقي في القسم الذين كانو بمثابة أخوة طوال السنوات الاربعة الماضية

الى من كانوا قدوة لي وداعما" ودافعا" للتقدم والنجاح، ورمزا" للحنان..... أبي، أمي

الى من تقاسموا معي جميع لحظات حياتي .....اخوتي

الى رفاق الدرب الذين كانوا بمثابة أخوة..... رفاقي

مخطط البحث:

أولا": الدراسة النظرية:

1. فيروس الورم الحليمي البشري:

1-1: لمحة عامة عن فيروس الورم الحليمي البشري وامراضيته

2-1: تعريف بفيروس الورم الحليمي البشري

3-1: الآلية المسرطنة لفيروس الورم الحليمي البشري

4-1: طرق الانتقال

5-1: الأنماط منخفضة الاختطار وعالية الاختطار

6-1: طرق الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري

7-1: الوقاية

8-1: العلاج

2. السرطانة حرشفية الخلايا للرأس والعنق:

1-2: مقدمة عامة

2-2: الوبائيات

3. البلعوم السفلي، الحنجرة والرغامى:

-السرطانة حرشفية الخلايا الغزوية:

1-3: تصنيف منظمة الصحة العالمية للسطانة حرشفية الخلايا في البلعوم السفلي، الحنجرة والرغامى

2-3: تصنيف TNM لسرطانة الحنجرة

3-3: مقدمة

4-3: عوامل الاختطار

5-3: التوضع

6-3: عيانيا"

7-3:مجهريا"

3-8: مناعيا"

3-9: الانذار والعوامل التنبؤية

3-10: السرطانة الثؤلولية:

3-10-1: الوبائيات

3-10-2: السببيات

3-10-3:التوضع

3-10-4: الملامح السريرية

3-10-5: الفحص العياني

3-10-6: الهيستوباثولوجيا

3-10-7: الانذار والعوامل التنبؤية

3-11: السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية:

3-11-1: الوبائيات

3-11-2: الملامح السريرية

3-11-3: السببيات

3-11-4:الفحص العياني

3-11-5: الهيستوباثولوجيا

3-11-6: المناعيات

3-11-7: الانذار والعوامل التنبؤية

3-12: السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية:

3-12-1: الوبائيات

3-12-2: السببيات

3-12-3: التوضع

3-12-4: الملامح السريرية

3-12-5: الفحص العياني

3-12-6: انتشار الورم

3-12-7: الهيستوباثولوجيا

3-12-8: الانذار والعوامل التنبؤية

3-13: السرطانة مغزلية الخلايا:

3-13-1: الوبائيات

3-13-2: السببيات

3-13-3: التوضع

3-13-4: الملامح السريرية

3-13-5: الفحص العياني

3-13-6: انتشار الورم

3-13-7:الهيستوباثولوجيا

3-13-8: الانذار والعوامل التنبؤية

3-14: السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك:

3-14-1: السببيات

3-14-2: التوضع

3-14-3: الملامح السريرية

3-14-4: الفحص العياني

3-14-5: الهيستوباثولوجيا

3-14-6: الانذار

3-15: السرطانة الغدية الحرشفية

3-15-1: الوبائيات

3-15-2: السببيات

3-15-3: التوضع

4-15-3: الفحص العياني

5-15-3: الهيستوباثولوجيا

6-15-3:الانذار والعوامل التنبؤية

4. جوف الفم والبلعوم الفموي:

1-4: الآفات الفموية وفيروس الورم الحليمي البشري

2-4: السرطانة حرشفية الخلايا

1-2-4: تصنيف منظمة الصحة العالمية للسرطانة حرشفية الخلايا في جوف الفم والبلعوم الفموي، وتصنيف TNM لسرطانات جوف الفم والبلعوم الفموي

2-2-4: الملامح العامة

3-2-4: التوضع

4-2-4:عيانيا"

5-2-4: الملامح المجهرية

6-2-4: الانذار والعوامل التنبؤية

3-4: السرطانة الثؤلولية

4-4: السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية

5-4: السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية

6-4: السرطانة مغزلية الخلايا

7-4: السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك

8-4: السرطانة الغدية الحرشفية

9-4: السرطانة المنقبة

5. أورام الجوف الأنفي والجيوب المجاورة للأنف:

1-5: السرطانة حرشفية الخلايا

5-1-1: تصنيف منظمة الصحة العالمية و تصنيف TNM للسرطانات في جوف الأنف والجيوب المجاورة للأنف

5-1-2: تعريف:

5-1-3: الوبائيات

5-1-4: السببيات

5-1-5: التوضع

5-1-6: الملامح السريرية

5-1-7: عيانيا"

5-1-8: انتشار الورم

5-1-9: نسيجيا"

5-1-10: أنماط السرطانة حرشفية الخلايا

5-1-11: الانذار

6. أورام البلعوم الأنفي:

6-1: تصنيف TNM لسرطانات البلعوم الأنفي

6-2: السرطانة الأنفية البلعومية

6-3: التوزع حسب العمر والجنس

6-4: السببيات

6-5: الملامح السريرية

6-6: عيانيا"

6-7: الملامح المجهرية

6-8: التلوينات المناعية

6-9: الانذار

ثانيا": الدراسة العملية:

1. هدف البحث

2.طرائق الدراسة

2-1: جمع العينات

2-2: دراسة العينات

3.النتائج

3-1: توزيع العينات

3-2: توزيع الحالات حسب الجنس

3-3: التوزع العمري

3-4: أنواع السرطانات حرشفية الخلايا في الحالات

3-5: التوضع

3-6: التصنيف حسب المرحلة

3-7: نتائج البحث عن علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في الحالات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

3-8: علاقة العلامات المجهرية لفيروس الورم الحليمي البشري مع الجنس والعمر في كافة الحالات

3-9: علاقة العلامات المجهرية لفيروس الورم الحليمي البشري مع الجنس والعمر والتوضع في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

3-10: علاقة العلامات المجهرية لفيروس الورم الحليمي البشري مع المرحلة واصابة العقد في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

3-11:علاقة العلامات المجهرية لفيروس الورم الحليمي البشري مع نمط السرطانة حرشفية الخلايا في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

3-12: مناقشة نتائج الدراسة بالهيماتوكسيلين أيوزين

3-13: نتائج الدراسة المناعية

3-14: مناقشة نتائج الدراسة المناعية

4.دراسة المقارنة

5.مقارنة النتائج في دراستنا مع الدراسة المقارنة

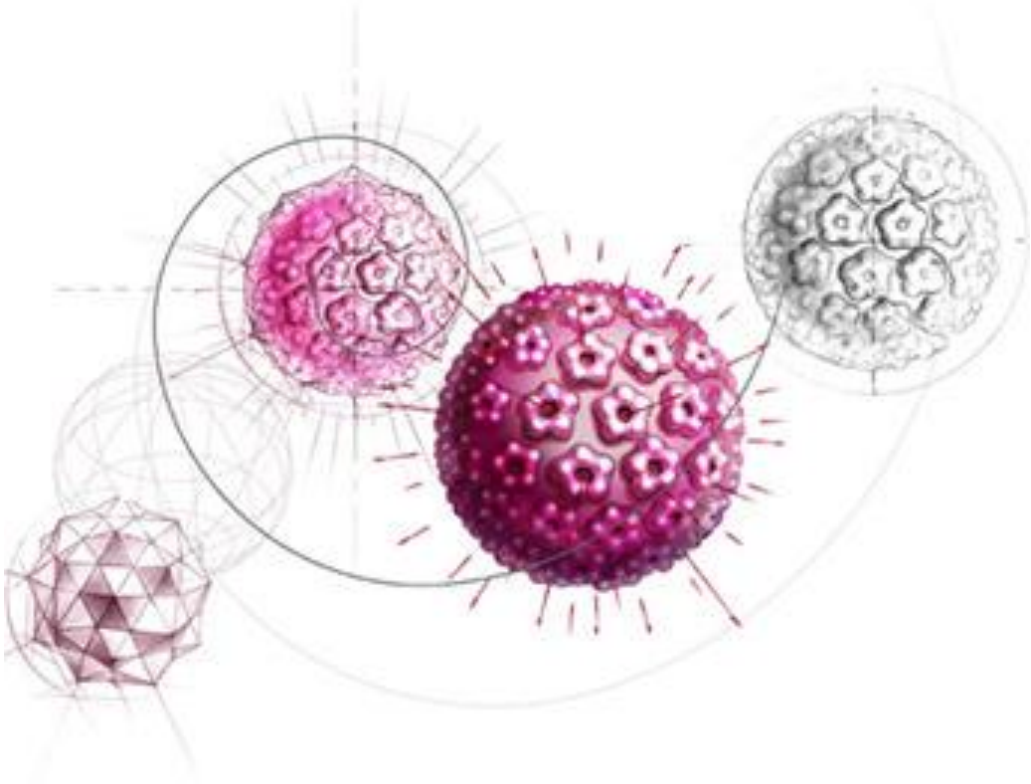
ثالثا": الخلاصة والتوصيات

رابعا": المراجع

الدراسة النظرية

1. فيروس الورم الحليمي البشري:

1-1: لمحة عامة عن فيروس الورم الحليمي البشري وامراضيته:



شكل (1) فيروس الورم الحليمي البشري (1)

فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) (شكل 1)هو فيروس من عائلة فيروسات الورم الحليمي قادر على أن يعدي البشر، وكمثل كل فيروسات الورم الحليمي، فيروس الورم الحليمي البشري ينشئ عدوى منتجة فقط في الخلايا الكيراتينية للجلد أو الأغشية المخاطية. (2)

تم تحديد أكثر من 120 نمط جيني (3،2)، صنفت على أساس العدوى في الخلايا الظهارية والمقدرة على التأثير على الاستحالة الخلوية. كمثال، HPV-1 مسؤول عن العدوى في الخلايا الجلدية بينما HPV-6،11 ،18 يعدي الخلايا الظهارية المخاطية في الجوف الفموي، البلعوم السفلي، السبيل الشرجي التناسلي وعنق الرحم (5،4).

بينما لا تسبب أكثرية الأنماط المعروفة للـ HPV أعراضا" عند معظم الناس، بعض الأنماط يمكن أن تسبب ثآليل، ويمكن لأنماط أخرى أن تقود –في أكثرية الحالات- الى سرطانات في العنق، الفرج، المهبل، القضيب، البلعوم الفموي والشرج (6،2).

حديثا" ارتبط فيروس الورم الحليمي البشري بزيادة الاختطار للداء القلبي الوعائي (7،2).

العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري محدودة بالخلايا القاعدية من الظهارة المطبقة-النسيج الوحيد الذي ينتسخ فيه-. وتحدث العدوى عادة عندما تتعرض الخلايا القاعدية في المضيف للفيروس المعدي من خلال اضطراب حاجز الظهارية كما يحدث خلال الاتصال الجنسي أو بعد السحجات الجلدية الصغيرة (8،2). عملية العدوى بطيئة، وتستغرق 12-24 ساعة لبدء الانتساخ (2).

يعتقد بأن آفات الـ HPV تنشأ من تكاثر الخلايا الكيراتينية المصابة بالعدوى. والعدوى بهذا الفيروس غير حالة للخلية;و بالأحرى،تنطلق الجسيمات الفيروسية نتيجة لتنكس الخلايا المتوسفة (2). (شكل2) (9).

يمكن لفيروس الورم الحليمي البشري أن يبقى على قيد الحياة لعدة أشهر تحت درجة حرارة منخفضة بدون مضيف، لذلك فالأشخاص المصابين بثآليل أخمصية يمكن أن ينشروا الفيروس بالمشي حفاة (10،2).

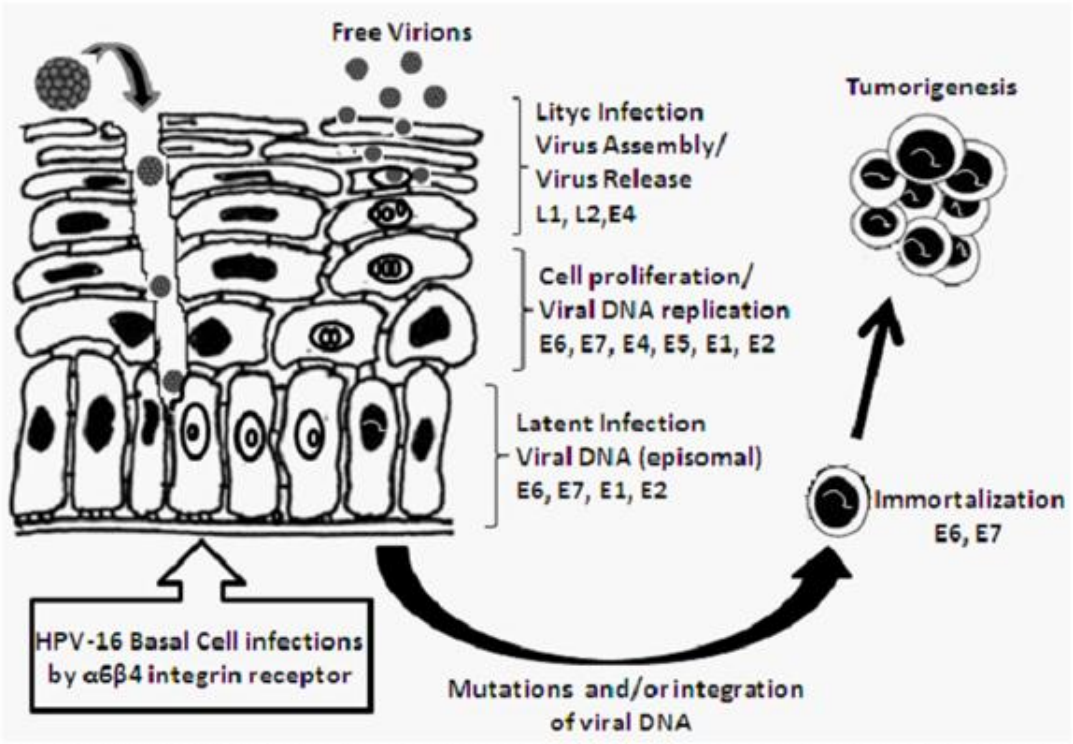


Figure 2. *The HPV life cycle.* HPVs establish latent infection in the basal cells of the differentiating epithelium as episomal multicopy circular nuclear plasmids to support the viral life cycle via action of the viral replication proteins E1 and E2. Development of invasive cervical cancer is a stepwise process, associated to integration of the high-risk HPV DNA into the host cell chromosome, up-regulating the expression of viral oncoproteins E6 and E7.

شكل (2): عدوى البشرة بفيروس الورم الحليمي البشري (9)

2-1: تعريف بفيروس الورم الحليمي البشري:

فيروس الورم الحليمي البشري هو فيروس DNA، ظهاري التوجه، لا مغلف، بمجين دائري مزدوج الطاق وحوالي 8000 زوج قواعد، يقيس 55 نانو متر قطرا"، مجينه موزع في 3 نواحي:

ناحية التحكم الطويلة (LCR)

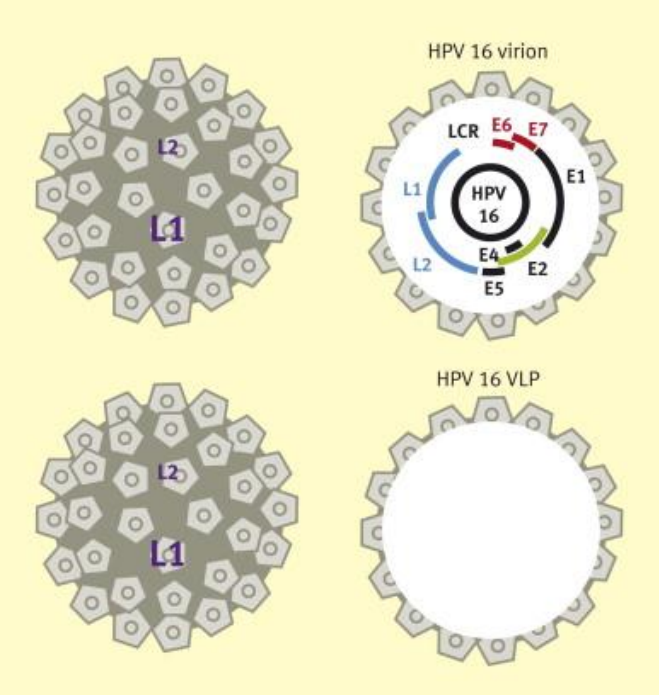
والمبكرة (E)

والناحية المتأخرة (L). (11،12،13،14)

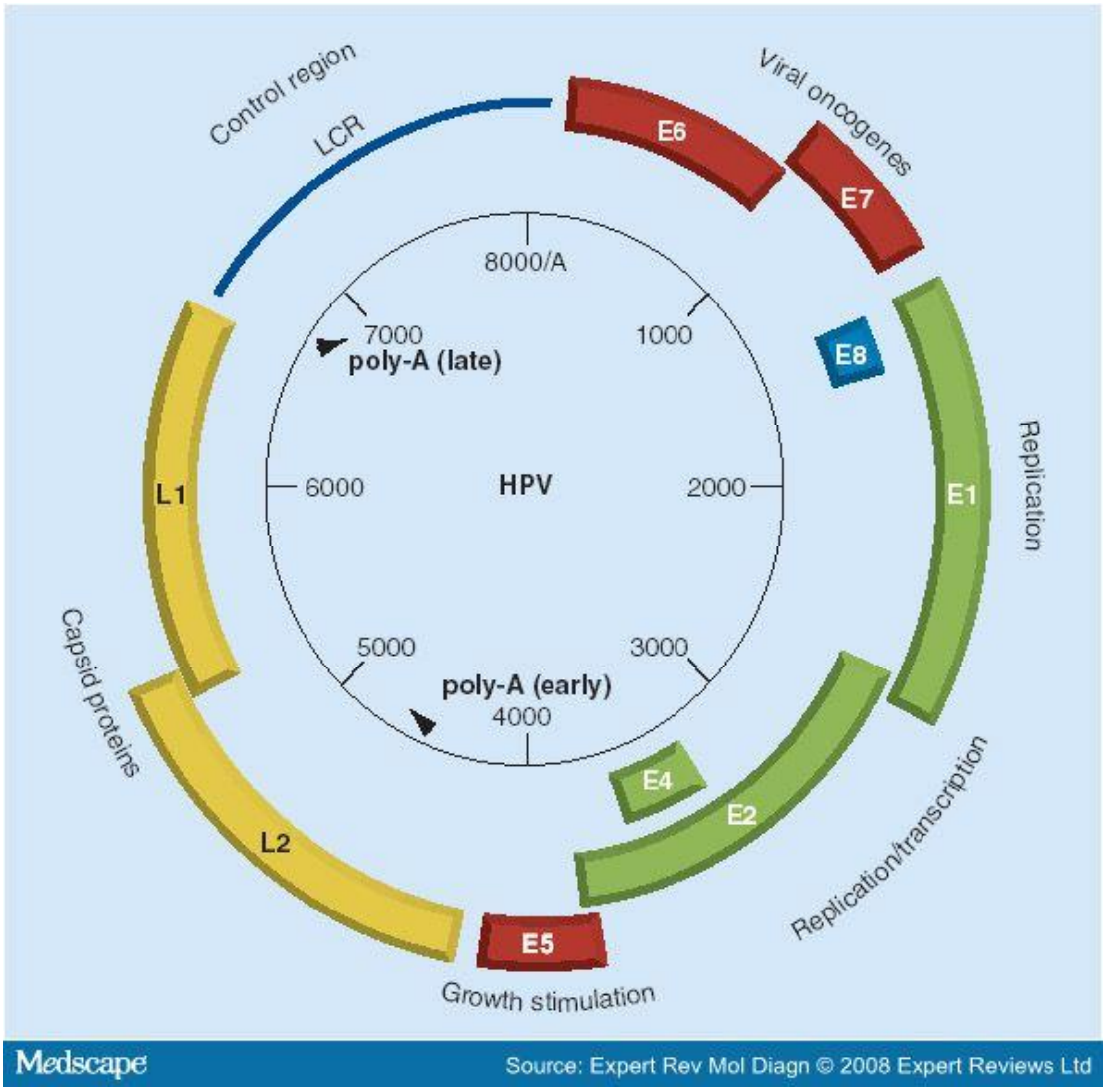
الناحية المبكرة ترمز الجينات اللابنيوية، العديد منها مترابطة مع التحول الخلوي (15). مجين فيروس الورم الحليمي البشري مؤلف من 6 جينات مبكرة (E1، E2، E4، E5، E6، E7 and .) (2،16)

الناحية المتأخرة (L) ترمز البروتينات البنيوية، L1 و L2 تشكل القفيصة. (15)

ناحية التحكم الطويلة هي ناحية غير مرمزة تنظم التنسخ ووظيفة الجين. (15) (شكل3،4) (17،18).



شكل (3): التركيب الجيني لفيروس الورم الحليمي البشري (17)



شكل (4): التركيب الجيني لفيروس الورم الحليمي البشري (18)

3-1: الآلية المسرطنة للـ HPV:

بعض الجينات المبكرة لفيروس الورم الحليمي البشري مثل E6و E7 تعمل كجين ورمي يعزز نمو الورم والتحول الخبيث (2).

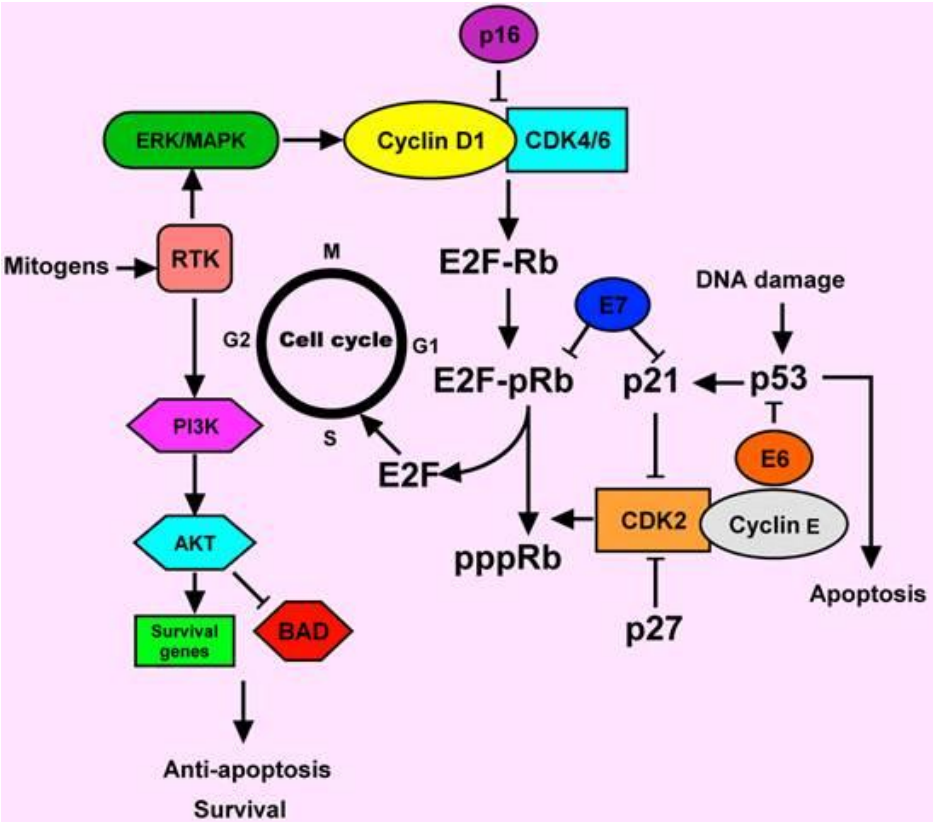
البروتينات E6 و E7 تعطل بروتينين كابتين للورم، P53 (تتعطل بـ E6) و PRb (تتعطل بـ E7) (2).

بروتين P53 يمنع النمو الخلوي وينبه الاستماتة في حضور الدنا المتضرر، وينظم أيضا"البروتين P21، الذي يقيد تشكل معقد cycline D/ cdK4. باختصار، P53 هو جين

كابت للورم يوقف الدورة الخلوية عند وجود دنا متضرر (2). ارتباط البروتين E6 مع P53 يعزز تدرك الأخيرة من خلال جهاز تحلل البروتين المعتمد على الـ ubiqutin (20،19).

بروتين E7 يتفاعل مع PRb ويعطل هذا البروتين الخلوي (21،19). ونتيجة لذلك، ينطلق عامل الانتساخ E2F من معقد PRb-E2F، مما يقود الى تفعيل الانتساخ لعدة جينات مكتنفة في التكاثر الخلوي(22،19).

منتجات الجينات E6 و E7 أساسية في عملية التخلد والتحول الخلوي المحدث بالـ HPV. (24،23،19). شكل (5) (25).



شكل (5): الآلية المسرطنة لفيروس الورم الحليمي البشري (25)

4-1: طرق الانتقال:

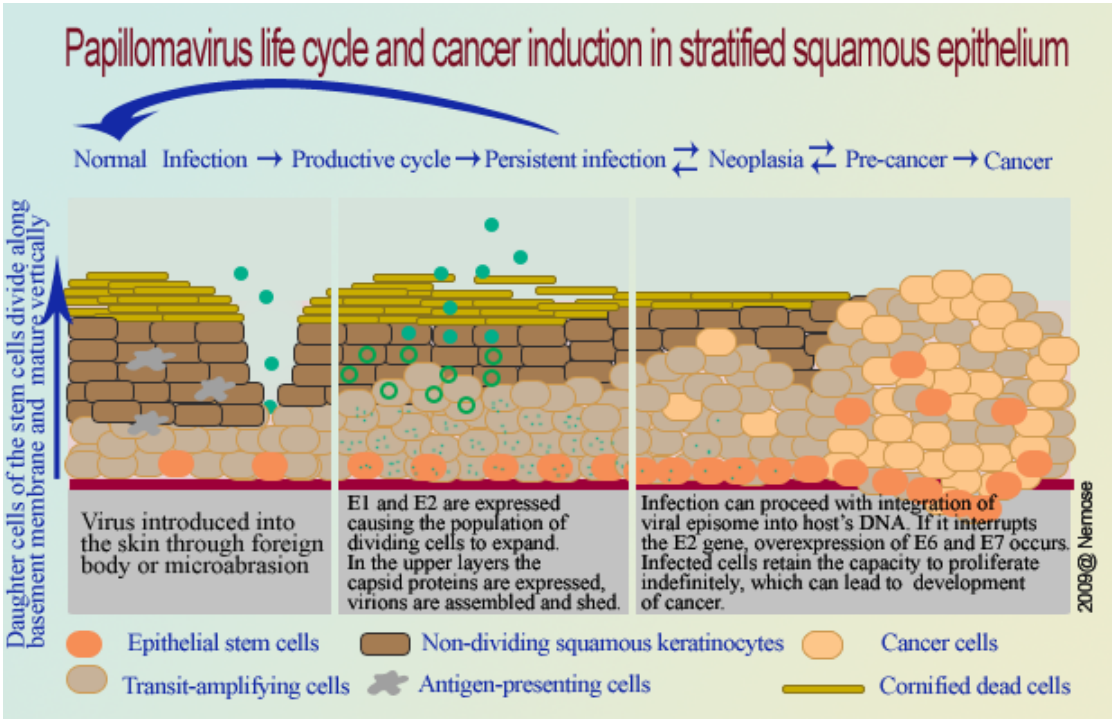
1- خلال الولادة: رغم أن الأنماط التناسلية للـ HPV يمكن أن تنتقل من الأم الى الطفل خلال الولادة الا أن مظهر الأمراض التناسلية المرتبطة بالـ HPV عند الولدان نادر(2).
2- الأيدي: أظهرت الدراسات انتقال فيروس الورم الحليمي البشري بين الأيدي والمناطق التناسلية من الشخص نفسه والشركاء الجنسيين (2).
3- الأدوات المشتركة: مشاركة الأدوات الملوثة قد ينقل الـHPV (2،26،27،28).
4- الدم: من المفترض بأن فيروس الورم الحليمي البشري لا ينتقل عن طريق الدم ويعتقد بأنه يعدي فقط الجلد والأنسجة المخاطية، والدراسات الحديثة وضعت هذه الفكرة موضع جدل.

تاريخيا"، تم الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري في دم المرضى بسرطان عنق الرحم (2،29).

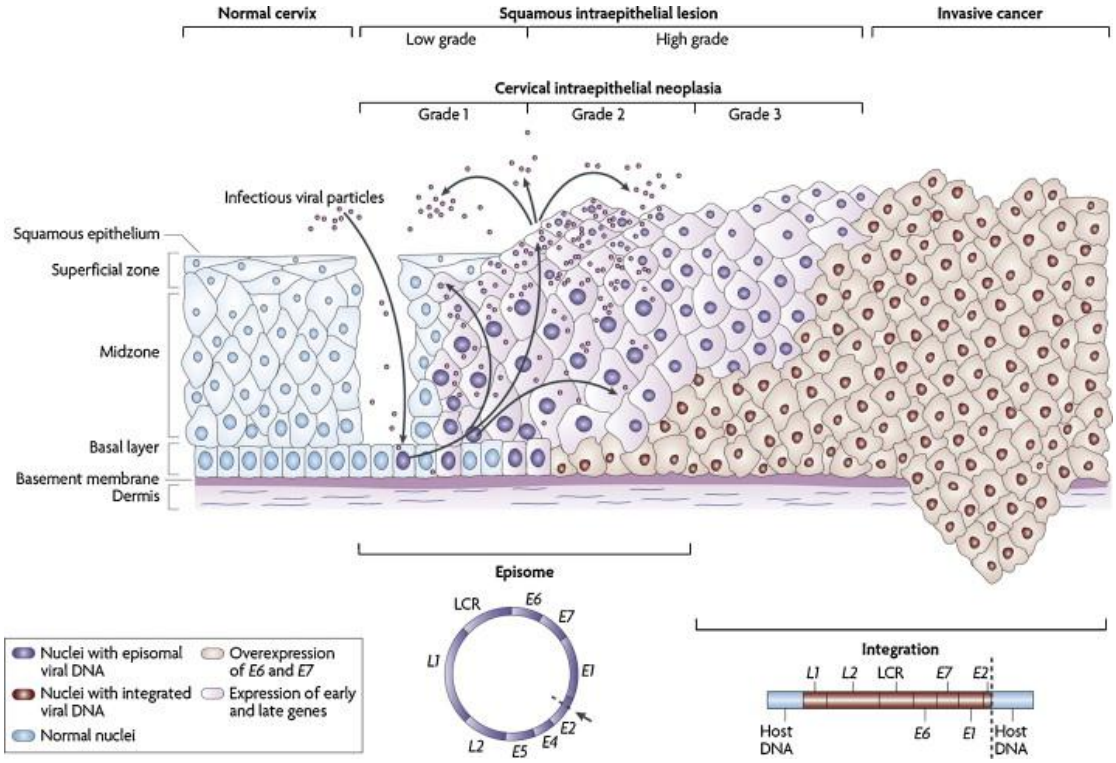
5- العدوى التناسلية: ينتقل أكثر من 30 الى 40 نمط من فيروس الورم الحليمي البشري من خلال التماس الجنسي ويعدي النواحي الشرجية التناسلية (2،30).

معظم العداوى بالـ HPV عند الاناث الفتيات مؤقتة ولها أهمية قليلة على المدى الطويل،

70% العداوى تشفى في سنة و 90% في سنتين. (2،31). لكن عندما تستديم العدوى – في 5% الى 10% من النساء المصابات – فهناك اختطار عالي لتطوير آفات محتملة التسرطن في العنق، يمكن أن تترقى الى سرطان غزوي. هذه العملية تستغرق عادة 10- 15 سنة (2) (شكل6،7) (32،33).



شكل (6): دورة حياة الـHPV في البشرة واحداثه للسرطان (32)



شكل (7): تأثيرات فيروس الورم الحليمي البشري في الظهارة (33)

5-1: الأنماط منخفضة الاختطار وعالية الاختطار:

تم تحديد أكثر من 120 نمط من فيروس الـ HPV وأشير اليها بالأرقام (2،3).

الفيروسات المسرطنة منخفضة الاختطار هي: 6، 11، 42، 43، 44، 54، 61، 70، 72 و 81. (11)

الفيروسات المسرطنة عالية الاختطار هي: 16، 18، 31، 33، 45، 51، 52، 56، 58، 59، 68، 73 و 82 (11): قد تقود لتطوير تنشؤ عنق داخل الظهارة (CIN)، تنشؤ فرج داخل الظهارة (VIN)، تنشؤ قضيب داخل الظهارة (PIN)، و/أو تنشؤ شرج داخل الظهارة (AIN) (2)

صنفت 3 أنماط على أنها عالية اختطار محتملة (الأنماط 26، 53، 66) (19،34).

في الفم، العدوى بالـ LR-HPV مرتبطة بآفات حميدة متنوعة تشمل الورم الحليمي حرشفي الخلايا، الثؤلول الشائع، الورم اللقمي المؤنف وفرط التنسج الظهاري البؤري، لكن يمكن أيضا" أن تكتشف في الآفات الظهارية المحتملة الخباثة مثل الطلوان وerythroplakia (35،36،37).

العدوى الفموية بفيروس الورم الحليمي البشري تسبب بعض السرطانات الفموية البلعومية (الجزء الأوسط من الحلق مشتملا" الحنك الرخو، قاعدة اللسان واللوزات)(38-43)، فقد ثبت أن للـ HPV علاقة ب 20-50% من السرطانات حرشفية الخلايا الفموية(38،41)، والوقوع يزداد بشكل كبير.وهو أيضا" متورط في سرطانات ثؤلولية مستقيمية معينة و سرطانات رئة (38).

الأنماط المختلفة من الفيروسات تتميز باختلاف النمط الجيني في تسلسل قواعد الدنا في الـ E6 و E7. هذا الاختلاف في النمط الجيني يسمح بتصنيف النمط الظاهري للفيروسات المسرطنة الى أنماط عالية، متوسطة و منخفضة الاختطار. كمثال بروتين E7 للـ HPV16 مسرطن أكثر من بروتين E7 للـ HPV6 (19،44).

جدول (1): الأمراض المعروفة المسببة عن بعض أنماط الـ HPV (2)

نمط فيروس ال HPV	المرض
2، 7	الثآليل الشائعة
1، 2، 4، 3، 6	الثآليل الأخمصية
3، 10، 8	الثآليل المسطحة
6، 11، 42، 44، وأخرى	الثآليل الشرجية التناسلية
16، 18، 31، 45 عالية الاختطار	السرطانات التناسلية
33، 35، 39، 51، 52، 56، 58، 59 أخرى عالية الاختطار	سرطانة حرشفية الخلايا
26، 53، 66، 68، 73، 82 عالية اختطار محتملة	سرطانة حرشفية الخلايا
أكثر من 15 نمط	خلل التنسج داخل البشرة ثؤلولي الشكل
13، 32	فرط التنسج الظهاري البؤري
6، 7، 11، 16، 32	الأورام الحليمية الفموية
16	السرطانات الفموية البلعومية
60	الكيسة الثؤلولية
6، 11	الورام الحليمي الحنجري

معدلات دنا الـ HPV المكتشفة في الآفات الفموية الخبيثة والمحتملة الخباثة تتراوح بين 0-100% حسب الدراسات المنشورة (35،45،46).

الأنماط الجينية عالية الاختطار خاصة 16 و 18 هي الأكثر تكرارا" في الآفات الظهارية الفموية الخبيثة (35).

نظام التصنيف الحالي الذي يقوم على أساس التشابه الجيني، يرتبط عموما" مع الفئات السريرية الثلاث التي تطبق على الـ HPV:

-شرجي تناسلي أو مخاطي.

-جلدي لا تناسلي.

-خلل تنسج البشرة ثؤلولي الشكل (EV) (15).

العدوى المخاطية بالـ HPV صنفت من ناحية أخرى كخافية (عديمة الأعراض)، دوين السريرية، أو سريرية.

الآفات السريرية ظاهرة عيانيا"، بينما العداوى الخافية تكتشف باختبارات الدنا الفيروسي.

الآفات دوين السريرية تحدد بتطبيق 3-5% من الـ acetic acid والبحث تحت التكبير.

معظم العداوى بالـ HPV خافية. العداوى الظاهرة سريريا" تؤدي عادة الى ثآليل أكثر مما تؤدي الى خباثات (15).

العدوى بالـ HPV شائعة وتؤدي الى تشكيلة واسعة من التظاهرات السريرية التي تكتنف السطوح البشروية. الأورام اللقمية المؤنفة (الثآليل التناسلية) معروفة عموما" كتكاثرات حميدة في الجلد أو المخاطية الشرجية التناسلية ناتجة عن العدوى بالـ HPV وتنتقل بالتماس الجنسي. تقريبا" ثلثي الأشخاص الذين لديهم تماس جنسي مع قرين مصاب بالعدوى تظهر لديهم ثآليل تناسلية.

وقت الحضانة الدقيق غير معروف ولكن قدر بين 3 أسابيع و 8 أشهر (15).

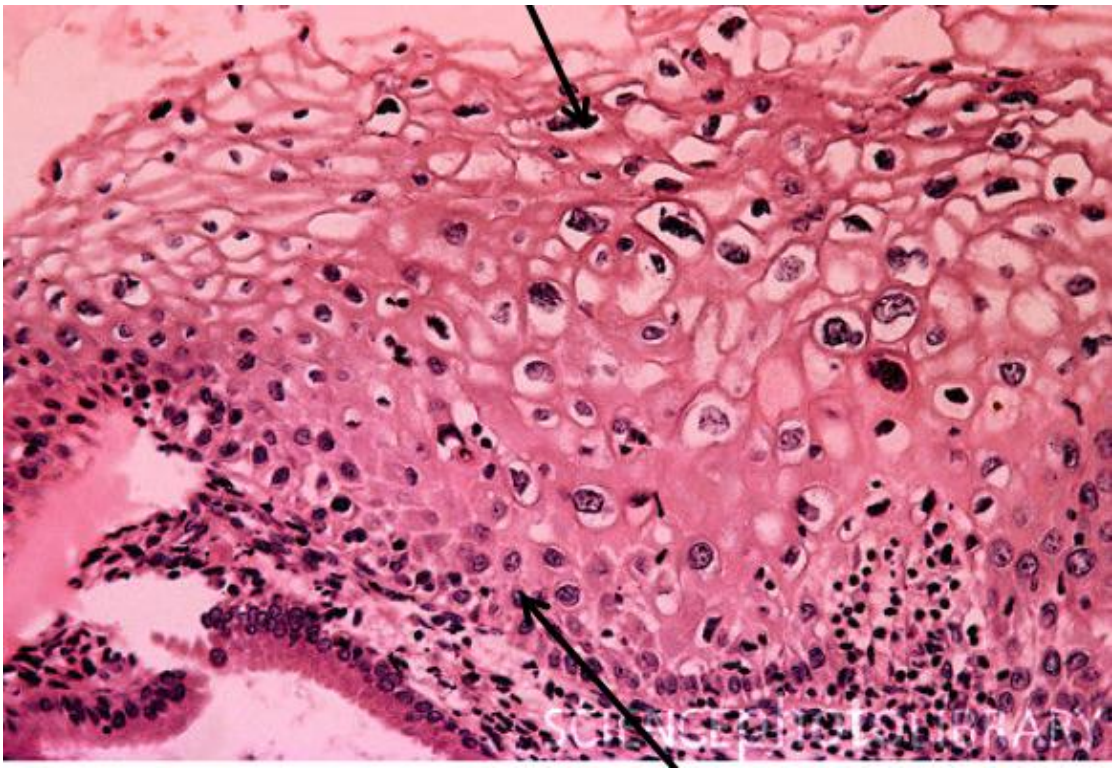
6-1: طرق الكشف:

الفحص الباثولوجي:

الفحص السيتولوجي والنسيجي:

تتميز الآفات الطليعة للخبيثة المسببة بالفيروسات منخفضة الاختطار بخلايا ظهارية تبدي لا نمطية نووية و تبدلات هيولية تعرف بـ koilocytes، وهي خلايا لها نواة مفرطة الانصباغ، هالة محيطة بالنواة، ازدواجية النوى أو تعدد النوى وزيادة في التقرن الهيولي، هذه التبدلات يمكن أيضا" أن تكتشف في الآفات عالية الدرجة; رغم أنها أقل في كثير من الأحيان (47،11). (شكل8) (48).

تبدي هذه الطرق حساسية محدودة وغير قادرةعلى أن تحدد أنماط الـ HPV المشاركة في عدوى الظهارية (4).



شكل(8): التبدلات الخلوية النسيجية للاصابة بالـ HPV منخفضة الاختطار (48)

-التهجين في الموضع (ISH) والكيمياء النسيجية المناعية:

طرق التهجين في الموضع تستخدم أنماط نوعية من مسابير الدنا الموسومة اشعاعيا"، وهي متممة لمتواليات دنا الـ HPV، تستخدم لاكتشاف الفيروسات في الآفات الخبيثة والمحتملة الخباثة في الرأس والعنق.

التهجين في الموضع و الكيمياء النسيجية المناعية لها حساسية منخفضة لأن هذه الاختبارات تكتشف الفيروسات فقط عندما يتواجد أكثر من 10 نسخ من الدنا الفيروسي في الخلية (4).

-طرق الاكتشاف الجزيئية:

-البقعة الجنوبية southern blotting:

طريقة مقايسة كانت منذ فترة طويلة واحدة من الطرق المعيارية لاكتشاف دنا الـ HPV.

وتستطيع اكتشاف حتى 0.1 نسخة من الدنا الفيروسي (4).

-تفاعل البوليمراز التسلسلي polymerase chain reaction (PCR):

الـ PCR طريقة عالية الحساسية لاكتشاف نميطات نوعية من الـ HPV لأنها تكتشف الفيروسات في أقل من 1 نسخة من الدنا الفيروسي في الخلية (4،49).

Hybrid capture II (HCII):

Gene expression: DNA microarray:

7-1: الوقاية:

الوقاية الصحية العمومية من سرطان العنق في الولايات المتحدة تشمل الوقاية الثانوية من خلال تحري سرطان العنق والوقاية الأولية من خلال لقاح الـ HPV (50).

لقاحات الـ HPV تقي من العدوى بأنواع معينة من فيروس الورم الحليمي البشري المسؤولة عن تطوير سرطان عنق الرحم، الثآليل التناسلية، وسرطانات أخرى أقل شيوعا" (2،6،7،52).

-هناك لقاحين اتقائيين للـ HPV متاحين تجاريا": لقاح ثنائي التكافؤ (HPV 16، 18) **Cervarix** (GSK)، ولقاح رباعي التكافؤ (HPV 6، 11، 16، 18) **Gardaril** (Merck) (10).

كلا اللقاحين يقيان من الـHPV نمط 16 و 18 التي تسبب 70% من سرطانات عنق الرحم، 60% من سرطانات المهبل، 80% من السرطانات الشرجية و 40% من سرطانات الفرج (5)، وأنماط الـ HPV هذه تسبب أيضا" معظم السرطانات الفموية المحدثة بالـ HPV.

Gardasil أيضا" يقي من نمطي الـ HPV 6 و11 التي تسبب 90% من الثآليل التناسلية (7).

-انتقال فيروس الورم الحليمي البشري يمكن أن ينقص أيضا" باستخدام العازل الذكري وتحديد عدد القرائن (في العلاقات الجنسية) (51).

-يمكن أن تتم الوقاية أيضا" باستخدام مضادات الجراثيم، فقد اقترحت البحوث الجارية أن العديد من المواد الكيماوية غير المكلفة قد تعمل على منع انتقال الـ HPV اذا ما طبقت على الأعضاء التناسلية قبل الاتصال الجنسي (53)، ويتم حاليا" اجراء اختبار الفعالية السريرية لهذه العوامل المعروفة باسم مضادات الجراثيم الموضعية (2).

-هناك عوامل قد تزيد الاختطار لتطوير سرطانات تالية للعدوى بالـ HPV عالي الاختطار. هذه العوامل تشتمل التالي: (54،55)

- التدخين

- وجود ضعف في الجهاز المناعي

- وجود عدة أطفال (لزيادة الاختطار لسرطان العنق).

- الاستخدام المديد لمانعات الحمل الفموية (لزيادة الاختطار لسرطان العنق).

- النظافة الفموية الرديئة (لزيادة الاختطار للسرطانات الفموية البلعومية).

- الالتهاب المزمن.

8-1:العلاج:

لا يوجد حاليا" علاج نوعي للعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري HPV (2،6،56،57)، ومع ذلك فالعدوى الفيروسية تشفى تلقائيا" في أكثر الأحيان (2،58)، حيث يقوم الجهاز المناعي للجسم بازالة فيروس الورم الحليمي البشري HPV طبيعيا" خلال سنتين في 90% من الحالات (2،6). ولكن الخبراء لا يتفقون على ما اذا كان يتم القضاء على الفيروس بشكل كامل أو انقاصه الى مستويات غير قابلة للكشف (2،59).

2. السرطانة حرشفية الخلايا للرأس والعنق HNSCC:

2-1: لمحة عامة:

اعتمد مصطلح (سرطان الرأس والعنق) على نطاق واسع في الأدبيات الأخيرة ويشمل الآفات في مقرات تشريحية عدة: الشفة، جوف الفم، الأنف والجيوب المجاورة للأنف، البلعوم الأنفي، البلعوم الفموي، البلعوم السفلي والحنجرة (60،4).

سرطان الرأس والعنق هو السبب الخامس الأكبر للسرطان في العالم والسبب السادس الأكبر للوفيات بالسرطان في العالم (61،11). الوقوع الأكبر لهذا المرض يبدأ من الخلايا الحرشفية في ظهارة السبيل الهضمي العلوي (جوف الفم، البلعوم والحنجرة) (11).

يشخص سنويا" أكثر من 650000 مريض في العالم بالـ HNSCC و 350000 يموتون بهذا المرض كل سنة (62).

تقدير سنة الـ 2012 أظهر وقوع 14120 حالة جديدة من سرطان جوف الفم، مع اجمالي 6214 حالة وفيات مسببة بهذا المرض (62).

-تصنيف الـ WHO 2005 لأورام الرأس والعنق ميز أنماطا" مختلفة من الـسرطانة حرشفية الخلايا SCC: (62)

-الاعتيادية conventional squamous cell carcinoma

-الثؤلولية verrucous carcinoma

-شبه القاعدية basaloid squamous cell carcinoma

-الحليمية papillary squamous cell carcinoma

-مغزلية الخلايا (ساركومية) spindle cell carcinoma (sarcomatoid)

-منحلة الأشواك acantholytic squamous cell carcinoma

-غدية حرشفية adenosquamous carcinoma

-منقبة cuniculatum carcinoma

السرطانة حرشفية الخلايا قد تكون جيدة، معتدلة، عسيرة التمايز، وقد تكون متقرنة أو عديمة التقران.

معظم الحالات معتدلة الى عسيرة التمايز (63).

2-2: الوبائيات:

السرطانة حرشفية الخلايا هي الورم الخبيث الأكثر تواترا" في منطقة الرأس والعنق.

معظم السرطانات حرشفية الخلايا للرأس والعنق تبدأ في البلعوم السفلي (الحنجري)، الحنجرة والرغامى وفي جوف الفم والبلعوم الفموي (63).

أكثرية السرطانات حرشفية الخلايا في الحنجرة تنشأ من منطقة المزمار وفوق المزمار.

السرطانة حرشفية الخلايا في الرغامى نادرة مقارنة مع الحنجرة.

المقر الفموي البلعومي الأكثر شيوعا" للاكتناف هو قاعدة اللسان.

ضمن الجوف الفموي، معظم الأورام تبدأ من قاع الفم، اللسان البطني الجانبي ومركب الحنك الرخو (63).

السرطانة حرشفية الخلايا للرأس والعنق تحدث بشكل أكثر تواترا" في العقد السادس والسابع وتصيب الرجال رغم أن النساء تصاب بالعدوى أكثر فأكثر بسبب زيادة انتشار التدخين خلال العقدين الأخيرين (63).

تدخين التبغ ومضغه واستهلاك الكحول هي عوامل الخطورة الرئيسية للسرطانة حرشفية الخلايا في الرأس والعنق (65،64)، ولكن بعض المرضى بالسرطانة حرشفية الخلايا الفموية OSCC غير مدخنين و غيرمستهلكين للكحول (67،66).

في العقود الأخيرة، ارتبطت العدوى بالـ HPV بسببيات هذا المرض كما يحدث في سرطان عنق الرحم (11). غير أنه، حتى وقت قريب، دور الـ HPV في امراض الـ HNSCC كان مثيرا" للجدل لأن معدلات اكتشاف الـ HPV كانت متغيرة بدرجة كبيرة، وتتراوح بين 0% الى 100% (62، 68-77).

HPV 16 هوالأكثر شيوعا" من بين 15 نمط مسرطن من الـ HPV (79،78).

يبدو بأن السرطانة حرشفية الخلايا للرأس والعنق ايجابية الـ HPV تختلف عن الـ HNSCC سلبية الـ HPV. فالمرضى بالـ HNSCC ايجابية الـ HPV غالبا" يشخصون بمرحلة متأخرة، مع عقد لمفية كيسية كبيرة في العنق، وتميل لأن تكون أقل تمايزا" بالمجهر الضوئي (62).

على الرغم من هذا، فالـ HNSCC ايجابية الـ HPV لها نتيجة وبقيا أفضل من الـ HNSCC سلبية الـ HPV (80،62). فالمرضى بالـ HNSCC ايجابية الـ HPV لديهم استجابة أفضل للمعالجة الكيميائية والمعالجة الاشعاعية بالمقارنة مع مرضى الـ HNSCC سلبية الـ HPV ولديهم اختطار أقل لسرطانات أولية ثانية، ويميلون لأن يكونوا أصغر سنا" ولديهم مدخول أقل من التبغ والكحول (62).

هناك بينة بأن الـ HNSCC ايجابية الـ HPV هي مرض منتقل جنسيا"، وفقا" للأدبيات.

جدول (2) يبين الفروق بين الـHNSCC ايجابية وسلبية الـ HPV وفقا" لـ (62)

	HNSCC HPV +	**HNSCC HPV -**
تشخيص الاصابة	غالبا" تشخص بمرحلة متأخرة	غالبا" تشخص بمرحلة أبكر
تمايز الـ SCC	أقل تمايزا"	أفضل تمايزا"
الاستجابة للمعالجة	استجابة أفضل للمعالجة الاشعاعية والكيميائية	استجابة أقل للمعالجة الاشعاعية والكيميائية
الاختطار	لها اختطار أقل لسرطانات أولية ثانية	اختطار أعلى لسرطانات أولية ثانية
العمر	أصغر سنا"	أكبر سنا"

عوامل الاختطار شبيهة لتلك التي في سرطانات عنق الرحم و الـ CIN، مشتملة عدد القرائن الجنسيين، سن أصغر عند الاتصال الجنسي الأول، ممارسة الجنس الفموي،و قصة ثآليل تناسلية (62،72،73،76،81،82).

3. البلعوم السفلي، الحنجرة والرغامى:

3-1: السرطانة حرشفية الخلايا الغزوية:

WHO classification of SCC of the hypopharynx، larynx and trachea:

-السرطانة الثؤلولية verrucous carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية basaloid squamous cell carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية papillary squamous cell carcinoma

-السرطانة مغزلية الخلايا spindle cell carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا المنقبة cuniculatum squamous cell carcinoma

-السرطانة الغدية الحرشفية adenosquamous carcinoma (83)

2-3: تصنيف TNM لسرطانة الحنجرة:

TNM classification (83)
T- Primary tumour
TX: Primary tumour cannot be assessed
T0: No evidence of primary tumour
Tis:Carcinoma in situ
Supraglottis
T1: Tumour limited to one subsite of supraglottis with normal vocal cord mobility
T2: Tumour invades mucosa of more than one adjacent subsite of supraglottis or glottis or region outside the supraglottis (e.g.، mucosa of base of tongue، vallecula، medial wall of pyriform sinus) without fixation of the larynx
T3: Tumour limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades any of the following: postcricoid area، pre-epiglottic tissues، paraglottic space، and/or with minor thyroid cartilage erosion (e.g. inner cortex)
T4a: Tumour invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx، e.g.، trachea، soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus، hyoglossus، palatoglossus، and styloglossus)، strap muscles، thyroid، oesophagus
or encases carotid ، mediastinal structures،T4b: Tumour invades prevertebral space artery

Glottis
T1: Tumour limited to vocal cord(s) (may involve anterior or posterior commissure) with normal mobility
T1a: Tumour limited to one vocal cord
T1b: Tumour involves both vocal cords
T2: Tumour extends to supraglottis and/or subglottis، and/or with impaired vocal cord mobility
T3: Tumour limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades paraglottic space، and/or with minor thyroid cartilage erosion (e.g. inner cortex)
T4a: Tumour invades through the thyroid cartilage، or invades tissues beyond the larynx، e.g.، trachea، soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus، hyoglossus، palatoglossus، and styloglossus)، strap muscles، thyroid، oesophagus
or encases carotid ، mediastinal structures،T4b: Tumour invades prevertebral space artery

Subglottis
T1: Tumour limited to subglottis
T2: Tumour extends to vocal cord(s) with normal or impaired mobility
T3: Tumour limited to larynx with vocal cord fixation
T4a: Tumour invades through cricoid or thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx، e.g.، trachea، soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus، hyoglossus، palatoglossus، and styloglossus)، strap muscles، thyroid، oesophagus

T4b: Tumour invades prevertebral space‹ mediastinal structures‹ or encases carotid artery

N – Regional lymph nodes##
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
N2: Metastasis as specified in N2a‹ 2b‹ 2c below
N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node‹ more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes‹ none more than 6 cm in greatest dimension
N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes‹ none more than 6 cm in greatest dimension
N3: Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension
Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.

M – Distant metastasis
MX: Distant metastasis cannot be assessed
M0: No distant metastasis
M1: Distant metastasis

Stage Grouping

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‹T2‹T3‹ N2 M0
T4a N0‹ N1‹ N2 M0
Stage IVB: T4b Any N M0
Any T N3 M0
Stage IVC: Any T Any N M1

3-3: مقدمة:

السرطانة حرشفية الخلايا الحنجرية تشكل الغالبية العظمى من الخباثات الحنجرية (82).

شخص حوالي 120000 مريض بسرطان الحنجرة في الولايات المتحدة في الـ 2008 و تقريبا" 3700 ماتوا بهذا المرض (82).

أقل من 5% من المرضى المشخصين كانوا أصغر من 45 سنة من العمر (85).

سرطان الحنجرة عند الذكور أكثر بـ 5 مرات منه عند الاناث (85).

3-4: عوامل الاختطار:

السرطانة حرشفية الخلايا الحنجرية ذات علاقة بالتدخين، و مع التدخين يزداد الاختطار النسبي 10 أضعاف (86-90). استهلاك الكحول، كما في سرطانات الرأس والعنق الأخرى أيضا" يلعب دورا" فالمرضى الذين يشربون بشدة ويدخنون لديهم اختطار أكبرلتطوير السرطانة حرشفية الخلايا الحنجرية.

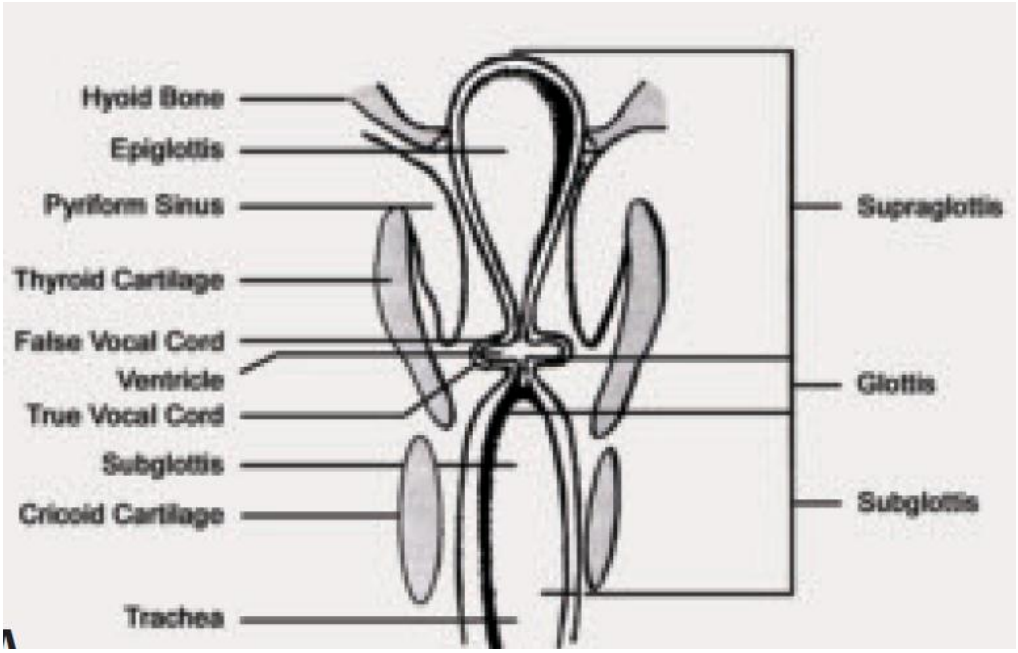
اختطار عوامل أخرى محتملة في تطوير هذا المرض، مشتملة الفيروسات المسرطنة، التعرض للأسبستوز، الاستعداد العائلي، والجزر المعدي المريئي، يبقى مبهمأ (91،92،93).

يذكر في الأدب الطبي أن 25% من السرطانة حرشفية الخلايا الحنجرية تخفي فيروس الورم الحليمي البشري، الأكثر شيوعا" هو HPV-16 ويليه HPV-18 (94).

لفيروس الورم الحليمي البشري عالي الاختطار صلة بيولوجية في التسرطن الحنجري. تتظاهر بالدمج الفيروسي في مجين الخلية السرطانية وزيادة التعبير عن البروتين P16. السرطانات المرتبطة مع فيروس الورم الحليمي البشري تميل لأن تحدث عند المرضى اليفعان غير المدخنين (95،96).

المرضى بالسرطانة الحنجرية لديهم اختطار متزايد لتطوير أورام ثانية في السبيل الهضمي الهوائي أو الرئة (97،98).

5-3: التوضع:



شكل (9): مخطط الحنجرة (83)

قسمت هذه الأورام اعتمادا" على موضعها الى 4 أنماط رئيسية (99). الأنماط الأربعة هي:

1- المزمار (60-65% من كل الحالات): هذه الأورام تبدأ من الحبال الصوتية، الثلث الأمامي من المزمار هو الموضع الأكثر شيوعا".

تميل لأن تبقى موضعة لفترات طويلة بسبب الجدار الغضروفي المحيط وندرة الاوعية اللمفية. قد تنتشر مع الوقت خلال الصوار الأمامي الى الحبل المقابل، خلفيا" لتكتنف الطرجهالي، علويا" لتكتنف القسم فوق المزمار، سفليا" لتمتد الى الباحة تحت المزمار، وأماميا" لتنفذ الى الغضروف الدرقي مع نمو تالي في الأنسجة الرخوة للعنق الأمامي. (100).

الحالات المبكرة يمكن أن تعالج بالأشعة مع نتائج ممتازة (101،102). اذا فشل التشعيع فالجراحة لا تزال تنقذ معظم المرضى (103،104). السرطانة حرشفية الخلايا الصغيرة السطحية للحبل الحقيقي يمكن أيضا" أن تعالج بالنزع بالتنظير (قطع الحبل الصوتي) لوحده مع محصلة شبيهة بتلك التي نحصل عليها في السرطانة اللابدة (105،106،107). سرطانات المزمار T2 تعالج بشكل أفضل باستئصال الحنجرة النصفي (108،109).

2- فوق المزمار (30-35% من كل الحالات): هذه الأورام تكتنف الحبل الكاذب، البطين (مشتملة التي تبدأ في القيلة الحنجرية)، و/أو السطح اللساني أو الحنجري للسان المزمار (110).

لهذه الاورام نزعة ملحوظة للانتشار نحو الحيز قبل لسان المزمار، ولكن البلعوم الفموي محمي بالرباط اللامي اللسان مزماري الثخين (112،111). يمكن أن تبزغ على السطح الحنجري للسان المزمار، لتقود الى التباس مع الأورام الأولية في هذه الباحة.

1% فقط من السرطانات فوق المزمار تغزو المزمار. غزو الغضروف أيضا" نادر ويقتصر الى حد كبير على الحالات التي خضع فيها الغضروف للحؤول العظمي (113).

نسبة نقائل العقد اللمفية تبلغ وسطيا" 40%. حوالي 20-35% من المرضى مع عقد سلبية سريريا" يظهرون نقائل خفية على الفحص المجهري (114).

الأورام فوق المزمار يمكن أن تعالج بالتشعيع أو استئصال الحنجرة (115،101).

3- عبر المزمار (أقل من 5% من كل الحالات): هذا المصطلح ينطبق على السرطانات التي تعبر البطين الحنجري (116). لهذه الأورام النسبة الأعلى لاكتناف العقد اللمفية (52%) (100).
4- تحت المزمار (أقل من 5% من كل الحالات): هذه الفئة تشتمل السرطانات التي تكتنف الحبل الحقيقي مع امتداد تحت المزمار لأكثر من 1 سم (100).

الانتشار الجانبي الى الغضروف الحلقي هو القاعدة. ومن الشائع أيضا" غزو الجدار أمام الحنجرة والغدة الدرقية (117،111). بسبب الامتداد المتواتر الى الرغامى، يجب أن تقطع هذه البنية نحو الوحشي حسب الامكان. النقائل الى العقد الرقبية تحدث في 15-20% من الحالات والنقائل الى العقد المجاورة للرغامى تحدث في حوالي 50% (118،114)، لذلك يستطب القطع الجذري للعقد مع تصفية العقد المجاورة للرغامى.

الموقع الأكثر شيوعا" للنقائل من السرطانة الحنجرية بغض النظر عن موقع الورم البدئي هو العقد اللمفية الناحية تليها الرئة. اكتناف الغدة الدرقية والوريد الوداجي عادة ما تكون نتيجة الامتداد المباشر (119).

- السرطانة حرشفية الخلايا في البلعوم السفلي تنشأ في معظم الأحيان من الجيب الكمثري، يليه الجدار الخلفي للبلعوم، والباحة خلف الغضروف الحلقي (121،120).
- السرطانة حرشفية الخلايا في البلعوم السفلي كثيرا" ما تكتنف الحنجرة.
- السرطانة حرشفية الخلايا الرغامية تحدث بشكل متكرر في الثلث السفلي، وأقل تواترا" في الثلث العلوي والمتوسط (122).

3-6: عيانيا":

وصفت السرطانة الحنجرية بشكل عام ككتلة بارزة وردية الى سنجابية/ رمادية، متقرحة في كثير من الأحيان.

آفات الحبال الصوتية تنزع لأن يكون لها مظهر تقراني (100). شكل (10) (123)

شكل (10) : سرطانة حرشفية الخلايا في الحنجرة (123)

7-3: مجهريا":

أكثر من 90% من السرطانات الحنجرية من نمط حرشفي الخلايا، وتصنف الى جيدة، معتدلة وعسيرة التمايز على أساس درجة التمايز، تعدد الأشكال الخلوي والنشاط الانقسامي (124).

معظم سرطانات لسان المزمار جيدة الى معتدلة التمايز، في حين أن نسبة عالية من الموضعة في نواحي أخرى من الحنجرة (خاصة في تحت المزمار) معتدلة الى عسيرة التمايز. بشكل عام كلما صغر حجم الورم كلما كان أفضل تمايزا" (100).

التنشؤات التي يكون فيها الغزو السدوي محدود في الطبقات الأكثر سطحية تحت الغشاء القاعدي (وفقا" لبعض الكتاب، ضمن 0.5 مم من مستوى الغشاء القاعدي) تسمى كغزو سطحي superficially invasive، غزو أصغري minimally invasive، غزو مكروي microinvasive، أو مبكر early (100).

3-8: مناعيا":

السرطانة حرشفية الخلايا تعبر عن الواصمات الظهارية مثل السيتوكيراتين (83).

السرطانة حرشفية الخلايا منخفضة الدرجة مثل الظهارة الحرشفية الطبيعية تعبر عن السيتوكيراتينات متوسطة-عالية الوزن الجزيئي ولكن ليس السيتوكيراتينات منخفضة الوزن الجزيئي (83). في المقابل، السرطانة حرشفية الخلايا عالية الدرجة تنزع لأن تفقد التعبير عن السيتوكيراتينات متوسطة-عالية الوزن الجزيئي، وتعبر عن السيتوكيراتينات منخفضة الوزن الجزيئي (125).

السرطانة حرشفية الخلايا عالية الدرجة قد تعبر عن الـ vimentin (83،126).

3-9: الانذار والعوامل التنبؤية:

معدلات البقيا الاجمالية لـ 5 سنوات هي 80-85% للسرطانة حرشفية الخلايا المزمارية، 65-75% للسرطانة حرشفية الخلايا في فوق المزمار، حوالي 40% للسرطانة حرشفية الخلايا في تحت المزمار (127)، 62.5% للسرطانة حرشفية الخلايا في البلعوم السفلي (128)، و 47% للسرطانة حرشفية الخلايا الرغامية (129).

3-9-1: العوامل التنبؤية السريرية:

-المرحلة: الـ TNM يبقى العامل التنبؤي الأكثر أهمية للبقيا (83).

-التوضع: توضع الورم مهم (130)، ذكر الانذار الأفضل للسرطانة حرشفية الخلايا المزمارية، والانذار الأسوأ للسرطانة حرشفية الخلايا في البلعوم السفلي، تحت المزمار وفي الرغامى (83).

-العوامل الأخرى التي يمكن أن يكون لها أثر على نتيجة السرطانة حرشفية الخلايا تشمل العمر(131،132)، الاعتلال المشترك (أمراض متزامنة).

3-9-2: العوامل التنبؤية الهيستولوجية:

حواف القطع: الاستئصال التام للورم هوالأكثر أهمية في جراحة الأورام.

حواف الاستئصال السلبية عادة ما ترتبط مع نقص النكس وتحسن البقيا (133،134).

على الرغم من الجدل، فمسافة بضعة مليمترات قد تكون كافية في السرطانة حرشفية الخلايا المزمارية المحددة حسب بعض الدراسات (135،136).

-التكاثر: يحدد التكاثربالدراسة النسيجية المناعية بالأضداد ضد KI67 و proliferating nuclear antigen ذكرت لترابطها بقوة مع درجة تمايز السرطانة حرشفية الخلايا (137،138)، ووجود نقائل العقد اللمفية (139)، ومع ذلك فالتكاثر ليس عامل انذاري مستقل (137).

-الغزو الوعائي اللمفي وغزو محيط العصب: نفاذ الخلايا الورمية في الأوعية اللمفية والدموية مترابط مع زيادة الميل للنقائل للعقد اللمفية و/أو النقائل البعيدة. وتميل لأن تحدث في السرطانة حرشفية الخلايا العدوانية ومترابطة مع النكس والبقيا السيئة (140). بشكل مشابه، غزو محيط العصب مرتبط مع زيادة النكس الموضعي والنقائل للعقد اللمفية الناحية ونقص البقيا(140،141).

-الانتشار خارج المحفظة في نقائل العقد اللمفية: نقائل العقد اللمفية هو المشعر الانذاري الأهم في السرطانة حرشفية الخلايا في الرأس والعنق (142).

أظهرت الدرسات الحديثة بأن الانتشار خارج المحفظة في نقائل العقد اللمفية مترابط بقوة مع كل من النكس الناحي والنقائل البعيدة، ويؤدي الى نقص البقيا (142،143،144).

3-9-3: الصيغة الصبغية للـ DNA:

أظهرت بعض الدراسات بأن الأورام مختلة الصيغة الصبغية مترابطة مع معدل أعلى من نقائل العقد ونقص البقيا (145،146،147) بينما لم تؤكد دراسات أخرى ذلك (148،149).

3-9-4: المعايير التنبؤية الجينية:

القيمة الانذارية لشذوذات الـ P53 غير جازمة عموما" للسرطانات الحنجرية (150،151،152). تضخيم الـ CCND1 مرتبط بسوء الانذار ومستقل عن المرحلة (153). التعبير المفرط المتواقت للـ CDK4 و CCND1 مرتبط بسوء الانذار (154). عند المرضى المصابين بسرطانة حنجرية متقدمة موضعيا"، طفرات الـ CDKN2A لها أهمية انذارية في التنبؤ بالنتائج السلبية (155).

10-3: السرطانة الثؤلولية verrucous carcinoma:

السرطانة الثؤلولية هي نوع غير نقائلي من السرطانة حرشفية الخلايا جيدة التمايز تتميز بتنشؤ بطيء النمو، ثؤلولي الشكل ، خارجي التنبت مع دفع الهوامش (83).

1-10-3: الوبائيات:

تحدث السرطانة الثؤلولية غالبا" عند الرجال في العقدين السادس والسابع من الحياة (156).

2-10-3: السببيات:

السرطانة الثؤلولية مرتبطة مع تدخين التبغ.

تم تحديد فيروس الورم الحليمي البشري نمط 16 و 18 ونادرا" 6 و 11 في بعض السرطانات الثؤلولية وليس فيها كلها (157،158،159،160،161).

3-10-3: التوضع:

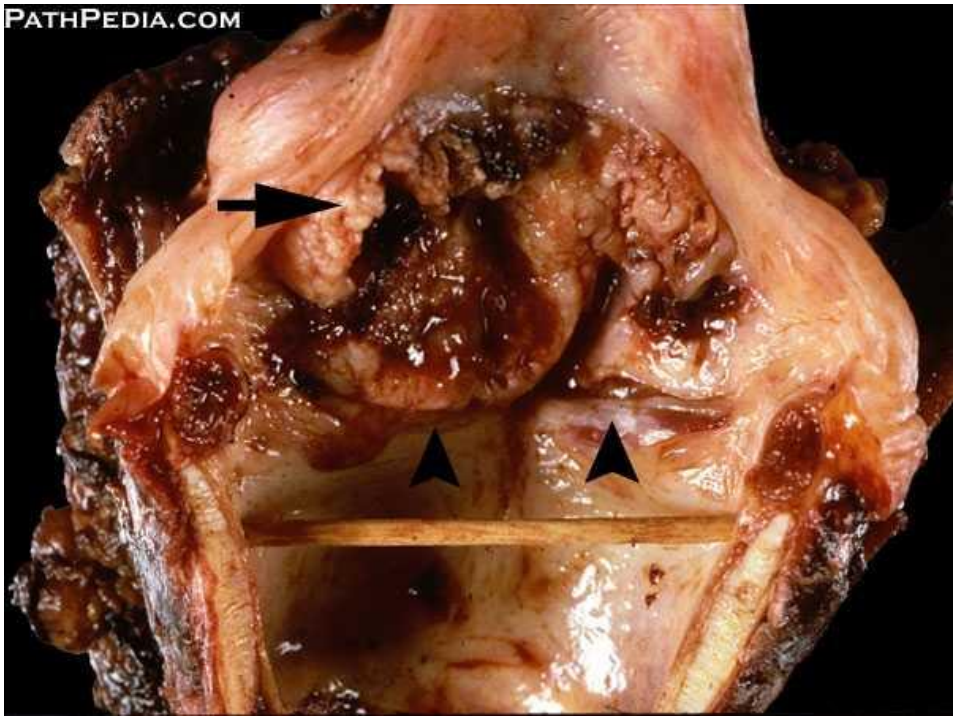
الحنجرة هي المقرالثاني الأكثر شيوعا" للسرطانة الثؤلولية في الرأس والعنق (بعد الجوف الفموي) و تشكل 15-35% من كل السرطانات الثؤلولية (162)، و 1-4% من كل السرطانات الحنجرية (156،159،163). معظمها تبدأ من الحبال الصوتية الحقيقية الأمامية، على الرغم من أنها قد تحدث في فوق المزمار، تحت المزمار، البلعوم السفلي والرغامى (156،162).

4-10-3: الملامح السريرية:

البحة هي العرض الأكثر شيوعا"; الأعراض الأخرى تشتمل انسداد المسالك الهوائية، فقد الوزن، عسر البلع وألم الحلق (156،163). العقد اللمفية المتضخمة شائعة وتفاعلية أكثر منها تنشؤية (164).

5-10-3: الفحص العياني:

تتجلى السرطانة الثؤلولية كأورام ثؤلولية خارجية التنبت ذات قواعد عريضة، متحددة، عادة ما تكون صلبة، وسمراء الى بيضاء (83). شكل (11) (165).



شكل (11): سرطانة ثؤلولية في الحنجرة (165)

6-10-3: الهيستوباثولوجيا:

السرطانة الثؤلولية تتكون من حليمات مضربية الشكل وانغلاف كليل داخل السدى من ظهارة حرشفية جيدة التمايز مع تقرن ملحوظ ولب رقيق ليفي وعائي.

الظهارة الحرشفية تفقد المعايير السيتولوجية للخباثة، وبقياس الأشكال، الخلايا أكبر من التي تظهر في الـ SCC (166).

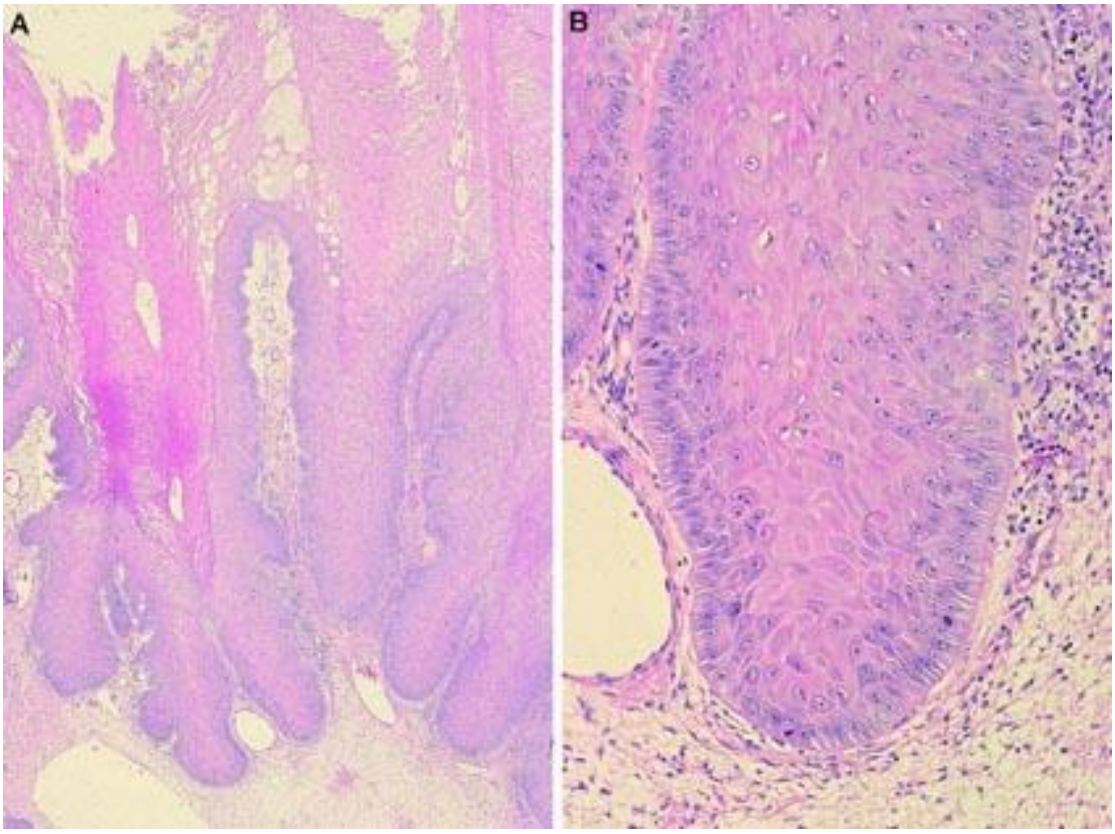
الانقسامات الفتيلية نادرة، وتشاهد في الطبقة القاعدية. اصطناع الـ DNA (الطور-S) أيضا" محدود في الطبقة القاعدية (167). شكل (12) (168).

السرطانة الثؤلولية تغزو السدى مع دفع الحواف أكثر من الارتشاح.

استجابة المضيف الكثيفة اللمفاوية البلازمية شائعة. ترى الخراجات المكروية داخل الظهارة، والكيراتين الوافر قد يستثير استجابة جسم أجنبي.

المخاطية المحيطة تظهر انتقال مترقي من فرط التنسج الى السرطانة الثؤلولية (83).

الأورام الهجينة هي سرطانات ثؤلولية تحتوي بؤر من سرطانة حرشفية اعتيادية. نسبة الأورام الهجينة في الحنجرة 10% تقريبا" (164). ومن المهم التعرف على هذا النمط من السرطانة الثؤلولية لأن له القدرة على الانتقال (169،170).



شكل (12): مظهر نسيجي للسرطانة الثؤلولية (168)

3-10-7: الانذار والعوامل التنبؤية:

السرطانة الثؤلولية تميز بنمو غزوي موضعي، بطيء يسبب تخريب موضعي بارز اذا ترك بدون علاج.

السرطانة الثؤلولية النقية لا تنتقل. في المقابل، السرطانة الثؤلولية الهجينة لها القدرة على الانتقال، وفقا" لذلك هؤلاء المرضى يجب أن يدبروا مثل المرضى بنفس المرحلة من السرطانة حرشفية الخلايا (163).

انذار السرطانة الثؤلولية ممتاز; معدلات البقيا لـ 5 سنوات للسرطانة الثؤلولية الحنجرية هو 85-95% (171،162).

المرضى بالسرطانة الثؤلولية يعالجون بالاستئصال (بالليزر أو الجراحة)، أو بالمعالجة الاشعاعية. رغم أن الجراحة فعالة أكثر، فالمعالجة الاشعاعية بديل مقبول للمرضى غير المرشحين للجراحة (172،164،163،162،156).

بعض التقارير اقترحت بأن السرطانة الثؤلولية قد تخضع لاستحالة كشمية تتبع المعالجة الاشعاعية.

3-11: السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية basaloid squamous cell carcinoma:

السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية هي نوع عدواني من السرطانة حرشفية الخلايا، عالي الدرجة، مؤلف من كل من المكونات الحرشفية وشبه القاعدية (83).

3-11-1: الوبائيات:

تحدث في كلا الجنسين ولكن غالبا" عند الرجال بعمر 60-80 سنة (173،174،175،176).

الجيب الكمثري والحنجرة فوق المزمار هي المقرات المعتادة للاكتناف، كما وصفت في الرغامى (174،175،176،177،178،179،180).

3-11-2:الملامح السريرية:

الـ BSCC قد تتجلى ككتلة عنق، بحة، ألم الحلق، عسر البلع، السعال، ألم الأذن، النزف، و/أو فقد الوزن (182،183،184).

3-11-3: السببيات:

ثبت بأن التدخين وادمان الكحول عوامل اختطار قوية (173،175،182،184).

3-11-4:الفحص العياني:

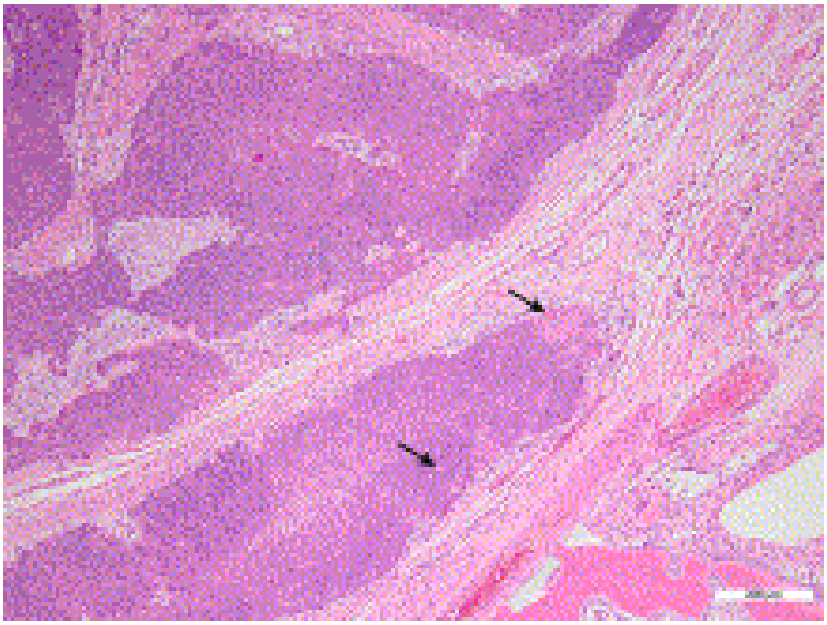
الـ BSCC تظهر ككتلة متقرحة مركزيا" مع جساوة بارزة ممتدة تحت المخاطية يمكن أن تلتبس مع غدة لعابية صغيرة أو ورم نسيج رخو (173،17،175،182).

3-11-5:الهيستوباثولوجيا:

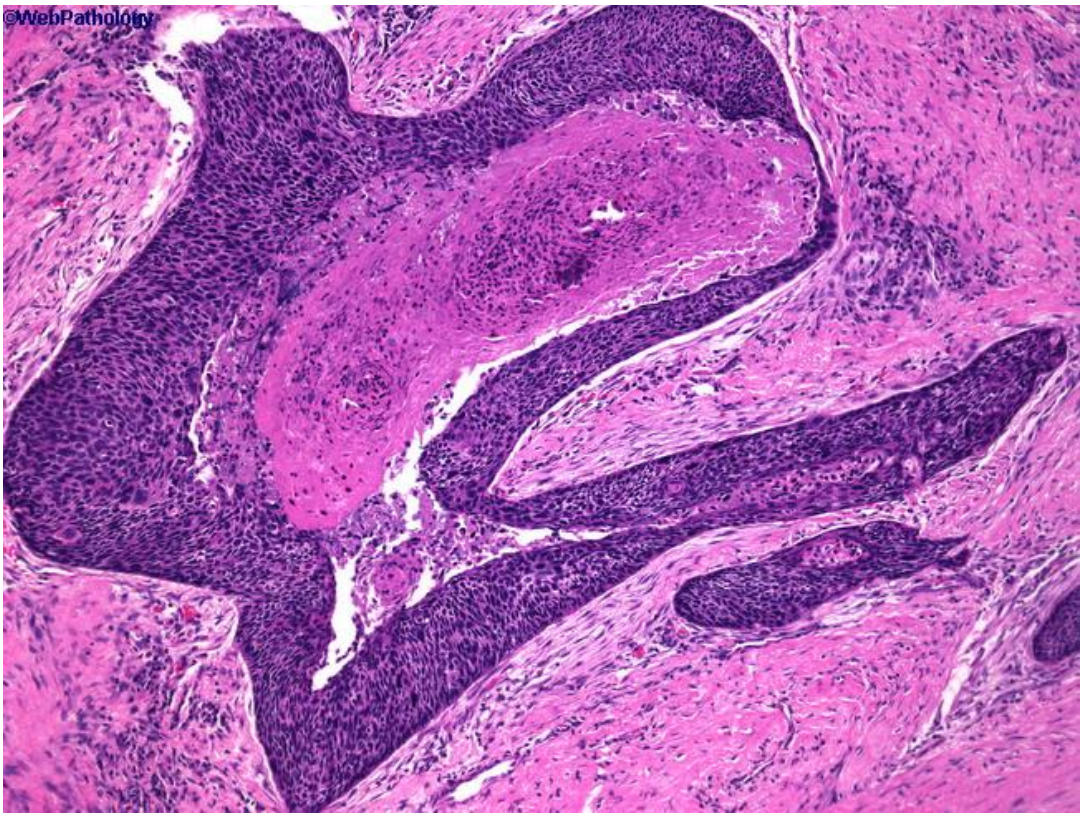
الـ BSCC لها مكونتين: خلايا حرشفية وشبه القاعدية.

الخلايا شبه القاعدية صغيرة، مع نواة مفرطة الانصباغ بدون نوية، وهيولى شحيحة. تتكدس باحكام، تنمو في طراز مصمت مع ترتيب فصيصي، وفي بعض الحالات يوجد تشكل سياجي محيطي بارز. النمط الزؤاني من النخر مألوف.

الملامح المميزة للـ BSCC، غير الموجودة في الـ SCC هي أحياز كيسية صغيرة تحتوي مادة ايجابية الـ PAS والـ alcian blue، وتنكس زجاجي سدوي (176،184). الـ BSCC ترتبط دائما" مع مكونة SCC يمكن أن تكون اما سرطانة لابدة، أو سرطانة حرشفية الخلايا متقرنة غزوية. الأخيرة تتوضع سطحيا"; قد تتجلى أيضا" بتمايز حرشفي بؤري ضمن الجزيرات الورمية شبه القاعدية. الوصل بين الخلايا الحرشفية وشبه القاعدية قد يكون مفاجئا" (173،184). نادرا" ما تحتوي الـ BSCC على مكونة مغزلية الخلايا. النقائل قد تظهر سرطانة شبه القاعدية، سرطانة حرشفية، أو كليهما (174،175،178). شكل (13،14) (185،186)



شكل (13): مظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية (185)



شكل (14): مظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية (186)

3-11-6: المناعيات:

السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية تعبر عن السيتوكيراتين والمستضد الغشائي الظهاري (EMA)، ولكن نسبة الخلايا الايجابية متغيرة بدرجة كبيرة. لاجتناب النتائج السلبية الكاذبة ينصح بمزيج من الأجسام المضادة للسيتوكيراتينات (مثل CAM5.2 و AE1/3). الأجسام المضادة 34BE12 موجهة مباشرة ضد السيتوكيراتينات عالية الوزن الجزيئي أكثر حساسية لكشف الخلايا شبه القاعدية (184،180).

3-11-7: الانذار والعوامل التنبؤية:

السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية ورم عدواني، سريع النمو، يشخص بمرحلة متقدمة وانذاره سيء. سجلت النقائل الى العقد اللمفية الناحية في ثلثي المرضى (184،182،181،175).

النقائل البعيدة تكتنف الرئة، العظم، الجلد والدماغ في 35-50% من المرضى (184،181،175).

وعلى الرغم من الجدل، يعتقد عموما" بأن ال BSCC أكثر عدوانية من ال SCC عند مقارنة مرحلة بمرحلة (189،188،184،179،176،174).

12-3: السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية papillary squamous cell carcinoma:

السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية هي نوع متميز من السرطانة حرشفية الخلايا تتميز بنمو حليمي، خارجي التنبت، وانذار ايجابي (83).

1-12-3: الوبائيات:

الـ PSCC تحدث في الغالب عنذ الذكور في العقدين السادس والسابع (190،191،192).

2-12-3: السببيات:

التدخين ومعاقرة الكحول عوامل سببية (190،192).

ورغم أن الـ HPV اقترح كعامل سببي (193)، الا أن انتشاره تباين من 0-48% (190،194،195). لذلك فدوره في سببيات الـ PSCC غير مستقر.

3-12-3: التوضع:

الحنجرة والبلعوم السفلي من بين المقرات الأكثر شيوعا" للاكتناف (190،191،192،195،196). الـ PSCC الحنجرية غالبا" ما توجد في المزمار، ونادرا" في فوق المزمار (169،192،196،197).

4-12-3: الملامح السريرية:

البحة وانسداد المسلك الهوائي هي الأعراض الأكثر حضورا"

الملامح الأخرى تشتمل عسر البلع، ألم الحلق، السعال، ونفث الدم (83).

5-12-3: الفحص العياني:

الـ PSCC تتجلى كأورام حليمية، خارجية التنبت، سليلية الشكل. كثيرا" ما تبدأ من سويقة رقيقة، ولكن وصفت أيضا" الآفات ذات القاعدة العريضة (83).

6-12-3: انتشار الورم:

قد تنتقل الى العقد اللمفية الناحية،و لكن النقائل البعيدة نادرة (191). شوهدت النقائل الى الرئة في قلة من المرضى بالـ PSCC الحنجرية (195).

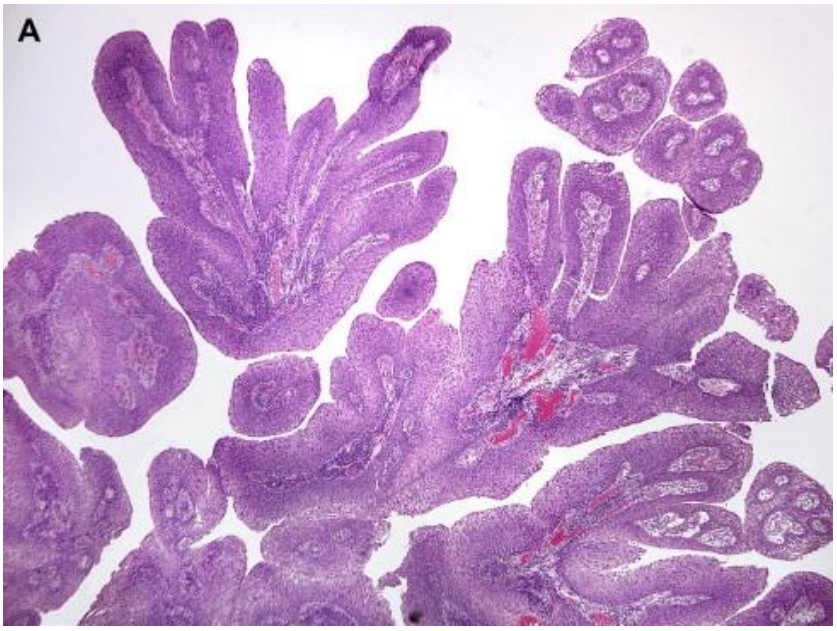
7-12-3:الهيستوباثولوجيا:

يتميز الورم بطراز نمو حليمي مسيطر (192).هذه الحليمات لها لب ليفي وعائي رقيق مغطى بخلايا شبه قاعدية و غير ناضجة، ورمية أو خلايا متعددة الأشكال. عادة، هناك تقران أصغري.

بؤر النخر والنزف متكررة.

الغزو السدوي يتكون من أعشاش مفردة أو متعددة من الخلايا الورمية مع التهاب لمفاوي بلازمي كثيف على الوجيهة الورمية السدوية (83).

اذا لم يكن هناك غزو سدوي، فينبغي أن تسمى هذه الآفات بفرط التنسج الحليمي أو PSCC لابدة. شكل (15) (198).



شكل (15): مظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا الحليمية (198)

3-12-8: الانذار والعوامل التنبؤية:

يعتقد عموما" بأن المرضى بالـ PSCC أفضل انذارا"من هؤلاء بالـ SCC (169،192،194،195،197).

على الرغم من أن التقارير في الأدب مثيرة للجدل، فالأنذار الأفضل ربما يرتبط بالغزو المحدود.

13-3: السرطانة مغزلية الخلايا spindle cell carcinoma:

السرطانة مغزلية الخلايا SPCC هي ورم ثنائي الطور مؤلف من سرطانة حرشفية الخلايا، اما لابدة و/أو غزوية، ومكونة خبيثة مغزلية الخلايا مع مظهر لحمة متوسطة، لكن لا منشأ ظهاري (83).

1-13-3: الوبائيات:

الـ PSCC تحدث غالبا" عند الذكور في العقد السابع من الحياة (199،200).

2-13-3: السببيات:

ارتبطت الـ PSCC بتدخين السجائر واستهلاك الكحول (199،200). قد تتطور بعد التعرض للاشعاع (199،200،201).

3-13-3: التوضع:

الحنجرة من ضمن المقرات الأكثر شيوعا" في الرأس والعنق (202). وتبدأ بشكل أقل تكرارا" في البلعوم السفلي (203).

في الحنجرة غالبا" ما يصاب لسان المزمار(199،200،201).

4-13-3: الملامح السريرية:

عادة يعاني المريض من بحة، عسر بلع، و/أو انسداد المسلك الهوائي (199).

5-13-3: الفحص العياني:

الـ PSCC عادة لها مظهر سليلي الشكل بأحجام مختلفة. السطح متقرح في كثير من الأحيان. نادرا" ما تظهركآفة ارتشاحية متقرحة (82).

6-13-3: انتشار الورم:

تنتقل الـ PSCC الى العقد اللمفية الناحية في حوالي 25% من الحالات، لكن الانتثار البعيد أقل شيوعا" (5-15%) (199،200،204).

7-13-3: الهيستوباثولوجيا:

المكونة مغزلية الخلايا عادة تشكل كتلة الورم، التي يمكن أن تتظاهر بنماذج مختلفة.

التشابه مع الساركومة الليفية وكثرة المنسجات الليفية الخبيثة هو الأكثر شيوعا" (199،200).

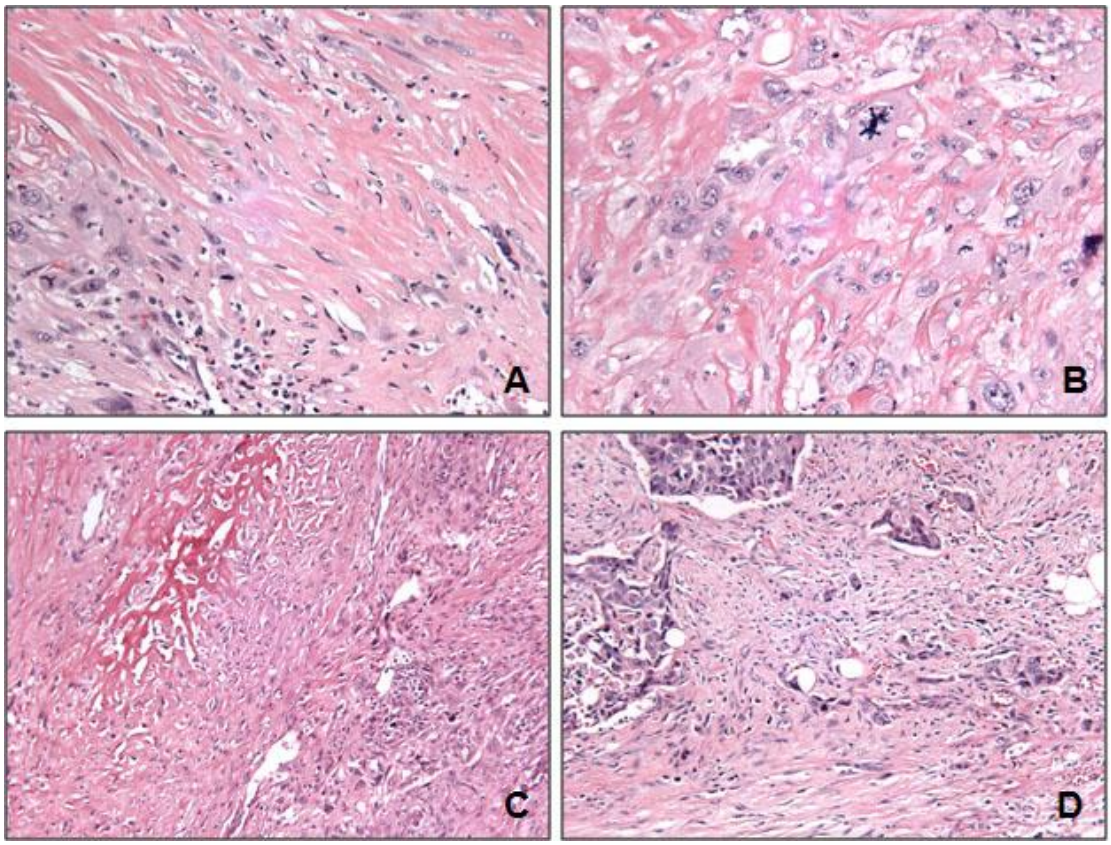
هناك حالات تظهر خباثة أقل تشابه التكاثر الأرومي الليفي التفاعلي أو اللانمطية السدوية المحرضة بالاشعاع (205). قد يتواجد بؤر من التمايز الساركومي العظمي، الساركومي

الليفي، أو الساركومي العضلي المخطط خاصة في المرضى المعالجين شعاعيا" سابقا" (204،200،199).

يمكن رؤية البينات عن الاشتقاق الظهاري الحرشفي اما في السرطانة اللابدة أو في السرطانة حرشفية الخلايا الغزوية.

السرطانة اللابدة يمكن أن تحجب بالتقرح الكثير.

السرطانة حرشفية الخلايا الارتشاحية قد تكون بؤرية، وتتطلب مقاطع متعددة لايضاحها (201). أحيانا"، يوجد خلايا مغزلية فقط; وفي مثل هذه الحالات، يمكن أن يحدث خطأ مع الساركومة الحقيقية. النقائل عادة ما تحتوي فقط أو كل من الـ SCC والمكونة مغزلية الخلايا، ونادرا"ما تحتوي مكونة الخلايا المغزلية فقط (206،200). شكل (16) (207).



شكل (16): مظهر نسيجي للسرطانة مغزلية الخلايا (207)

6-13-3: الانذار والعوامل التنبؤية:

الملامح الانذارية الايجابية هي: المرحلة المنخفضة، النمو السليلي الشكل بدلا" من النابوت الداخلي، المنشأ المزماري، العمق الضحل نسبيا" للاستطالات الساركومية، وغياب التعرض المسبق للاشعاع (208).

على الرغم من الجدل، فالتفاعلية المناعية المحددة للسيتوكيراتين متعدد النسائل ارتبطت مع تحسن ملحوظ في معدلات البقيا (200،209).

معدلات البقيا لـ 5 سنوات بين 65 و 95% (200،210).

14-3: السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك acantholytic squamous cell carcinoma:

نوع هيستوباثولوجي غير شائع من السرطانة حرشفية الخلايا، يتميز بانحلال أشواك الخلايا الورمية، محدثة لمعات كاذبة و مظهر كاذب للتمايز الغدي (83).

1-14-3: السببيات:

لم يكتشف عوامل سببية خاصة للسرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك المخاطية (211).

2-14-3: التوضع:

نادرا" ما تبدأ في الحنجرة فوق المزمار (212) والبلعوم السفلي (213).

أكثر تواترا" في الباحات المعرضة للشمس من الرأس والعنق (214).

3-14-3: الملامح السريرية:

لا يوجد ملامح سريرية خاصة.

4-14-3: الفحص العياني:

لا يوجد ملامح عيانية خاصة.

5-14-3: الهيستوباثولوجيا:

الورم مكون من سرطانة حرشفية الخلايا مع بؤرمن انحلال الأشواك في الأعشاش الورمية محدثة مظهر تمايز غدي. اللمعات الكاذبة عادة ما تحتوي خلايا منحلة الاشواك ومختلة التقرن، أو حطام خلوي، ولكنها قد تكون فارغة أحيانا" (215،213).

أكثر تواترا" في الأقسام الأعمق من الورم.

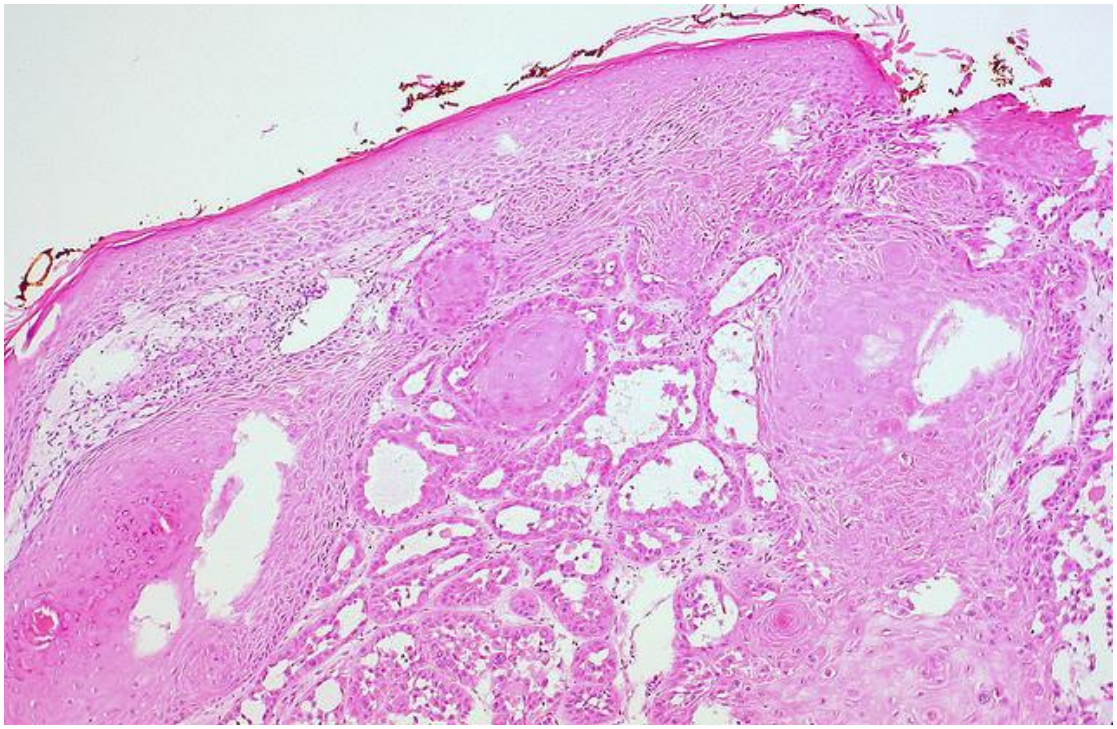
لا يوجد بينة للتمايز الغدي الحقيقي أو انتاج الموسين.

مكونة الـ SCC مسيطرة ، وعادة معتدلة التمايز.

الخلايا الصافية أو المغزلية قد تكون موجودة أيضا".

السدى عادة ما يكون مكون للنسيج الليفي، مع استجابة لمفاوية بلازمية (216،213).

انحلال الأشواك قد يشكل أيضا" أحيازا" و أقنية تحاكي الساركومة الوعائية. شكل (17) (217).



شكل (17): مظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك (217)

3-14-6: الانذار:

الانذار شبيه بالـ SCC ولكن بعض التقارير تقترح سلوكا" أكثر عدوانية (211،213،215،218).

15-3: السرطانة الغدية الحرشفية adenosquamous carcinoma:

هذا الورم العدواني النادر ينشأ من سطح الظهارة ويتميز بسرطانة حرشفية الخلايا و سرطانة غدية حقيقية (83).

1-15-3: الوبائيات:

هناك ميل لاصابة الذكور في العقدين السادس والسابع (83).

2-15-3: السببيات:

لتدخين السجائر واستهلاك الكحول دور في الامراضية (219). أما دور الجزر المعدي المريئي فلم يؤكد بشكل جيد.

3-15-3: التوضع:

يتجلى المرض ببحة، ألم الحلق، عسر البلع، و/أو نفث الدم (219).

4-15-3: الفحص العياني:

تتظاهر ككتلة خارجية التنبت أو سليلية الشكل، أو كجساوة مخاطية قليلة التحدد، مع تقرح في كثير من الأحيان (219،220).

5-15-3: الهيستوباثولوجيا:

الملمح الرئيسي هو كل من سرطانة غدية حقيقية وسرطانة حرشفية الخلايا.

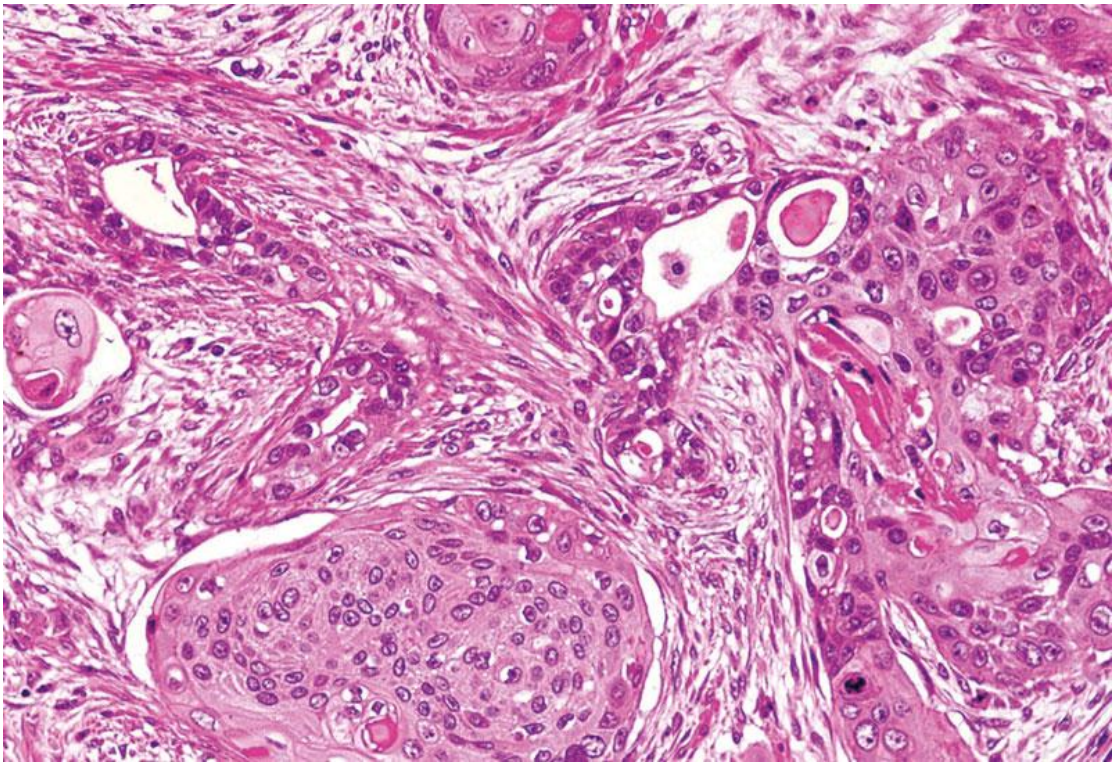
المكونتين تحدثان in close proximity. لكنها تميل لأن تكون مستقلة ومفصولة، ولا تتداخل كما في السرطانة المخاطية البشروية.

مكونة الـ SCC يمكن أن تتواجد اما كسرطانة لابدة أوغزوية (221).

المكونة السرطانية الغدية تميل لأن تحدث في الأجزاء الأعمق من الورم وتتألف من بنى أنبوبية تؤدي الى glands within glands. الموسين عادة ما يتواجد اما داخل اللمعة أو داخل الخلايا، ويمكن أن يظهر كخلايا فص الخاتم.

على أية حال، الموسين غير مطلوب للتشخيص في حضور التشكلات الغدية القنوية. شكل (18) (222).

النقائل تظهر كلا المكونتين: واحدة مسيطرة عادة".



شكل (18): مظهر نسيجي للسرطانة الغدية الحرشفية (222)

3-15-8: الانذار والعوامل التنبؤية:

تفيد التقارير بأن السرطانة الغدية الحرشفية أكثر عدوانية من السرطانة حرشفية الخلايا (220،223،224،225). العديد منها تتظاهر كأورام بمرحلة عالية.

ذكرت دراسات حديثة أن 75% من المرضى لديهم نقائل للعقد اللمفية الناحية، و 25% لديهم نقائل بعيدة، أكثر شيوعا" الى الرئة (219،226).

معدلات البقيا لـ 5 سنوات هي 15-25% (219،220،227)، نصف المرضى يموتون من المرض وسطيا" بعد 23 شهر (مجال 12-35 أشهر) (221).

4. جوف الفم والبلعوم الفموي:

4-1: الآفات الفموية وفيروس الورم الحليمي البشري:

الجوف الفموي يمكن أن يكون مقرا" لضروب من الآفات ذات العلاقة بفيروس الورم الحليمي البشري، بعضها مضاهئة مجهريا" وسلوكيا" لتلك الموضعة في السبل التناسلية (108)، وهذه تشتمل فرط التنسج الظهاري (Heck disease) (104)، الثؤلول الشائع (114)، الورم اللقمي المؤنف (118)، والورم الحليمي الحرشفي (94،113).

Heck disease يتجلى سريريا" كارتفاع شاحب من المخاطية الشدقية لاطئ متحدد جيدا".

مجهريا" الملمح البارزهو حضور خلايا بالونية في الطبقة المالبيغية. هذا الاضطراب شائع جدا" بين الامريكيين الأصليين والاسكيمو (104).

الثآليل، اللقمومات، والأورام الحليمية غالبا" ما تبدي تقعر الخلايا كعلامة للاعتلال الخلوي. التبدلات النووية اللانموذجية قد تكون موجودة خاصة عند المرضى ايجابيي الـ HIV (102).

اقترح الدور السببي للـ HPV أيضا" في السرطانة الثؤلولية (98) والسرطانة حرشفية الخلايا، مشتملة سلائفها (خلل التنسج عالي الدرجة) و أشكالها المختلفة (109،110،117،228).

الآفات الفموية الحميدة مترابطة احصائيا" مع أنماط الـ HPV 2، 4، 6، 11، 13 و 32 والآفات الخبيثة مع الأنماط 16، 18 و 33 (108،229،230).

في السرطانات، كانت أعلى نسبة لكشف الـ HPV في الأورام عسيرة التمايز غير المتقرنة في اللوزات التي ترى عند الفتيان الناشطين جنسيا" (96،103،119،231).

ليست كل الأورام الحليمية الحرشفية في الجوف الفموي محرضة فيروسيا". البعض قد يحدث نتيجة التهييج الميكانيكي، وأخرى (رغم أنها ربما ذات صلة فيروسية) محددة وراثيا"، مثل تلك التي تحدث كعنصر من متلازمة cowden (111،116).

2-4: السرطانة حرشفية الخلايا:

WHO classification of SCC of the oral cavity and oropharynx: (83)

-السرطانة الثؤلولية verrucous carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية basaloid squamous cell carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية papillary squamous cell carcinoma

-السرطانة مغزلية الخلايا spindle cell carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك acantholytic squamous cell carcinoma

-السرطانة الغدية الحرشفية adenosquamous carcinoma

-السرطانة حرشفية الخلايا المنقبة cuniculatum squamous cell carcinoma

1-2-4: تصنيف TNM لسرطانات جوف الفم والبلعوم الفموي:

TNM classification of carcinomas of the oral cavity and oropharynx (83):

TNM classification of carcinomas of the lip and oral cavity

T – Primary tumour

TX: Primary tumour cannot be assessed

T0 :No evidence of primary tumour

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T2: Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension

T3: Tumour more than 4 cm in greatest dimension

T4a (lip):

Tumour invades through cortical bone، inferior alveolar nerve، floor of mouth، or skin (chin or nose)

T4a (oral cavity):

Tumour invades through cortical bone، into deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus، hyoglossus، palatoglossus، and styloglossus)، maxillary sinus، or skin of face

T4b (lip and oral cavity):

Tumour invades masticator space، pterygoid plates، or skull base; or encases internal carotid artery

Note: Superficial erosion alone of bone/tooth socket by gingival primary is not sufficient to classify a tumour as T4.

N – Regional lymph nodes##

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 great est dimension

N2:Metastasis as specified in N2a، 2b، 2c below

N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node، more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension

N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes، none more than 6 cm in greatest dimension

N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes، none more than 6 cm in greatest dimension

N3:Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.

M – Distant metastasis

MX: Distant metastasis cannot be assessed

M0: No distant metastasis

M1: Distant metastasis

Stage grouping

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، T2، 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

TNM classification of carcinomas of the oropharynx:
T – Primary tumour
TX: Primary tumour cannot be assessed
T0: No evidence of primary tumour
Tis: Carcinoma in situ
T1: Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T2: Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T3: Tumour more than 4 cm in greatest dimension
T4a: Tumour invades any of the following: larynx، deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus، hyoglossus، palatoglossus، and styloglossus)، medial pterygoid، hard palate، and mandible
T4b: Tumour invades any of the following: lateral pterygoid muscle، pterygoid plates، lateral nasopharynx، skull base; or encases the carotid artery
N – Regional lymph nodes##
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 great est dimension
N2: Metastasis as specified in N2a، 2b، 2c below
N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node، more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes، none more than 6 cm in greatest dimension
N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes، none more than 6 cm in greatest dimension
N3: Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension
Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.
M – Distant metastasis
MX: Distant metastasis cannot be assessed
M0: No distant metastasis
M1: Distant metastasis
Stage grouping
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،T2،T3 N2 M0
T4a N0، N1، N2 M0
Stage IVB: T4b Any N M0
Any T N3

4-2-2: الملامح العامة:

تصيب الرجال >50 سنة، ولكن الوقوع يزداد عند المرضى اليفعان والنساء (232).

العوامل المؤهبة المعروفة تختلف تبعا" لموضع الورم. فمن أجل سرطانات الشفة العوامل المؤهبة تشتمل ضوء الشمس، وبدرجة أقل التدخين والتهييج الميكانيكي (106،112،233)، متلقيي الطعوم والمرضى ايجابيي الـ HIV أيضا" لديهم اختطار زائد نتيجة لكبت المناعة (105،107).

السرطانات الفموية البلعومية مرتبطة بشكل رئيسي مع التبغ والكحول، ولكن أيضا" مع السفلس، الانتانات الفموية، عوز الحديد، داء المبيضات الفموي، وفقر الدم بحسب فانكوني (112،234،235).

4-2-3: التوضع:

في سلسلة كبيرة من Anderson in Houston. Texas،M.D ، (236) أدرجت السرطانة حرشفية الخلايا ضمن الجوف الفموي كمايلي: الشفة، 45%; اللسان، 16%; قاع الفم، 12%; المخاطية الشدقية، 10%; اللثة السفلية، 12%; واللثة العلوية والحنك الصلب، 5%; .

أكثر من 90% من أورام الشفة تكتنف الشفة السفلية.

في دراسة دقيقة للسرطانة حرشفية الخلايا عديمة الأعراض في الجوف الفموي، وجد Mashberg and Meyers (237) بأن الأغلبية الساحقة حدثت في هذه المواضع: قاع الفم (خاصة على الحليمة على مخرج قناة وارتن)، الحنك الرخو، العماد الأمامي، المركب خلف الرحى و ventrolateral aspect للقسم المتحرك من اللسان. هذه الباحات عالية الاختطار مبطنة بظهارة حرشفية غير ممتقرنة رقيقة، مع نتوءات من شبكة شعرية قصيرة او غائبة وصفيحة مخصوصة ضيقة.

تعدد الأورام شائع (238); وفي مثل هذه الحالات، اللسان واحد من بين الباحات المصابة الأكثر شيوعا" (239).

4-2-4: عيانيا":

سطح المخاطية غير منتظم مع باحات حمراء حبيبية.

سطح القطع متسفع (أسمر)- أبيض مع باحات من النخر والنزف أحيانا" (232). شكل (19) (240).

شكل (19): سرطانة حرشفية الخلايا في الفم (240)

4-2-5: الملامح المجهرية:

السرطانة حرشفية الخلايا داخل الفم تتراوح على نطاق واسع في درجات التمايز، فالمتوضعة على قاعدة اللسان أو في اللوزة تميل لأن تكون لا متمايزة وصلبة، وهذا يخلق صعوبات تشخيصية مع اللمفوما الخبيثة كبيرة الخلايا. الغزو الوعائي وغزو محيط العصب شائع (241). الظهارة المجاورة للورم الغزوي غالبا" ما تظهر تبدلات خلل تنسج بدرجات مختلفة وصولا" الى السرطانة اللابدة (242)، يوجد بعض الاختلافات في المظاهر المجهرية لهذا الورم.

بعض السرطانات حرشفية الخلايا ترتشح بيوزينيات ناضجة، وهذا يخلق صعوبات تشخيصية ويقال بأنها قد تكون مترابطة مع انذار أفضل. البعض الآخر قد يكون مستعمرا"بخلايا ميلانية (245).

4-2-6: الانذار والعوامل التنبؤية:

حجم الورم وحالة العقد هي العوامل الانذارية الأكثر أهمية (246).

الدرجة الهيستولوجية ترتبط أيضا" مع النتيجة (247،248)، وقيمة الدرجات تتحسن فقط عندما يتم تقييم الحواف الغزوية العميقة للورم (249،250،251،252).

الأورام التي تدفع الحواف أقل عدوانية من الأورام التي تبدي مظهرا" غير متماسك وتنتشر على شكل حبال أو خلايا مفردة.

عوامل الاختطار الرئيسية التي تؤثر سلبا" على الانذار هي وجودعقدتين ناحيتين ايجابيتين أو أكثر، الامتداد خارج المحفظة في حال اصابة العقد، أو حواف الاستئصال الايجابية (253).

هناك ملامح هيستولوجية أخرى هامة مترابطة مع الانذار السيء للورم وهي ثخن الورم وغزو الأوعية.

3-4: السرطانة الثؤلولية:

رغم أنها غير شائعة، الا أن 75% من كل حالات السرطانة الثؤلولية تحدث في الجوف الفموي. وهي نوع بطيء النمو من السرطانة حرشفية الخلايا، خارجي التنبت، ثؤلولي مع دفع الهوامش.

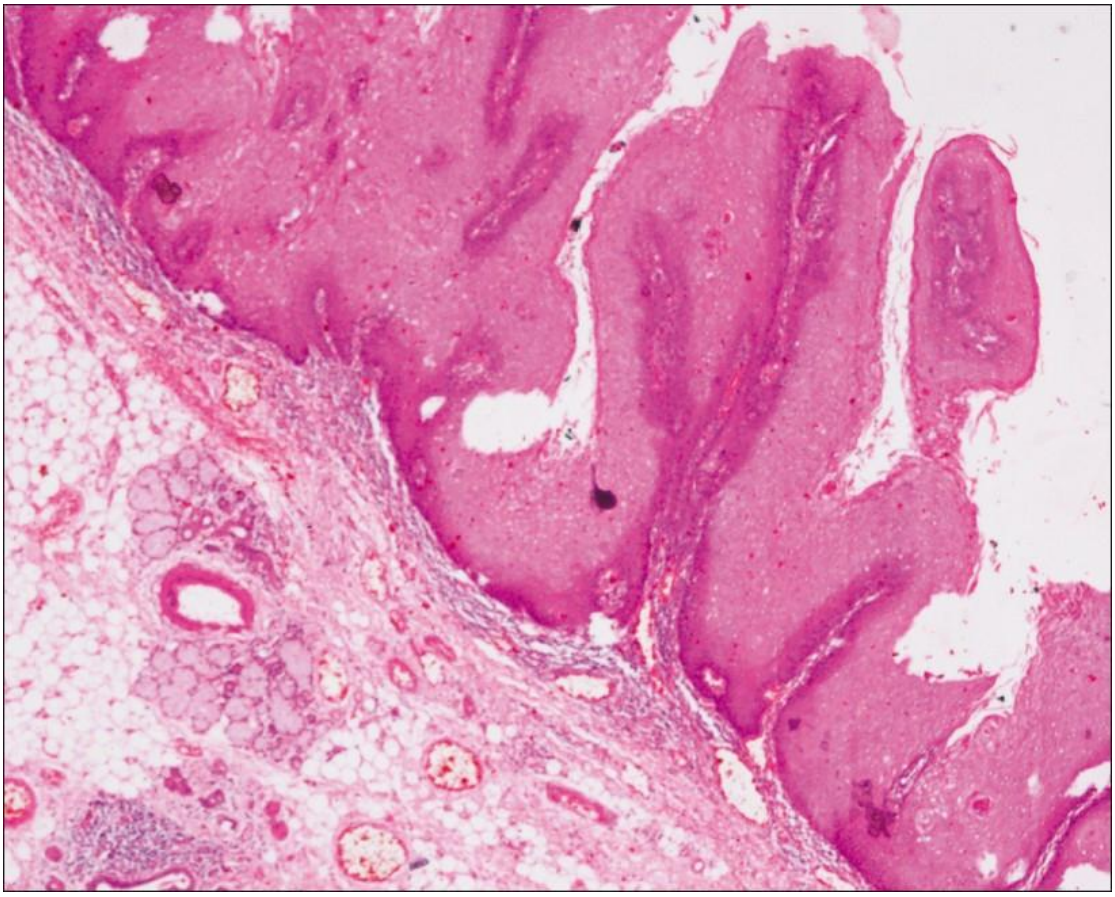
تصيب عادة الذكور كبار السن (254،255،256،257).

التدخين وتعاطي الكحول هي العوامل السببية الأولية للسرطانة الثؤلولية الفموية، كما تم تحديد فيروس الورم الحليمي البشري HPV نمط 16 و 18 في حوالي 40% من السرطانات الثؤلولية الفموية (251،258).

تبدأ السرطانة الثؤلولية الفموية كلويحة تقرانية بيضاء رقيقة جيدة التحدد سرعان ما تثخن وتتطور كبروزات سطحية حليمية أو ثؤلولية الشكل. أحيانا" تتواجد هذه الآفات ككتل حطاطية حمامية أو وردية، ويعتمد اللون على كمية الكيراتين المنتج ودرجة استجابة المضيف الالتهابية للورم. يبقى هذا الورم غالبا" ذو قاعدة عريضة أو لاطئ ويمكن أن يتطور الى نمط نمو أفقي واسع وقت التشخيص، وقد يظهر أحيانا" معنقا" أو كمئيا" (83).

تتألف السرطانة الثؤلولية VC من حليمات ثخينة مضربية الشكل وانغلافات سدوية كليلة من ظهارة حرشفية مع تقرن ملحوظ. تفتقر الظهارة الحرشفية الى المعايير السيتولوجية المعتادة للخباثة، وبقياس الأشكال الخلايا أكبر من التي في السرطانة حرشفية الخلايا SCC (166). الانقسامات نادرة وترى في الطبقات القاعدية.

السرطانة الثؤلولية تغزو السدى مع دفع الحواف أكثر من الارتشاح. استجابة المضيف الكثيفة اللمفاوية البلازمية شائعة. ترى الخراجات المكروية داخل الظهارة، والكيراتين الوافر قد يستثير استجابة جسم أجنبي. المخاطية المحيطة تظهر انتقال مترقي من فرط التنسج الى السرطانة الثؤلولية. شكل (20) (259).



شكل (20): مظهر نسيجي للسرطانة الثؤلولية (259)

معدلات البقيا لـ 5 سنوات بالاستئصال الجراحي الشامل حوالي (80-90%)، على الرغم من أن 8% يحتاجون اجراء جراحي اضافي واحد على الأقل خلال ذلك الوقت (251،260).

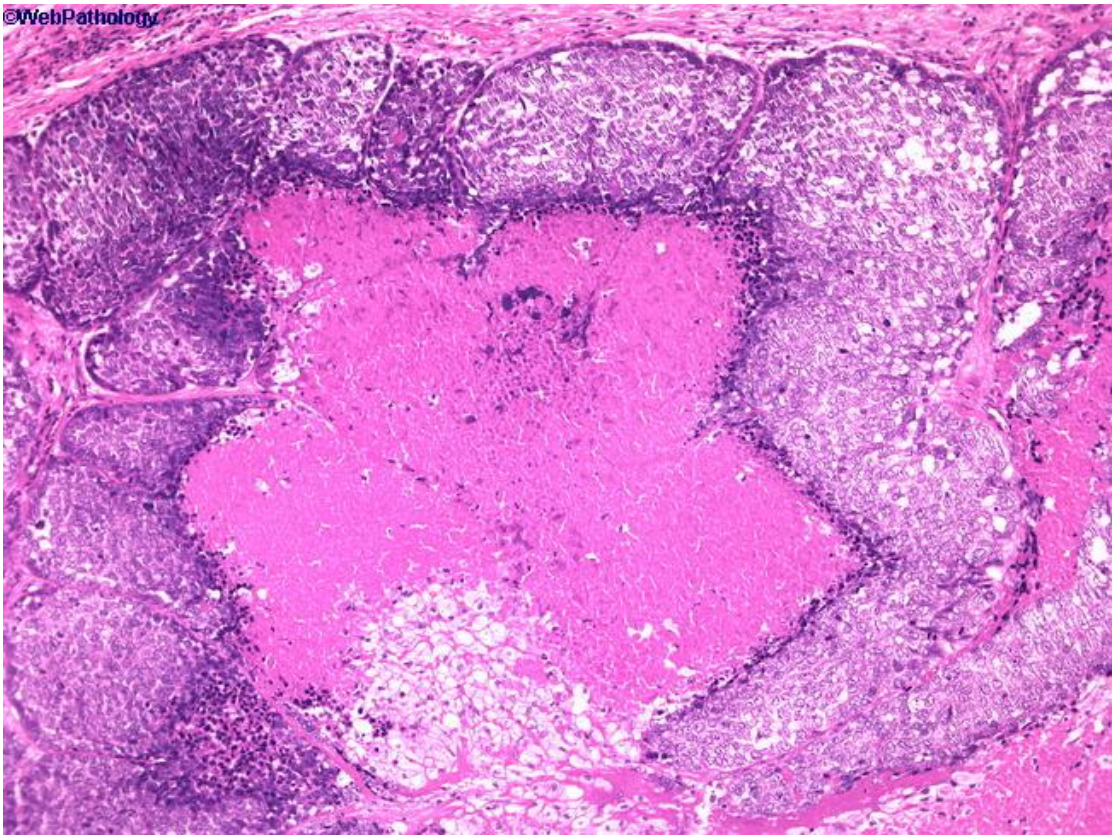
تفشل المعالجة عادة في المرضى الذين لديهم امتداد واسع للمرض وغير قادرين على تحمل الجراحة الواسعة بسبب الأمراض الجهازية.

حوالي خمس هذه الأورام تحتوي على سرطانة حرشفية الخلايا SCC قد لا يتم تحديدها بدون القطع النسيجي الواسع (251)، ولهذه الأورام الهجينة ميل أكبر للنكس الموضعي والانتقال الى الجهة الموافقة من العنق.

4-4: السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية:

غير شائعة في الجوف الفموي. وأكثر شيوعا" قليلا" في البلعوم الفموي (83).

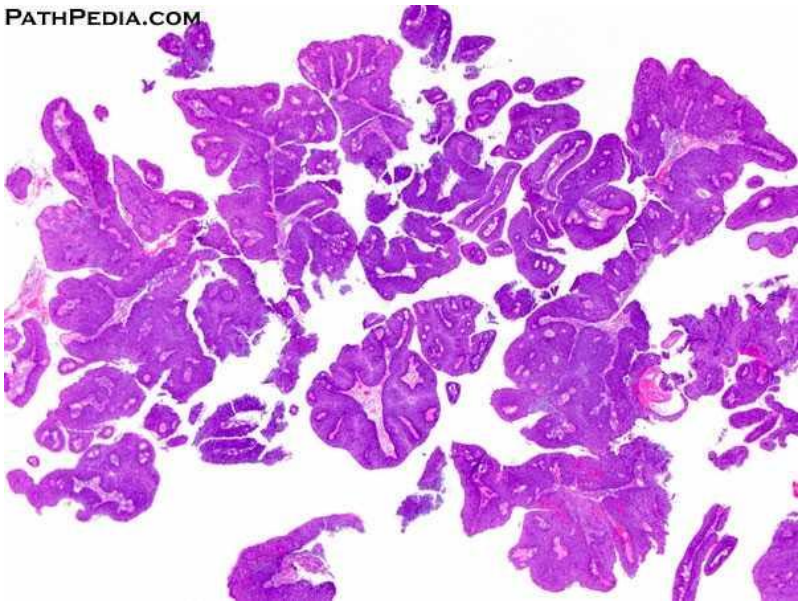
وصفت مع الحنجرة. شكل (21) (261).



شكل (21): مظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية (261)

5-4: السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية:

نادرا" ما يتم التعرف عليها في جوف الفم والبلعوم الفموي غير كمكون من السرطانة حرشفية الخلايا SCC الكبيرة (83). شكل (22) (262).

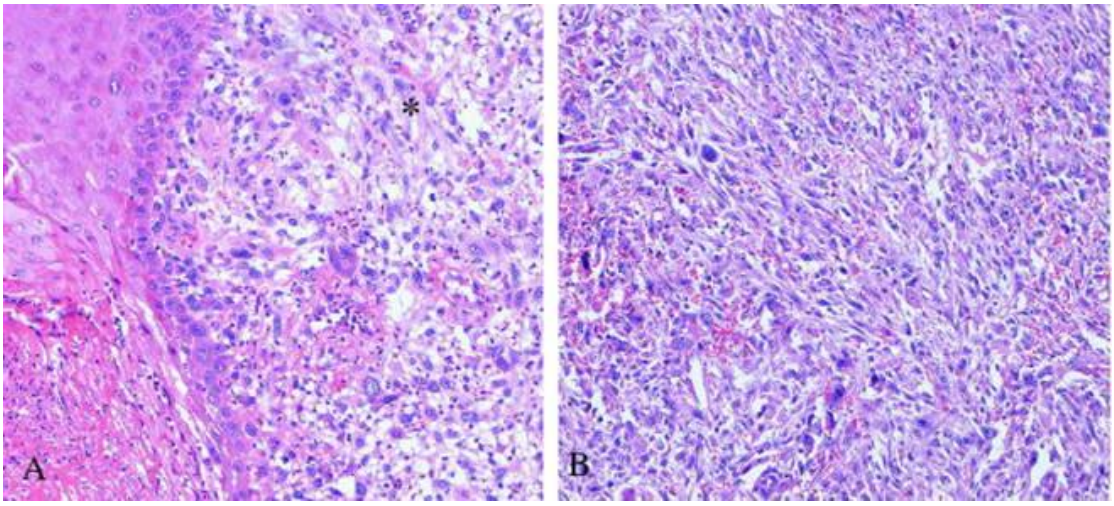


شكل (22): وظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا الحليمية(262)

6-4: السرطانة مغزلية الخلايا:

هذا النوع أكثر شيوعا" في الحنجرة منه في الجوف الفموي والبلعوم الفموي (83). شكل(23) (263).

وصفت مع الحنجرة.



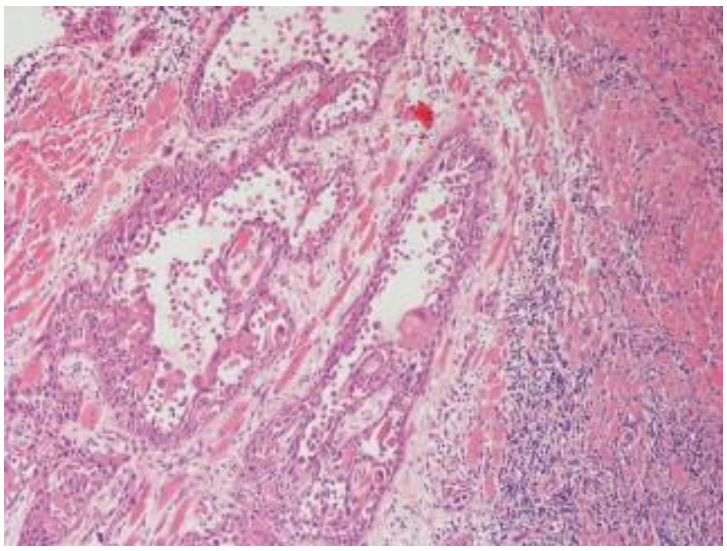
شكل (23): مظهر نسيجي للسرطانة مغزلية الخلايا (263)

7-4: السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك:

الشفة هي المقر الأكثر شيوعا".

ويشار لهذا النمط من الاورام كـ pseudovascular SCC. (83). شكل (24) (264).

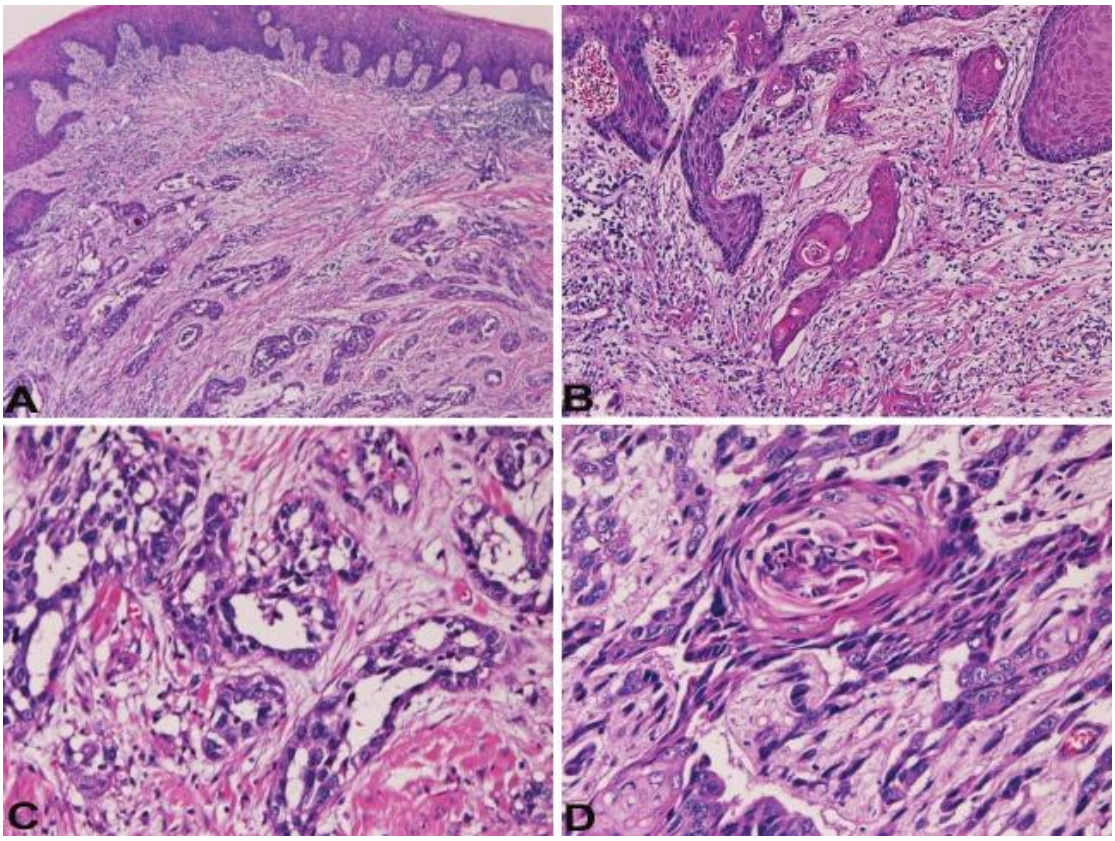
وصفت مع الحنجرة.



شكل (24): مظهر نسيجي للسرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك (264)

8-4: السرطانة الغدية الحرشفية:

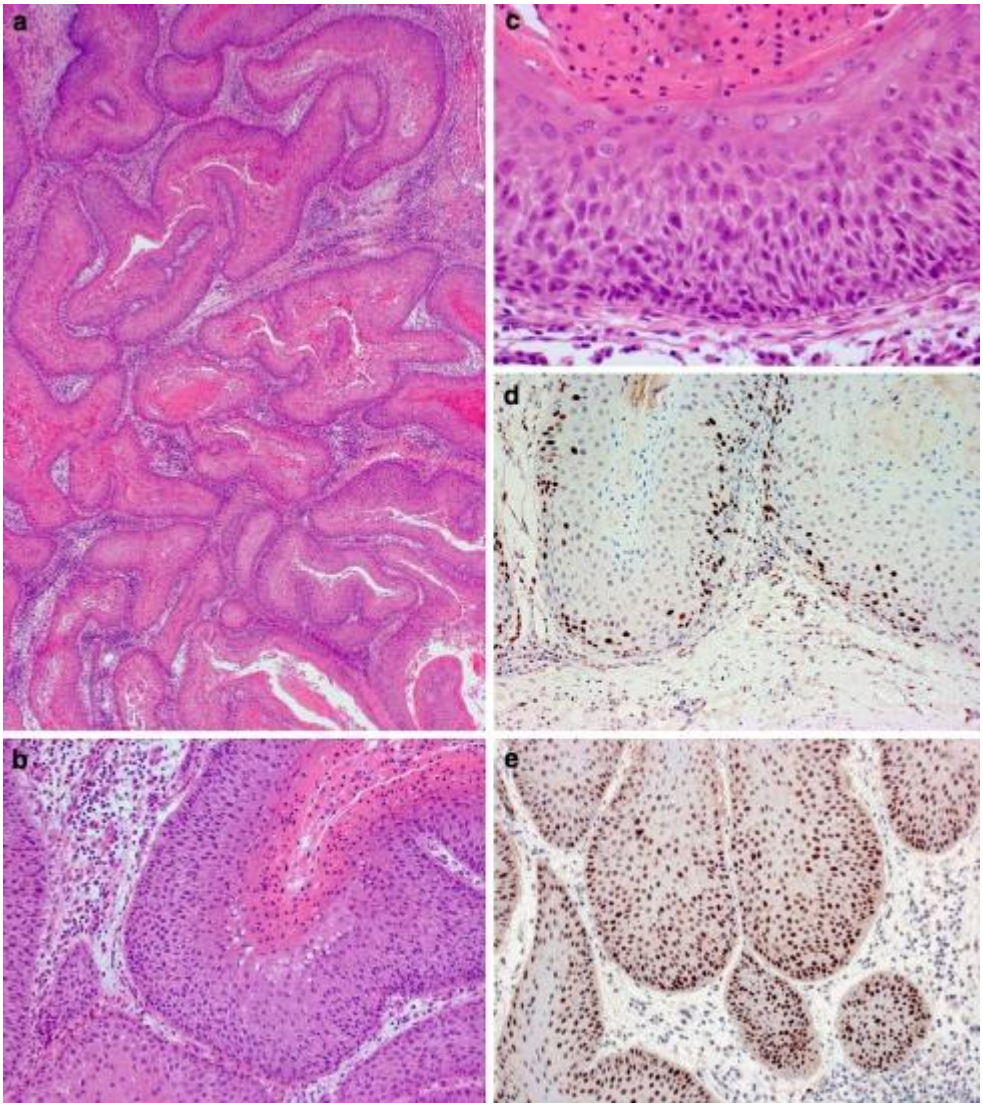
سرطانة حرشفية الخلايا مع باحات clearcut من سرطانة غدية، غالبا" ينظر اليها كمكون من الـ SCC كبيرة الخلايا (83). شكل (25) (265).



شكل (25): مظهر نسيجي للسرطانة الغدية الحرشفية (265)

9-4: السرطانة المنقبة:

هذا النوع من السرطانات الفموية مشابه للآفات التي وصفت بشكل أكثرشيوعا" في القدم حيث يرتشح الورم عميقا" في العظم. الأورام الفموية تبدي تكاثرا" للظهارة الحرشفية مطبقة الخلايا على شكل استطالات عريضة مع لب كيراتيني وخبيئات ممتلئة بالكيراتين تبدو بأنها تنقب في العطم. ولكنها تفتقد الملامح السيتولوجية للخباثة (266). التشخيص على عينات الخزعات يمكن أن يكون صعبا" جدا". شكل (26) (267).



شكل (26): مظهر نسيجي للسرطانة المنقبة (267)

الترابط مع الملامح السريرية والتصوير الشعاعي مطلوب.

العلاقة بين فيروس الورم الحليمي البشري والآفات في مخاطية الفم مازالت مثيرة للجدل.

- دراسات عدة أظهرت فيروس الورم الحليمي البشري في المخاطية الفموية السليمة والمصابة بالآفات السليفة للخباثة والآفات الخبيثة:يبدو بأن باحة اللوزات هي الباحة الأعظم للنفاذ وللتحول الخلوي المحدث بفيروس الورم الحليمي البشري.

السلوك الجنسي، المترابط أو غير المترابط بعوامل الاختطار مثل تدخين السجائر، والكحول يزيد نفاذ الفيروس في المخاطية الفموية، وهذا يزيد احتمال الآفات الخبيثة والسليفة للخباثة (11).

العدوى الفموية قد تكون مكتسبة من خلال التماس الفموي أو الفموي التناسلي، وقد تكون عدوى ذاتية المنشأ. السلوك الجنسي له علاقة مباشرة بآلية انتقال هذه العدوى الفيروسية (271،270،269،268).

الانتقال العمودي يمكن أن يحصل أيضا".

5. أورام الجوف الأنفي والجيوب المجاورة للأنف:

5-1: السرطانة حرشفية الخلايا:

WHO classification of squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: (83)

السرطانة الثؤلولية

السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية

السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية

السرطانة مغزلية الخلايا

السرطانة الغدية الحرشفية

السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك

5-1-1: TNM classification of carcinomas of the nasal cavity and paranasal Sinuses: (83)

T – Primary tumour
TX: Primary tumour cannot be assessed
T0: No evidence of primary tumour
Tis: Carcinoma in situ
Maxillary sinus
T1: Tumour limited to the antral mucosa with no erosion or destruction of bone
T2: Tumour causing bone erosion or destruction‹ including extension into hard palate and/or middle nasal meatus‹ except extension to posterior antral wall of maxillary sinus and pterygoid plates
T3: Tumour invades any of the following: bone of posterior wall of maxillary sinus‹ subcutaneous tissues‹ floor or medial wall of orbit‹ pterygoid fossa‹ ethmoid sinuses
T4a: Tumour invades any of the following: anterior orbital contents‹ skin of cheek‹ pterygoid plates‹ infratemporal fossa‹ cribriform plate‹ sphenoid or frontal sinuses
T4b: Tumour invades any of the following: orbital apex‹ dura‹ brain‹ middle cranial fossa‹ cranial nerves other than maxillary division of trigeminal nerve V2‹ nasopharynx‹ clivus
Nasal cavity and ethmoid sinus
T1: Tumour restricted to one subsite of nasal cavity or ethmoid sinus‹ with or without bony invasion
T2: Tumour involves two subsites in a single site or extends to involve an adjacent site within the nasoethmoidal complex‹ with or without bony invasion
T3: Tumour extends to invade the medial wall or floor of the orbit‹ maxillary sinus‹ palate‹ or cribriform plate
T4a: Tumour invades any of the following: anterior orbital contents‹ skin of nose or cheek‹ minimal extension to anterior cranial fossa‹ pterygoid plates‹ sphenoid or frontal sinuses
T4b: Tumour invades any of the following: orbital apex‹ dura‹ brain‹ middle cranial fossa‹ cranial nerves other than V2‹ nasopharynx‹ clivus
N – Regional lymph nodes 3
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
N2: Metastasis as specified in N2a‹ 2b‹ 2c below
N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node‹ more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes‹ none more than 6 cm in greatest dimension
N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes‹ none more than 6 cm in greatest dimension
N3: Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension
Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.
M – Distant metastasis
MX: Distant metastasis cannot be assessed

M0: No distant metastasis
M1: Distant metastasis

Stage grouping

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، T2، T3 N2 M0
T4a N0، N1، N2 M0
Stage IVB: T4b Any N M0
Any T N3 M0
Stage IVC: Any T Any N M1

2-1-5: تعريف السرطانة حرشفية الخلايا:

تنشؤ ظهاري خبيث ينشأ من الظهارة المخاطية للأجواف الأنفية والجيوب المجاورة للأنف ويشمل نمط متقرن وغير متقرن (83).

2-1-5: الوبائيات:

السرطانة حرشفية الخلايا في الجيوب الأنفية نادرة، وتشكل أقل من 1% من الأورام الخبيثة و3% فقط من الخباثات في الرأس والعنق (272،273).

عادة يصاب الرجال أكثر (حوالي 1.5 مرة أكثر من النساء).

المرضى عادة بعمر (55-65) سنة (273،274).

4-1-5: السببيات:

عوامل الاختطار تشمل التعرض للنيكل، الكلوروفينولات وغبار الغزل والنسيج،

التدخين وسوابق أو التزامن مع الورم الحليمي في الجيوب الأنفية schneiderian

وجد فيروس الورم الحليمي البشري في بعض الحالات خاصة المترابطة مع الورم الحليمي المقلوب schneiderian (275)، لكن الدور الخاص له في امراضية هذه الآفات لم يحدد بوضوح. الفورم ألدهيد، على الرغم من النتائج عند حيوانات التجربة الا أنه لم يتم تحديده كعامل اختطار عند البشر (274،276،277،278،279).

5-1-5: التوضع:

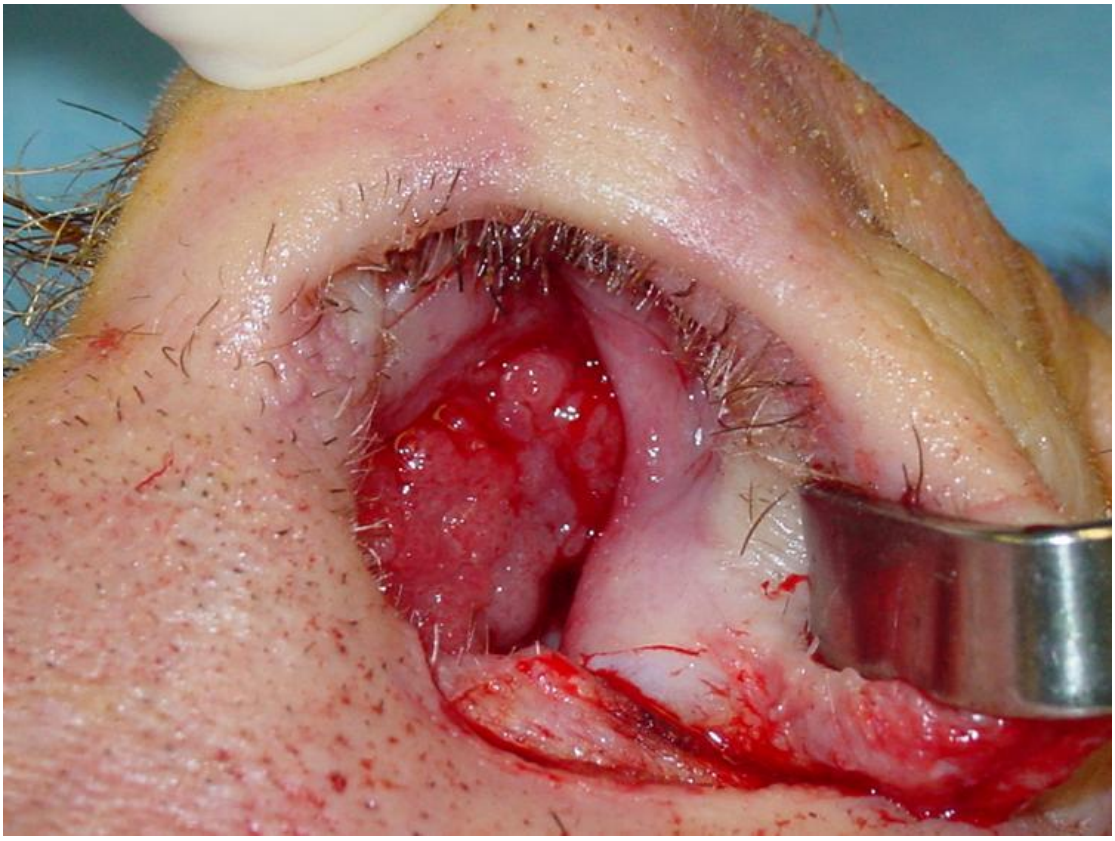
السرطانة حرشفية الخلايا في الجيوب تحدث بشكل أكثر تواترا" في الجيب الفكي العلوي (حوالي 60-70%)، ويليها الجوف الأنفي (حوالي 15-25%)، الجيب الغربالي (حوالي 10-15%)، والجيب الوتدي والجبهي (حوالي 1%) (169،274). السرطانة حرشفية الخلايا للدهليز الانفي ينبغي بأن تعتبر سرطانة في الجلد بدلا" من الظهارة المخاطية للجيوب الأنفية (280).

6-1-5: الملامح السريرية:

الأعراض تشتمل الامتلاء الأنفي، الانسداد، الثر الأنفي، الألم، المذل، الامتلاء او التورم الأنفي او الخدي، التورم الحنكي، القرحة الأنفية المستديمة أو غير الملتئمة، الكتلة الأنفية، أو في الحالات المتقدمة جحوظ، الشفع، ازدواج الرؤية أو الدمعان (169،273،274).

7-1-5: عيانيا":

السرطانة حرشفية الخلايا في الجيوب الأنفية قد تكون خارجية التنبت، كمئية، أو حليمية، سهلة التفتت، نازفة، متنخرة جزئيا"، أو جاسئة، أو مرتشحة. شكل (27) (281).



شكل (27): سرطانة حرشفية الخلايا في الأنف (281)

5-1-8: انتشار الورم:

سرطانات الجوف الأنفي يمكن أن تنتشر الى المقرات المجاورة في الجوف الأنفي أو الى الجيب الغربالي، ويمكن أن تمتد الى الجوف الأنفي في الجانب المقابل، العظم، الفك العلوي، الحنك، الجلد والأنسجة الرخوة للأنف، الشفة، أو الخد، الصفيحة المصفوية، أو الجوف القحفي. سرطانات الجيب الفكي العلوي قد تنتشر الى الجوف الانفي، الحنك، الجيوب الأخرى المجاورة للأنف، الجلد أو الأنسجة الرخوة للأنف او الخد، الحجاج، محتويات القحف، أو الأحياز الجناحي الحنكي وتحت الصدغي (282،169).

نقائل العقد اللمفية أقل شيوعا" من التي في السرطانات حرشفية الخلايا في مقرات أخرى في الرأس والعنق.

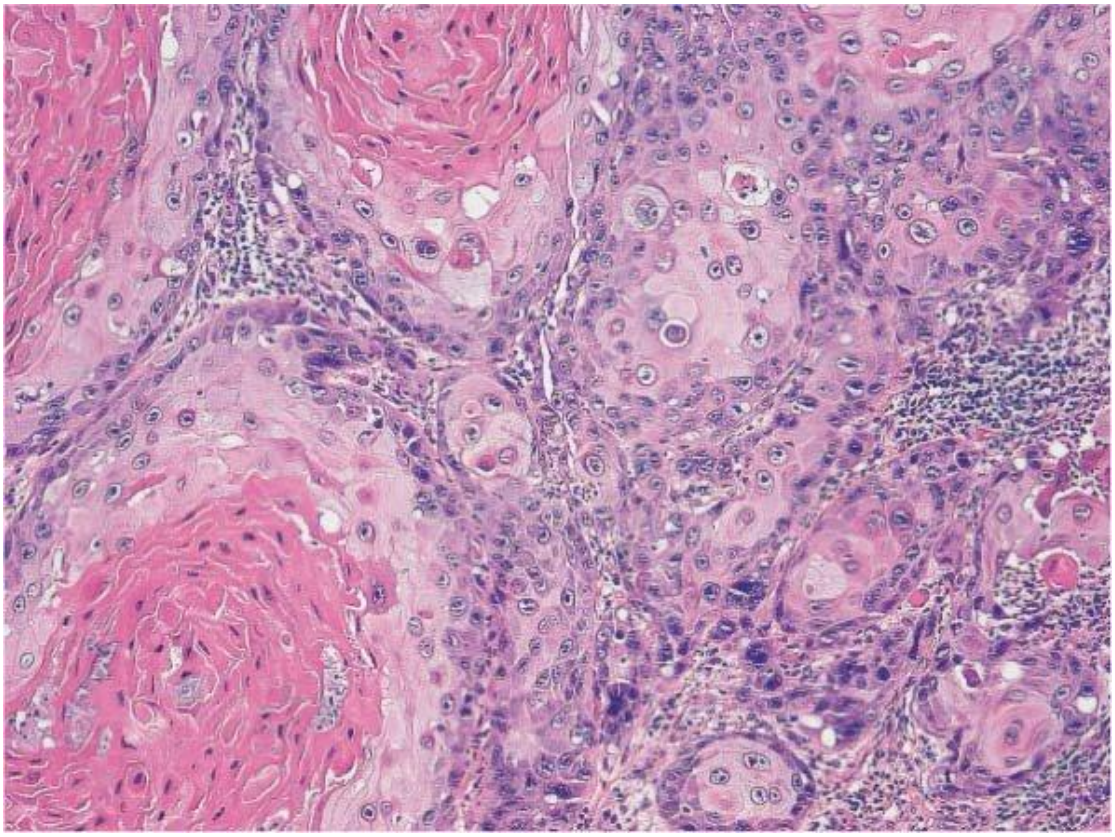
5-1-9:نسيجيا":

-السرطانة حرشفية الخلايا المتقرنة:

هذا الورم مثيل هيستولوجيا" للسرطانات حرشفية الخلايا في المقرات المخاطية الأخرى في الرأس والعنق. هناك أدلة هيستولوجية على التمايز الحرشفي، في شكل الكيراتين خارج الخلية وداخل الخلية (هيولى وردية، خلايا مختلة التقرن، و/أو جسور بين الخلايا).

يمكن أن يترتب الورم في أعشاش، كتل، أو في مجموعات صغيرة من خلايا أو خلايا مفردة، يحدث الغزو كبروزات كليلة، حبال غير منتظمة، غالبا" ما يكون هناك تفاعل سدوي مكون للنسيج الليفي.

السرطانات قد جيدة، معتدلة أو عسيرة التمايز(83). شكل (28) (283).



شكل (28): مظهر نسيجي لسرطانة حرشفية الخلايا متقرنة في الجوف الأنفي (283)

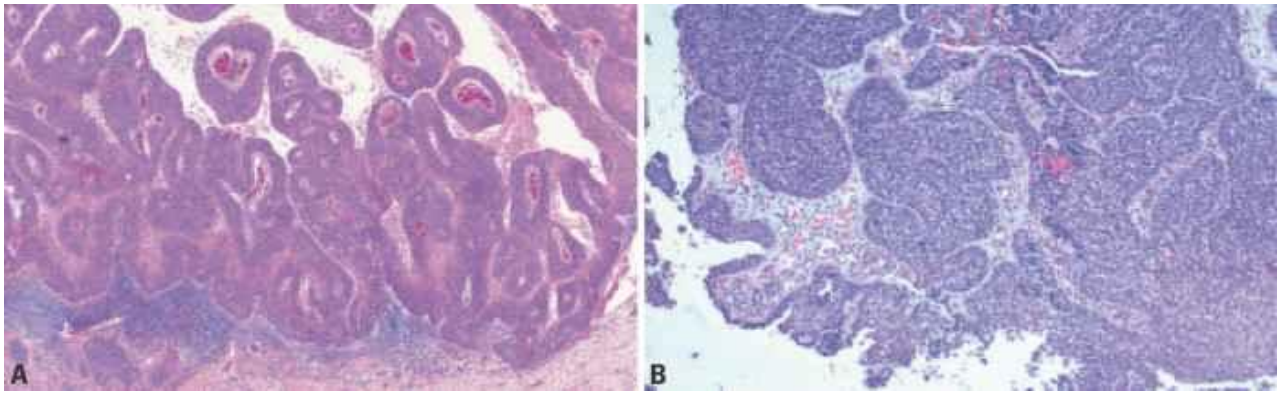
-السرطانة غير المتقرنة (الخلايا الاسطوانية، الانتقالية):

ورم مميز في الجوف الأنفي يتميز بطراز نمو ضفيري أو شريطي الشكل. يغزو النسيج المستبطن مع حواف ملساء وحواف محددة عموما"، لذلك فالأدلة الواضحة على الغزو السدوي قد يصعب تقديرها.

قد تتواجد درجة من الغزو بأعشاش صغيرة غير منتظمة أو خيوط، نموذجيا" هناك فقد للنضج في الأعشاش أو الأشرطة الظهارية، كما في سرطانة الخلايا الانتقالية في السبيل البولي.

اللانمطية السيتولوجية تتواجد بدرجة هامة، هذا الورم لا يظهر أدلة هيستولوجية على التقرن، رغم تواجد بعض الدرجات. عندما يكن التقرن هاما" يحدث تراكب مورفولوجي مع السرطانة حرشفية الخلايا المتقرنة. أحيانا" تتواجد خلايا محتوية على الموسين.

قد يكون الورم معتدل أو عسير التمايز، النمط الأخير يصعب تمييزه كحرشفي ويجب تمييزه عن الورم الأرومي العصبي الشمي أو السرطانة العصبية الصماوية (83). شكل (29) (284).



شكل (29): مظهر نسيجي لسرطانة حرشفية الخلايا غير متقرنة في الجوف الأنفي (284)

5-1-10: أنماط السرطانة حرشفية الخلايا:

أنماط الـ SCC نادرة في الجيوب الأنفية، وهي شبيهة بالأورام المماثلة التي تحدث بشكل أكثر تواترا" في مقرات أخرى في الرأس والعنق.

السرطانة الثؤلولية نادرة جدا" في الأنف والجيوب المجاورة للانف، وهي نمط منخفض الدرجة من الـ SCC يتميز بكتلة خارجية التنبت حليمية أو ثؤلولية من ظهارة متقرنة جيدة التمايز (287،286،285،218).

الجيب الفكي العلوي هو المقر الأكثر شيوعا"، يليه الحفرة الأنفية (289،288).

السرطانة حرشفية الخلايا الحليمية هي سرطانة حرشفية الخلايا خارجية التنبت مؤلفة من أصابع رقيقة من الورم تحيط بلب ليفي وعائي.

السرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية غير شائعة في الجيوب الأنفية (290)، وهي نوع عدواني من الـ SCC يتميز بأعشاش مدورة من خلايا ظهارية شبه قاعدية فاعلة انقساميا" وتتميز بلا نمطية عالية مع نسبة نووية /هيولية عالية ونوى مفرطة الانصباغ. في كثير من الأحيان هناك نمط زؤاني من النخر.

عادة يتواجد النمط الغدي الكاذب أو ذو الشكل الحبلي الذي يذكر بالسرطانة الغدانية الكيسية adenoid cystic carcinoma.

يتواجد التمايز الحرشفي اما في أعشاش الخلايا شبه القاعدية أو كبؤر منفصلة، أو كسرطانة على السطح الظهاري أو سرطانة لابدة.

السرطانة مغزلية الخلايا تتميز بنمط ثنائي الطور من سرطانة حرشفية الخلايا ومكونة كبيرة من الخلايا المغزلية، تذكر بالساركومة. المكونة الحرشفية قد تكون ضئيلة أو حتى مستترة على المجهر الضوئي، وعندها يكون التلوين الكيميائي الهيستولوجي المناعي والـ ultrastrutural evidence مطلوبا" للتشخيص. مكونة الخلايا المغزلية ايجابية للـ vimentine، وايجابية الكيراتين قد تكون ضئيلة أو حتى غائبة.

السرطانة الغدية الحرشفية غير شائعة في الأنف والجيوب المجاورة للانف. تعتبر عموما" كنمط من السرطانة حرشفية الخلايا التي يتواجد فيها مكونة مخاطية سطحية من الـ SCC. هناك أيضا" مكونة من سرطانة تبدي تمايز غدي ممزوجة في كثير من الأحيان بشكل وثيق مع السرطانة حرشفية الخلايا. مجرد وجود الموسين داخل الخلايا غير كافي للتشخيص.

السرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك نادرة جدا" في الأنف والجيوب المجاورة للأنف (83).

5-1-11: الانذار:

نادرا" ما تنتقل السرطانة حرشفية الخلايا الأنفية الى العقد اللمفية، ونادرا" ما تنكس. المرض المتقدم موضعيا" يزيد من سوء الانذار. معدل البقيا لـ 5 سنوات للسرطانة حرشفية الخلايا الأنفية حوالي 60%.

السرطانة حرشفية الخلايا في الجيب الفكي العلوي لها انذار أكثر سوءا" ومن المرجح بأن تكون كبيرة وواسعة وقت التشخيص. الانذار يرتبط مع المرحلة. المرضى بالنمط غير المتقرن من السرطانة يميلون لأن يكونوا أفضل من المرضى بالنمط المتقرن (274). معدل البقيا لـ 5 سنوات للمرضى بالسرطانة حرشفية الخلايا في الجيب الفكي العلوي حوالي 42% (169).

6. أورام البلعوم الأنفي:

6-1: تصنيف TNM لسرطانات البلعوم الأنفي

TNM classification of carcinomas of the nasopharynx (83):

T-Primary tumour
TX: Primary tumour cannot be assessed
T0 :No evidence of primary tumour
Tis: carcinoma in-situ
T1: Tumour confined to nasopharynx
T2: Tumour extends to soft tissues
T2a:. Tumour extends to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal extension
T2b:. Tumour with parapharyngeal extension*
T3: Tumour invades bony structures and/or paranasal sinuses
T4: Tumour with intracranial extension and/or involvement of cranial nerves, infratemporal fossa, hypopharynx, orbit, or masticator space
N-regional lymph nodes
NX: Regional lymph nodes cannot be assessed
N0: No regional lymph node metastasis
N1: Unilateral*** metastasis in lymph node(s), <6 cm in greatest dimension, above the supraclavicular fossa
N2: Bilateral metastasis in lymph node(s), <6 cm in greatest dimension, above the supraclavicular fossa
N3: Metastasis in lymph node(s), >6 cm and/or in the supraclavicular fossa
N3a:. >6 cm in dimension
N3b:. in the supraclavicular fossa

Distant metastasis
M- MX Distant metastasis cannot be assessed
M0: No distant metastasis
M1: Distant metastasis
Stage Grouping
Stage 0: Tis N0 M0
Stage I: T1 N0 M0
Stage IIA: T2a N0 M0
Stage IIB: T1 N1 M0
T2a N1 M0
T2b N0, N1 M0
Stage III: T1 N2 M0
T2a, T2b N2 M0
T3 N0, N1, N2 M0
Stage IV A: T4 N0, N1, N2 M0
Stage IVB: Any T N3 M0
Stage IVC: Any T Any N M1

2-6: السرطانة الأنفية البلعومية nasopharyngeal carcinoma:

سرطانة تبدأ في مخاطية البلعوم الأنفي تظهر أدلة على التمايز الحرشفي.

تشمل السرطانة حرشفية الخلايا، السرطانة غير المتقرنة (متمايزة أو لا متمايزة) والسرطانة حرشفية الخلايا شبه القاعدية. السرطانة الغدية ونمط الغدد اللعابية مستبعدة (83).

3-6: التوزع حسب العمر والجنس:

في المجموعات عالية الاختطار يزداد وقوع الـ NPC بعد عمر الـ 30 سنة والذروة بعمر 40-60 سنة، وينخفض بعد ذلك (291).

التوزع العمري متشابه عند الذكور والاناث، رغم أن المعدلات عند الذكور عادة 2-3 أضعاف الملاحظة عند الاناث (292).

4-6: السببيات:

التوزع الجغرافي للـ NPS والأنماط الملاحظة في المهاجرين تعكس الاستعداد الوراثي. العدوى بالـ EBV والعوامل البيئية أيضا" من مسببات هذا المرض. هناك عوامل اختطار اخرى مثل تدخين السجائر (293،294،295)، والتعرض المهني للادخنة والغبار والمواد الكيماوية، والتعرض للفورم ألدهيد، والتعرض المسبق للاشعاع (296).

5-6: الملامح السريرية:

الأعراض والعلامات:

حوالي نصف المرضى لديهم أعراض متعددة، ولكن 10% فقط عديمي الأعراض.

الضخامة غير المؤلمة في العقد اللمفية الرقبية العلوية هي الأكثرحضورا". تقريبا" نصف المرضى يشتكون من أعراض أنفية.

قد تحدث أيضا" أعراض مرتبطة بانسداد النفير Eustachian tube (مثل التهاب الأذن الوسطى المصلي).

الصداع والأعراض المرتبطة باكتناف العصب القحفي هي ميزة للمرض الأكثر تقدما".

في المناطق الموطونة، الـ NPC هي خباثة هامة كامنة في المرضى بالتهاب الجلد والعضل، وجدت في 12%، على الرغم من أن 1% فقط من المرضى بالـ NPS لديهم التهاب جلد وعضل (297).

6-6: عيانيا":

قد يظهر الورم كانتفاخ أملس في المخاطية، عقيدة raised منفصلة مع أو بدون تقرح على السطح، أو ككتلة كمئية مرتشحة. في بعض الأحيان لا ترى آفات عيانية صريحة.

6-7: الملامح المورفولوجية:

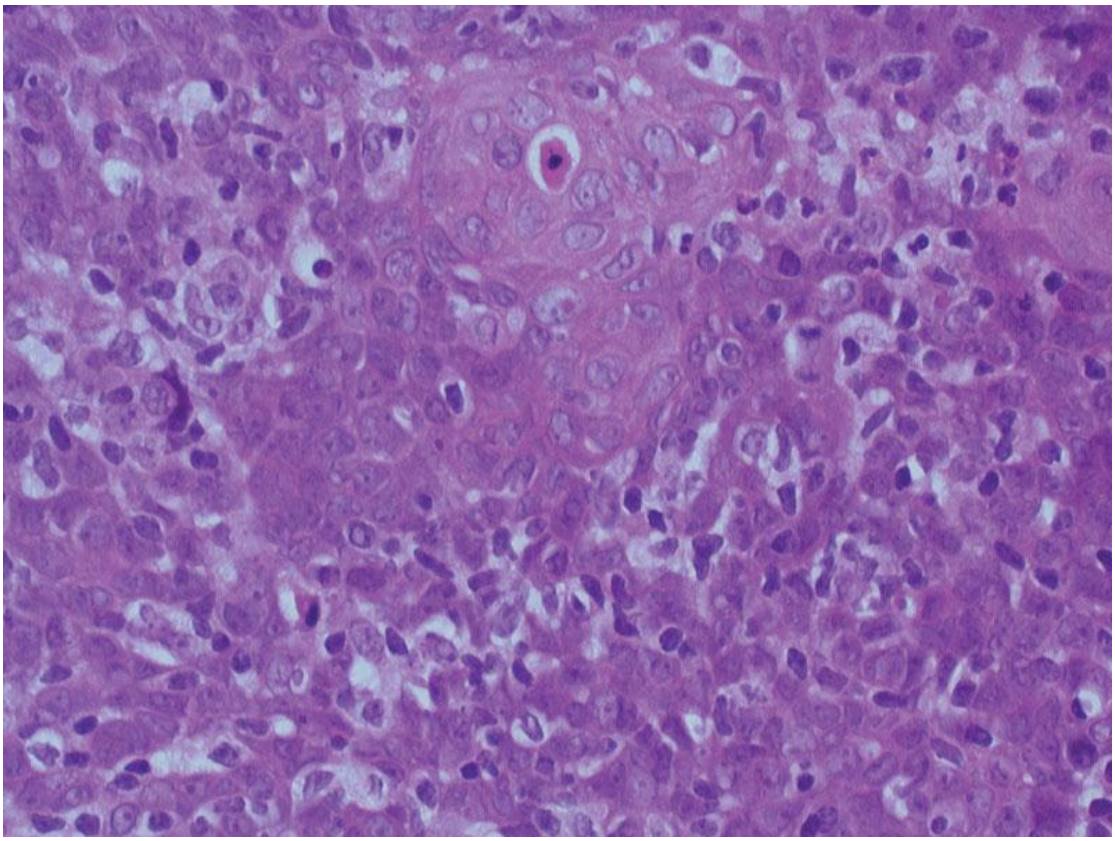
يتم التعرف على السرطانة حرشفية الخلايا المتقرنة في البلعوم الانفي كأورام تظهر تمايز حرشفي في شكل الجسور بين الخلايا أو بالتقرن على معظم مدى الورم (298).

هذه الأورام نادرا" ما تبدي صعوبات تشخيصية ماعدا الأشكال النادرة الغدانية adenoid والمنحلة الأشواك acantholytic التي قد تختلط مع السرطانة الغدية (299) أو حتى الساركومة الوعائية.

سرطانة البلعوم الأنفي اللامتقرنة فيها خلايا بمستويات مختلفة من النضج ولكنها تفتقد البينات المجهرية للتمايز الحرشفي. النوى تختلف في الشكل والحجم وتوزع الكرماتين.

الخلايا الورمية لها حواف واضحة المعالم تتشابك مع بعضها في طراز حجارة الرصيف.

ليس هناك أدلة على انتاج الموسين أو التمايز الغدي (298). قد تتواجد أعداد مختلفة من الخلايا اللمفاوية، اليوزينيات (89)، والخلايا البلازمية في السدى. شكل(30) (300)



شكل (30): مظهر نسيجي لسرطانة حرشفية الخلايا في البلعوم الأنفي (300)

6-8: التلوينات المناعية:

سرطانة البلعوم الأنفي (مشتملة الورم الظهاري اللمفي lymphoepithelioma) تبدي تفاعلية للكيراتين (دائما")، المستضد الغشائي الظهاري EMA (عادة)، و CEA (أحيانا") (301،302،303،304)، وبالتالي الكيراتين هو الواسم الأكثرموثوقية لتمييز هذه الأورام.

حوالي 10% من الحالات تتلون بالـ CD30، وهذا مصدر محتمل للخطأ في التشخيص (305).

قد تتواجد أيضا" مجموعات من خلايا تغصنية ايجابية بروتين الـ S100 (306).

6-9: الانذار:

الانذار الأسوأ هو للاورام التي تظهر واحد أو أكثر ممايلي:

1- الكشم الملحوظ و/أو تعدد الأشكال (307).
2- معدل تكاثر خلوي عالي (308).
3- فقد الارتشاح اللمفاوي (309).
4- الكثافة العالية للخلايا التغصنية ايجابية الـ S100 (307،310).
5- High microvessel count (311).
6- تعبير الـ HER-2/Neu (311).

الدراسة العملية

1. هدف البحث:

كشف فيروس الورم الحليمي البشري في السرطانات حرشفية الخلايا في الطرق التنفسية والهضمية العلوية، وبالتالي تحري مدى امكانية الوقاية منها.

2. طرائق الدراسة:

2-1: جمع العينات:

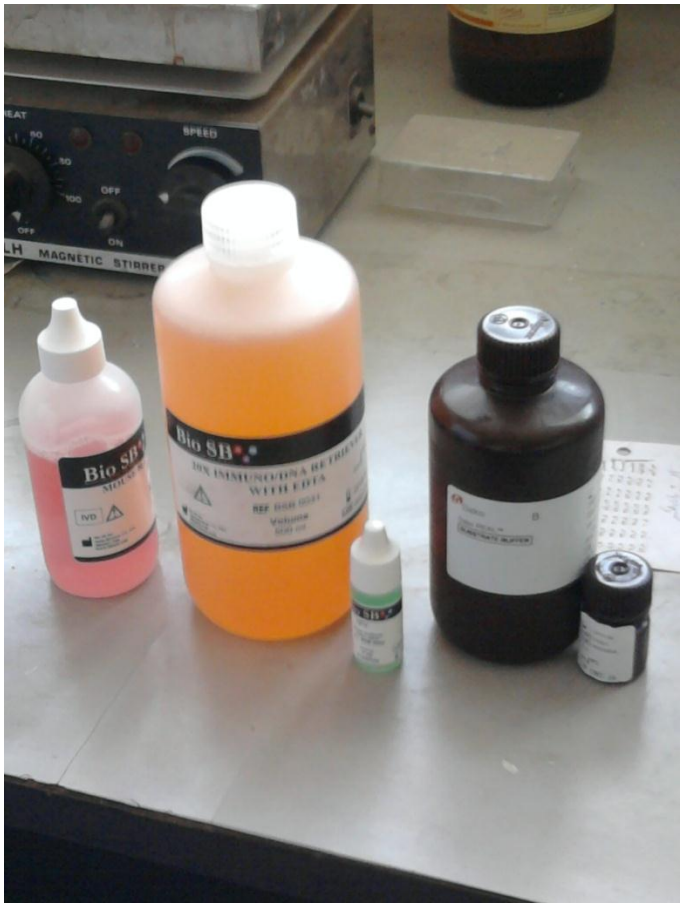
تم الرجوع الى أرشيف التشريح المرضي لمشفى المواساة الجامعي لعامي 2011- 2012 وتم جمع 50 عينة لأورام حرشفية الخلايا في الرأس والعنق عشوائيا".

2-2: دراسة العينات:

أجريت دراسة نسيجية بالتلوين الروتيني (الهيماتوكسيلين أيوزين) حيث أعيدت دراسة كافة العينات لتحري علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري HPV في النسيج الورمي وفي الظهارة المجاورة.

كما أجريت دراسة مناعية نسيجية على 42 حالة باستخدام المواد التالية:

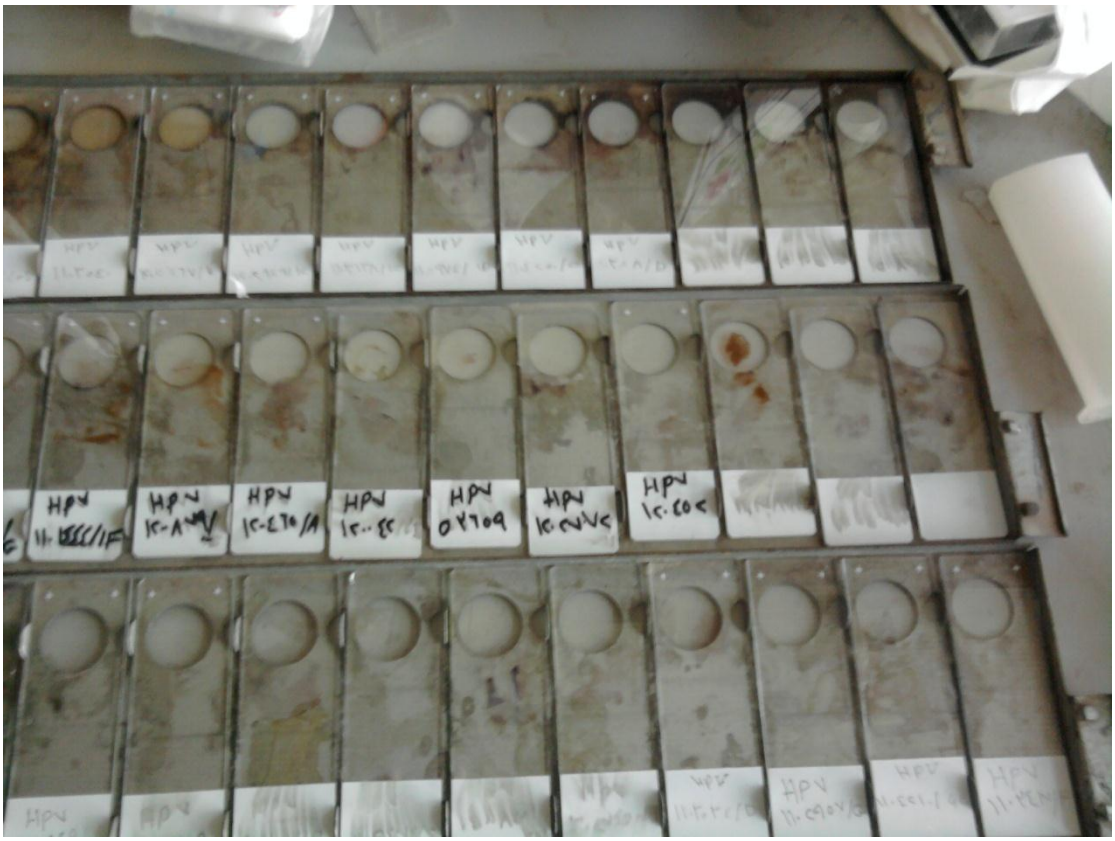
detection kit, wash buffer, target retrieval PH9, HPV antibody وسلايدات للمناعيات من شركة Bio SB.



الضد المستخدم تجاه الـ HPV، النسيلة SB24 يتفاعل مع حاتمة epitope في المستضد في بروتين القفيصة الكبير major capsid protein لفيروس الورم الحليمي البشري، وهو ما يعبر عنه على نطاق واسع في الأنواع المختلفة لفيروس الورم الحليمي البشري.

الضد الموجه ضد فيروس الورم الحليمي البشري هو جسم فأري وحيد النسيلة مشتق من مزرعة خلوية مركزة، مدال dialyzed ومخفف في دارئة PH 7.5 تحتوي على BSA وsodium azide كحافظة.

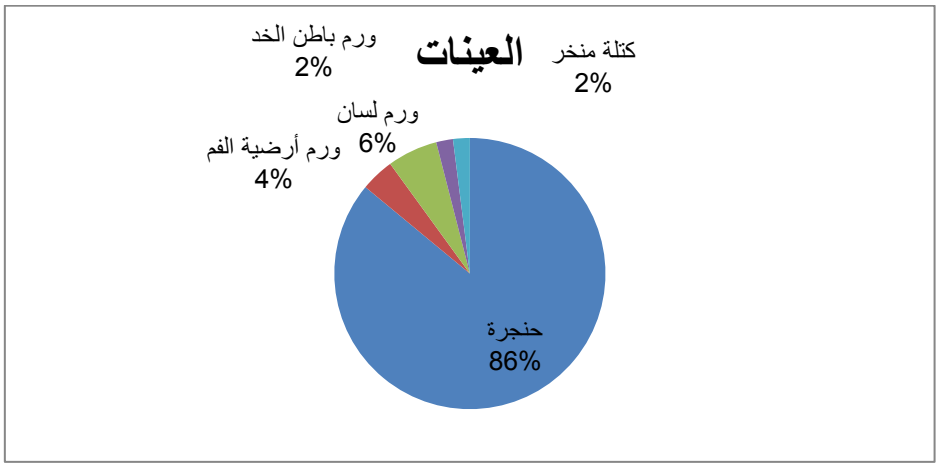
تم تحديد 42 حالة فقط لاجراء التلوينات المناعية لأسباب تقنية، ثم قطعت بالميكروتوم ووضعت في محم 56 درجة مدة يوم، ثم وضعت في retrieval وهو Immuno DNA Retriever with EDTA (BSB 0030-BSB 0033) ووضعت بالمايكرويف حتى الغليان وتركت لتبرد حوالي ربع ساعة. ثم غسلت بالـ pbs مدة 5 دقائق ثم محلول ثاني pbs ثم وضع الـ antibody حوالي 30 دقيقة ثم الـ link نصف ساعة ثم غسيل بالـ pbs 5 دقائق ثم pbsآخر نصف ساعة ثم كروموجين 10 دقائق، ثم غسيل بالماء الجاري ثم هيماتوكسيلين 30 ثانية ثم غسيل بالماء ثم كحول متدرج للتجفيف ثم كزيلول وبعدها التستير.



3. النتائج:

1-3: توزيع العينات:

العينات الـ 50 كانت موزعة على النحو التالي: 43 حالة سرطانة حرشفية الخلايا في الحنجرة، و 6 حالات سرطانة حرشفية الخلايا في الجوف الفموي (3 حالات ورم لسان وحالتين لورم باطن الخد وحالة لورم أرضية الفم) وحالة واحدة كتلة منخر

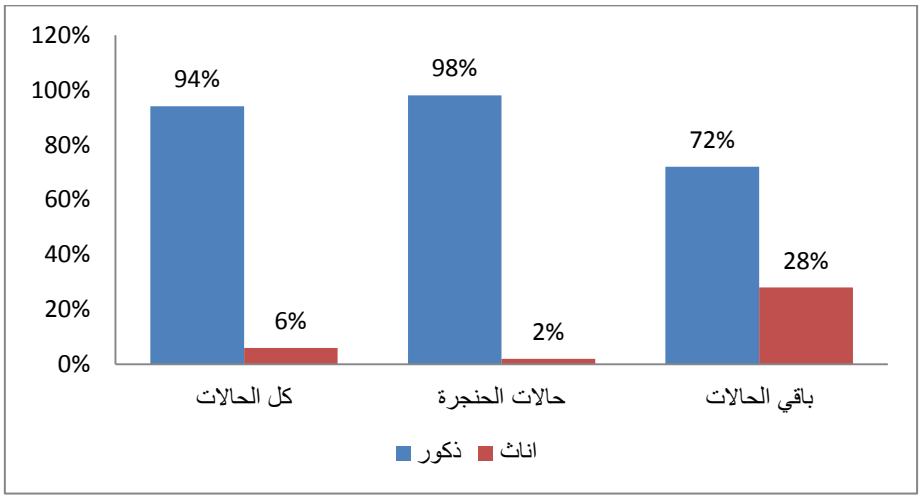


مخطط (1) يبين توزيع الحالات

2-3: توزيع الحالات حسب الجنس:

الحالات الـ 50 كان منها 47 حالة ذكور و 3 حالات اناث.

حالات الحنجرة الـ 43 كان منها 42 حالة ذكور و حالة واحدة لأنثى. أما بقية العينات فكان منها 5 حالات لذكور و حالتين لاناث.

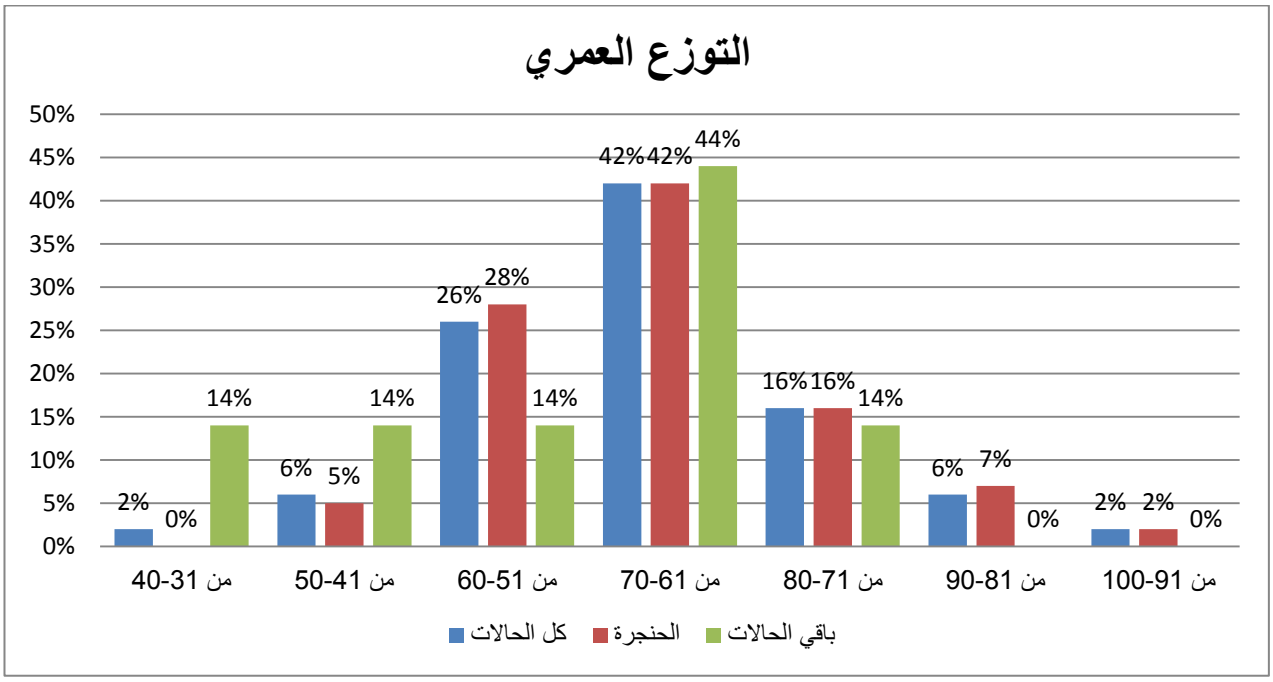


مخطط (2) يبين توزيع الحالات حسب الجنس

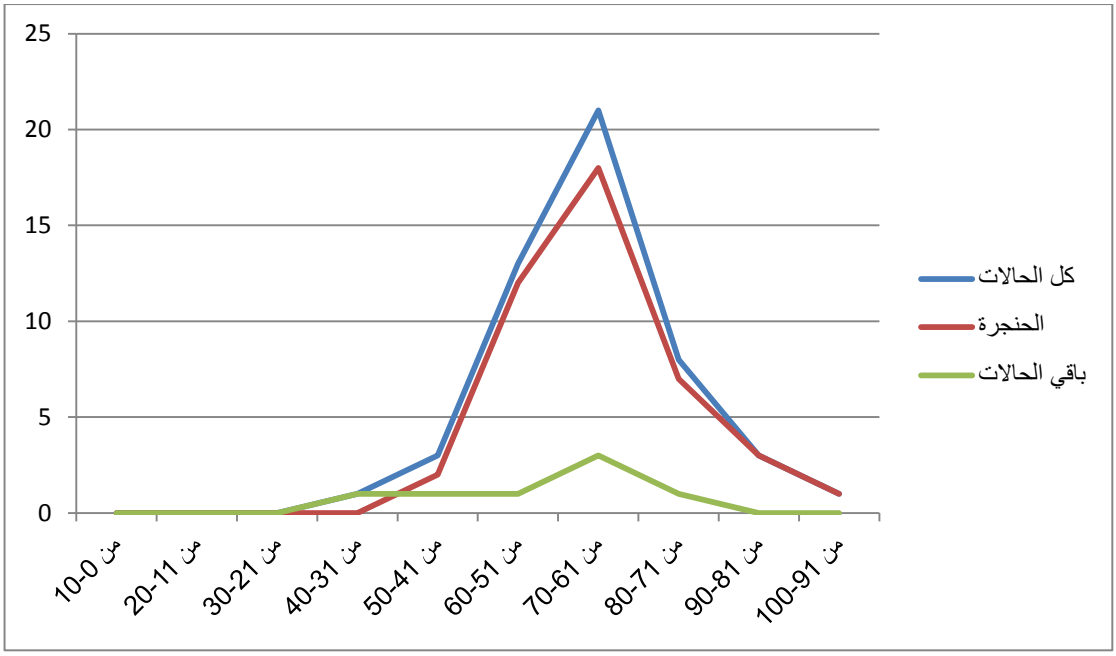
3-3: التوزع العمري:

جدول (1) يبين توزيع العينات حسب الفئات العمرية

الفئة العمرية	كل الحالات	الحنجرة	باقي الحالات
من 0-10	0	0	0
من 11-20	0	0	0
من 21-30	0	0	0
من 31-40	1	0	1
من 41-50	3	2	1
من 51-60	13	12	1
من 61-70	21	18	3
من 71-80	8	7	1
من 81-90	3	3	0
من 91-100	1	1	0



مخطط (3) يبين التوزع العمري



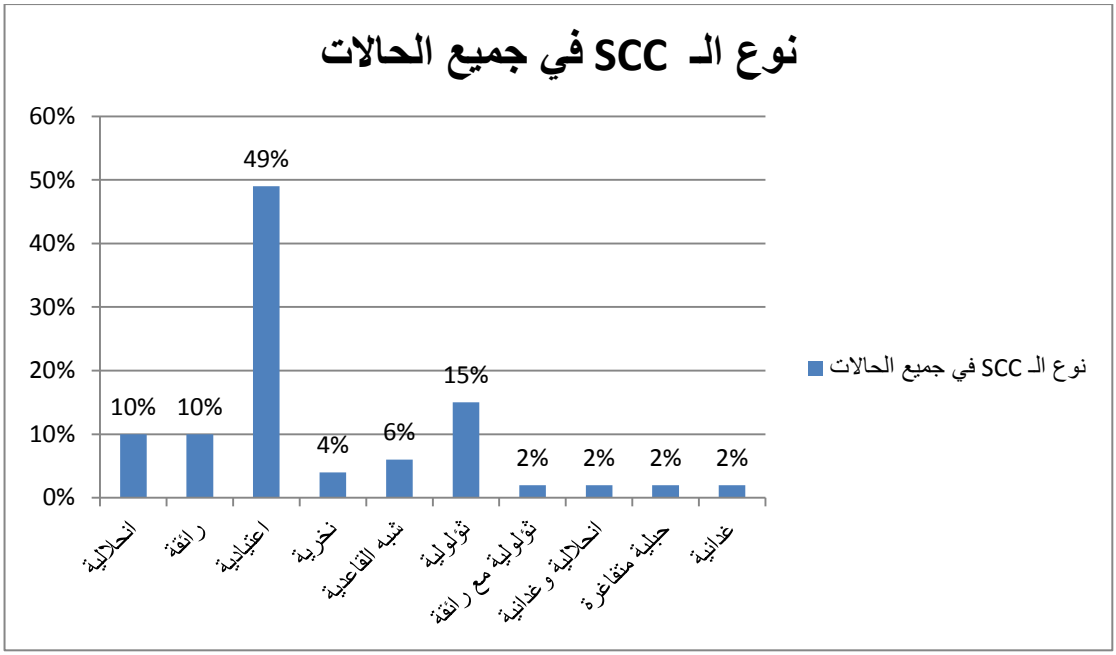
مخطط (4) يبين التوزع العمري للحالات

4-3: أنواع السرطانات حرشفية الخلايا في الحالات:

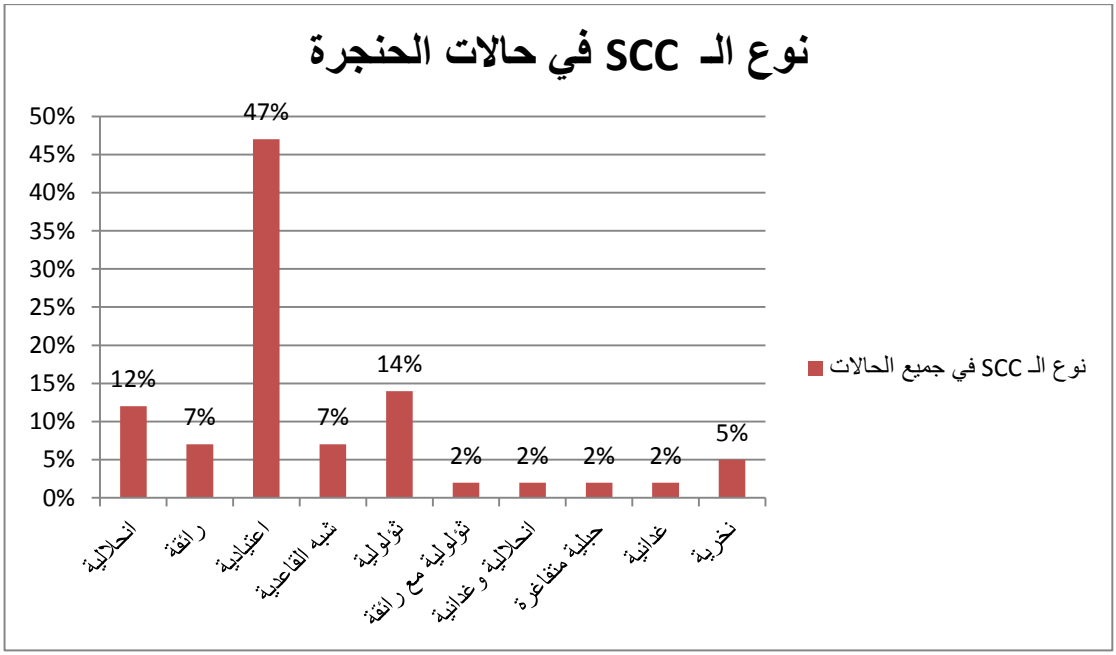
تم تصنيف السرطانات حرشفية الخلايا الى الأنواع التالية: انحلالية، رائقة، اعتيادية، نخرية، شبه القاعدية، ثؤلولية، ثؤلولية مع رائقة، غدانية، انحلالية وغدانية، كما تم تمييز نوع جديد هو الحبلية المتفاغرة.

جدول (2) يبين أنواع السرطانات حرشفية الخلايا في العينات

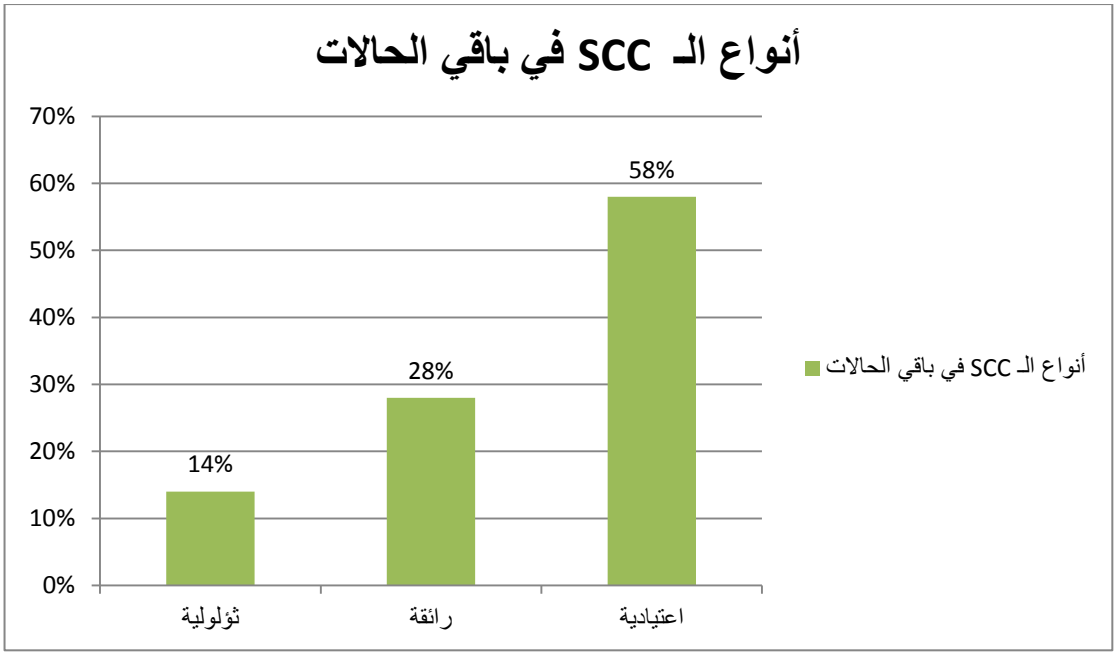
نوع الـ SCC	كل الحالات	الحنجرة	باقي الحالات
انحلالية	5	5	0
رائقة	5	3	2
اعتيادية	24	20	4
نخرية	2	2	0
شبه القاعدية	3	3	0
ثؤلولية	7	6	1
ثؤلولية مع رائقة	1	1	0
انحلالية وغدانية	1	1	0
حبلية متفاغرة	1	1	0
غدانية	1	1	0



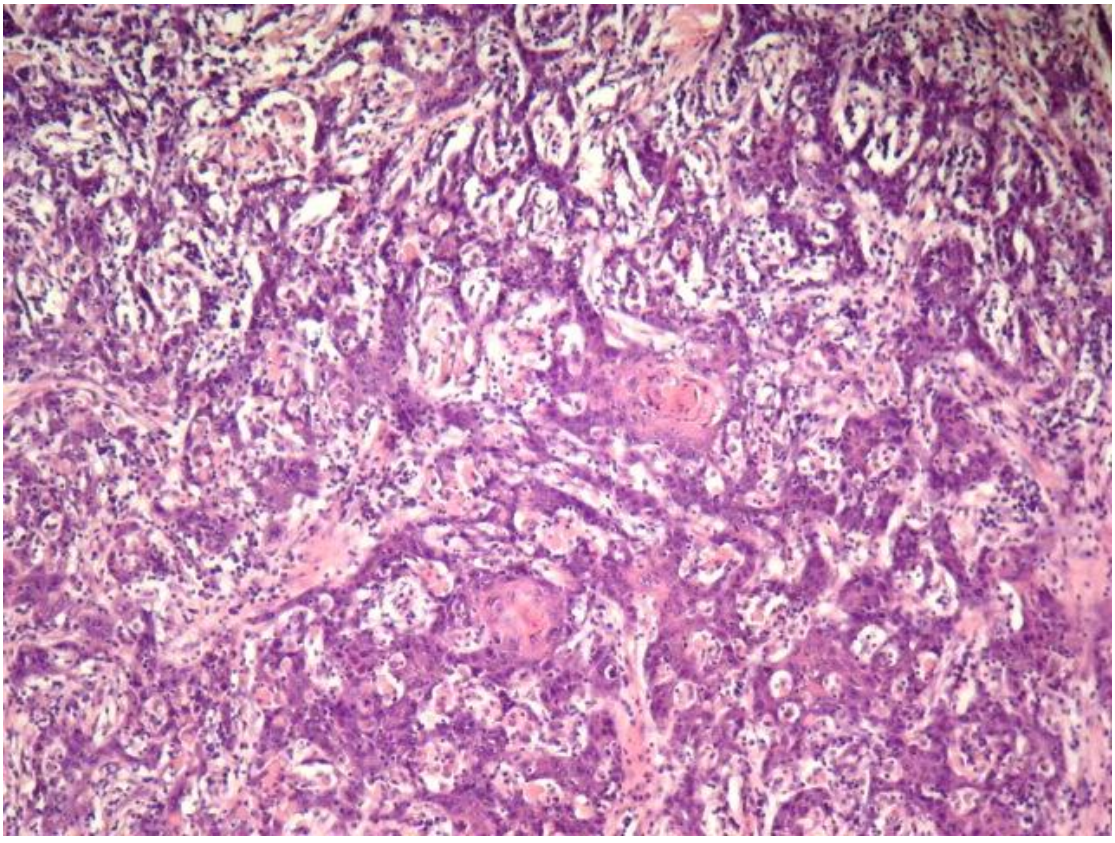
مخطط (5) يبين نوع السرطانة حرشفية الخلايا في جميع الحالات



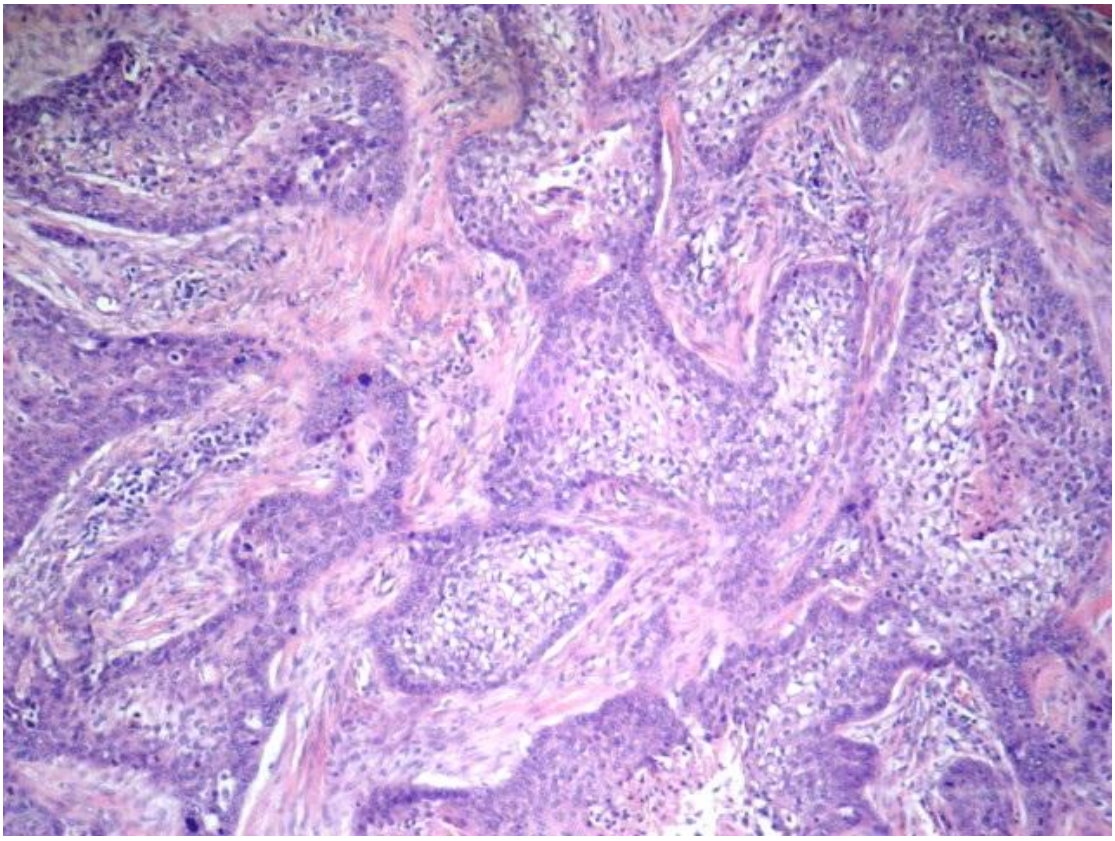
مخطط (6) يبين نوع السرطانة حرشفية الخلايا في الحنجرة



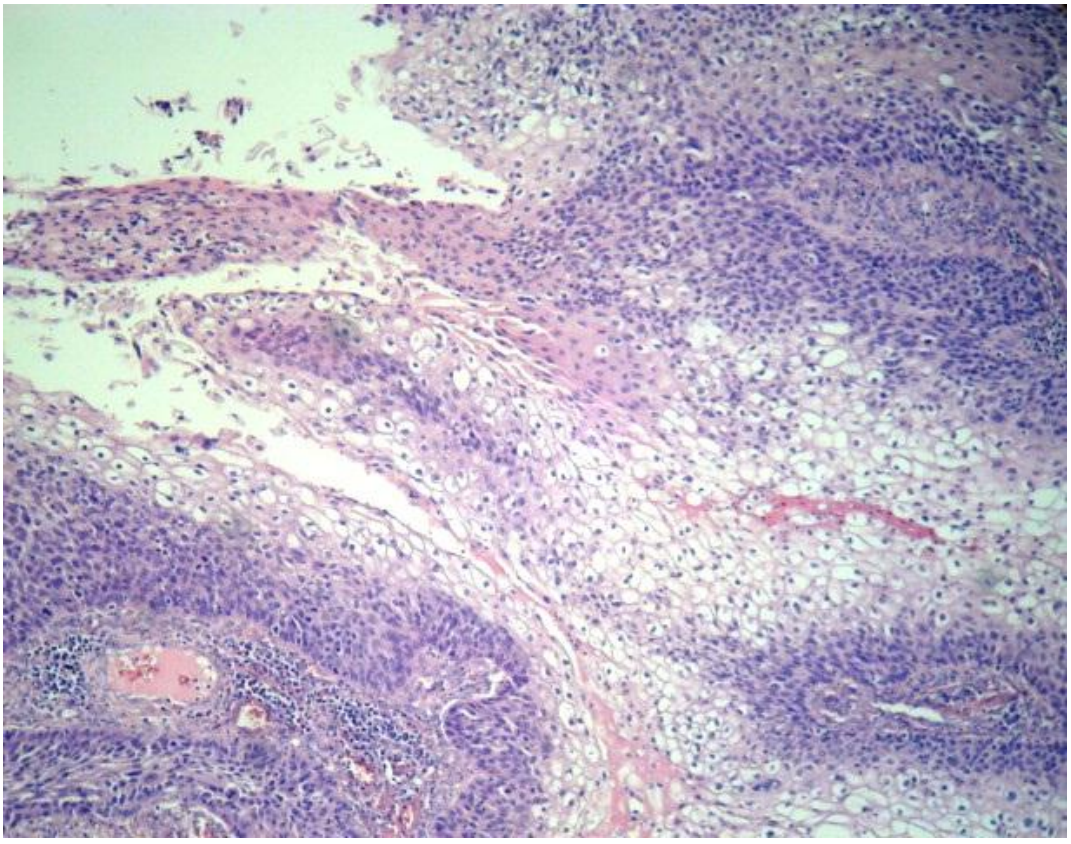
مخطط (7) يبين أنواع السرطانة حرشفية الخلايا في باقي الحالات



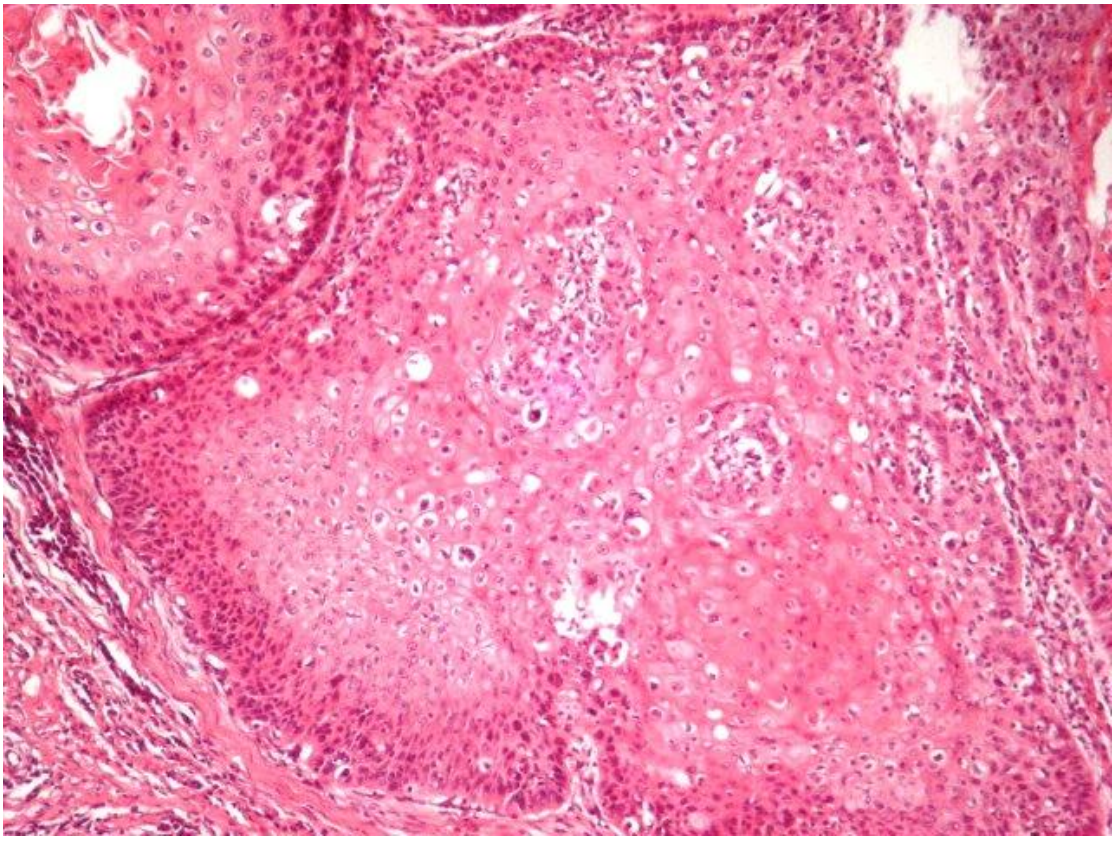
صورة (1): سرطانة حبلية متفاغرة



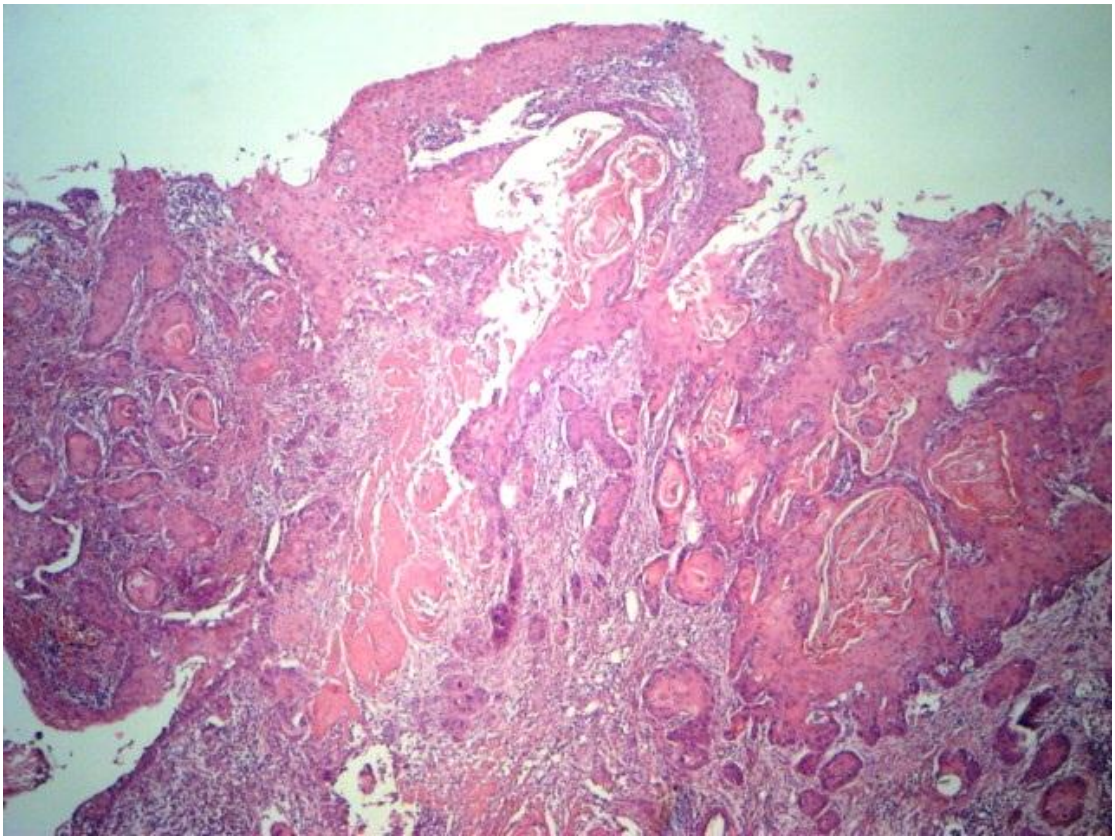
صورة (2): سرطانة حرشفية رائقة الخلايا



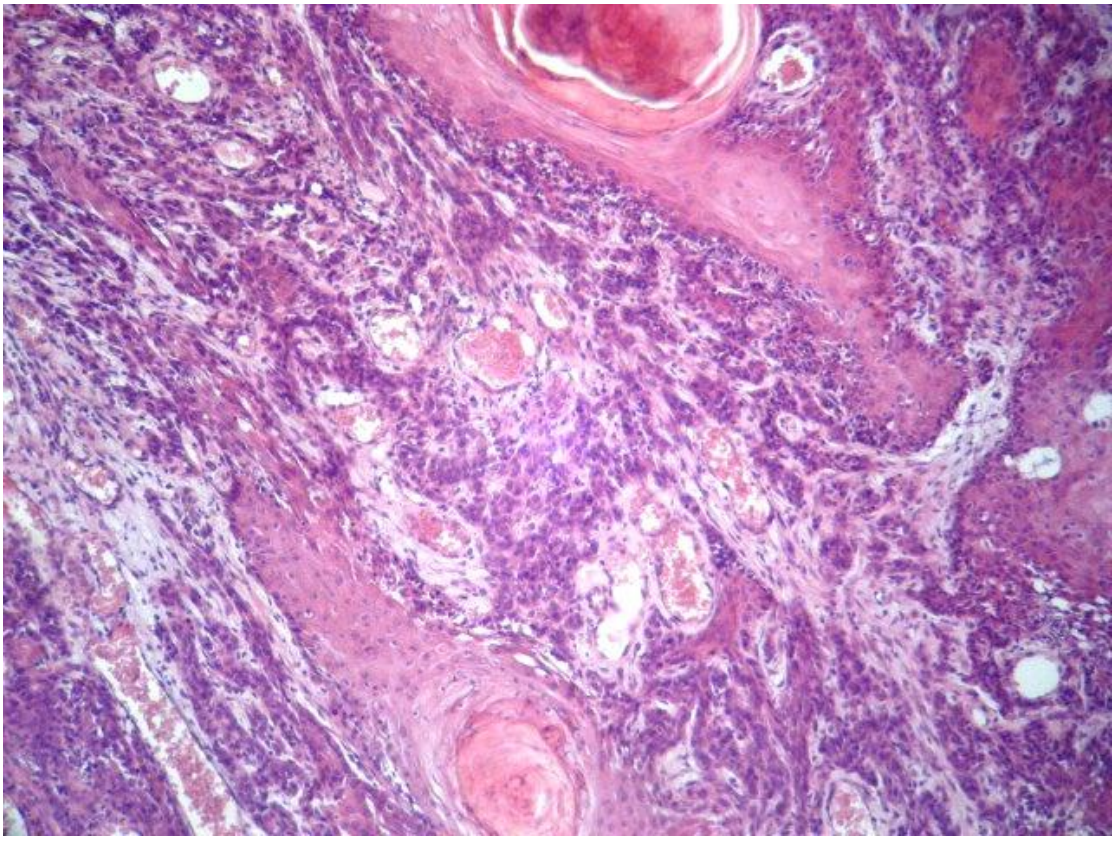
صورة (3): سرطانة ثؤلولية مع رائقة



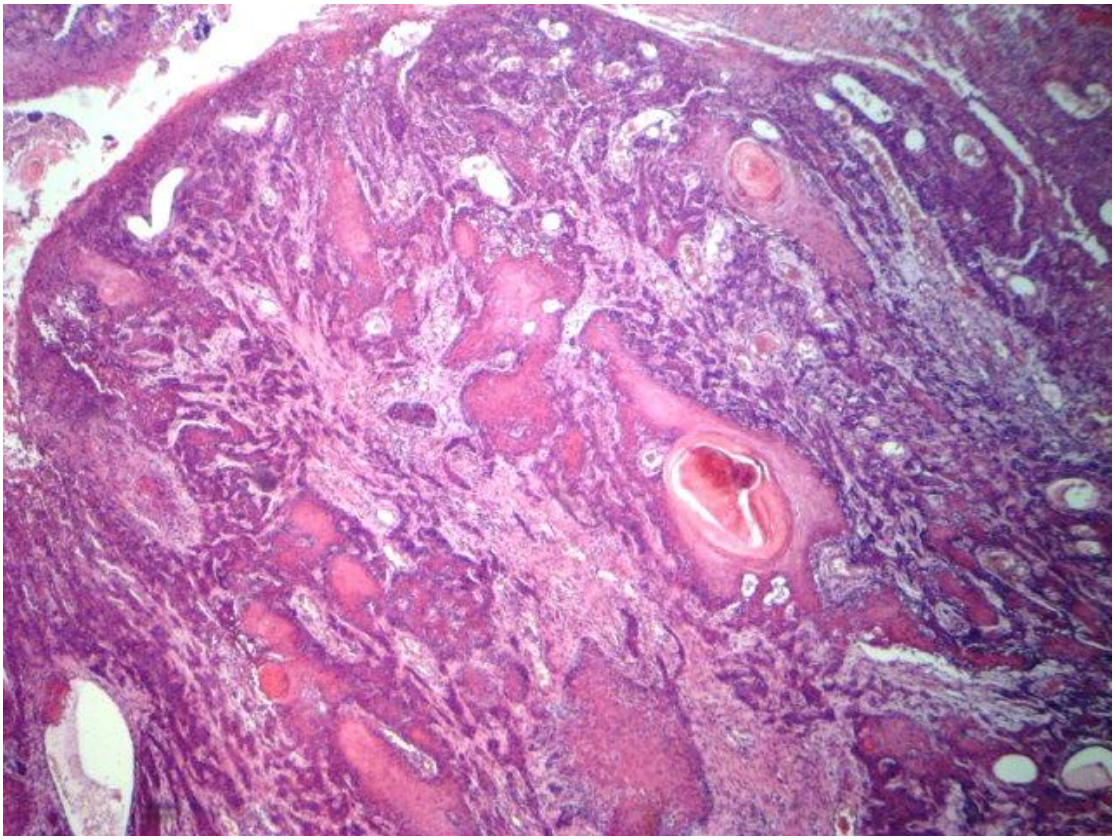
صورة(4): سرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك



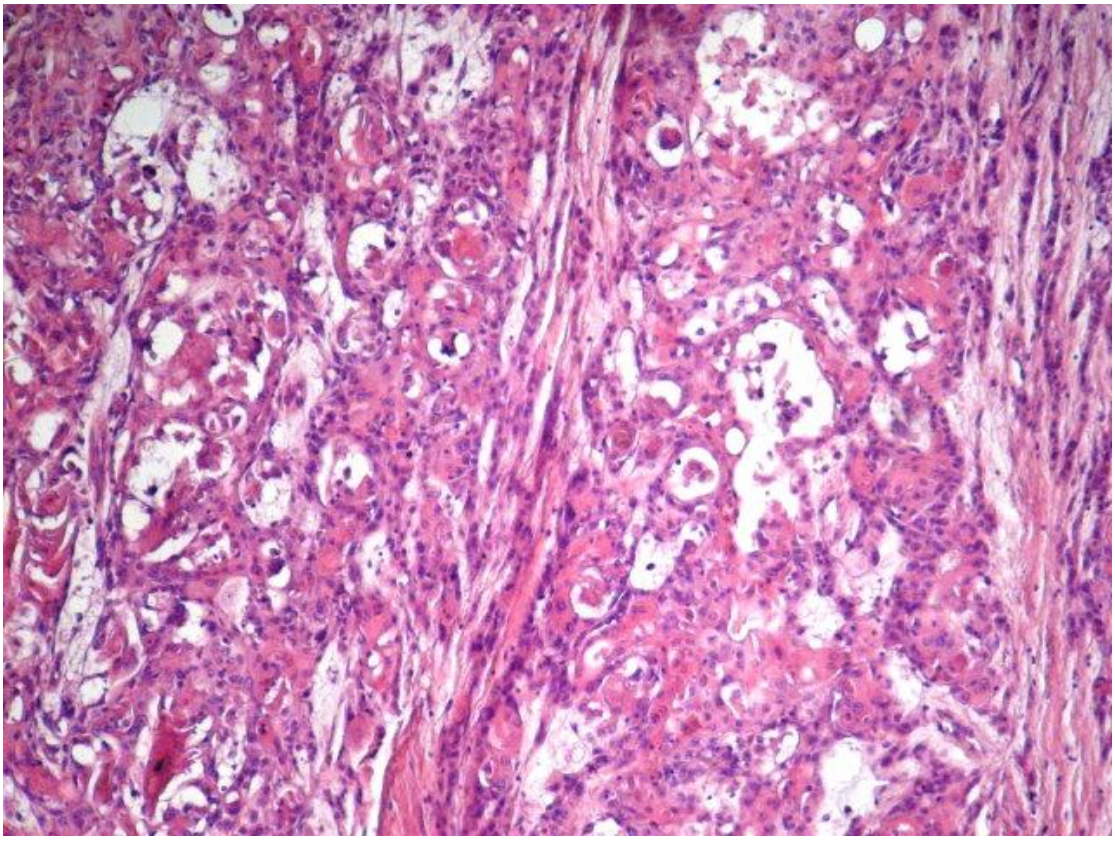
صورة (5): سرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك



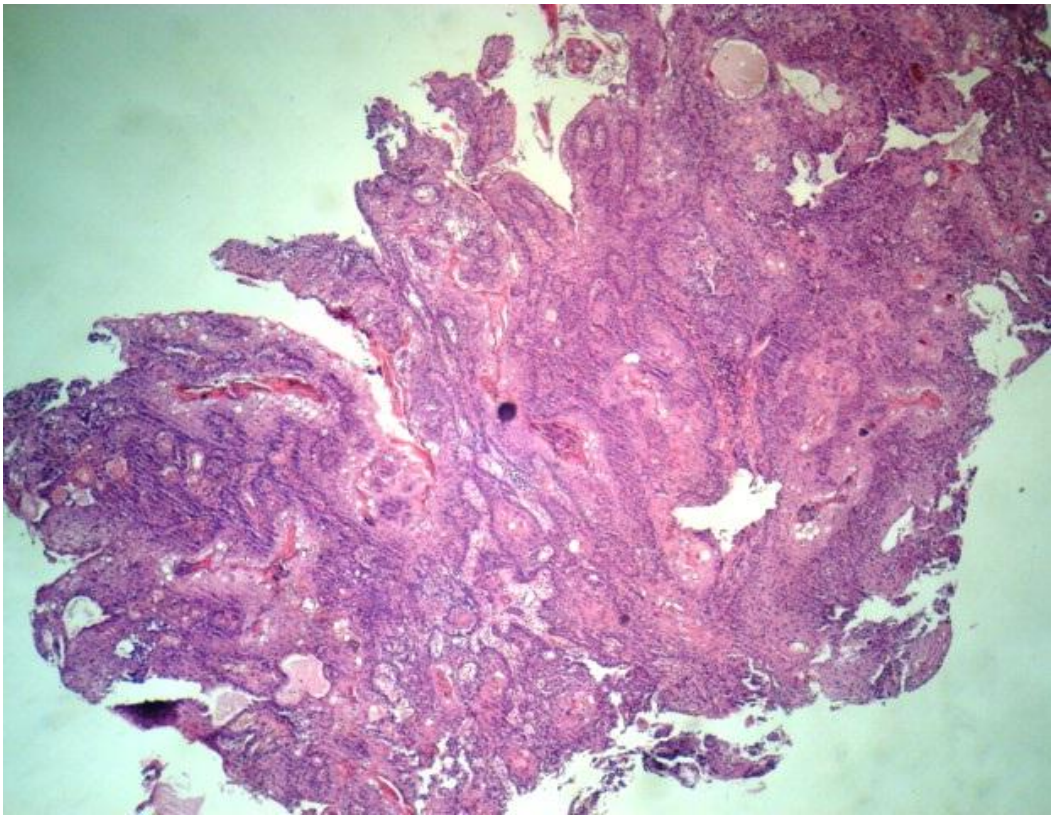
صورة (6): سرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك وغدانية



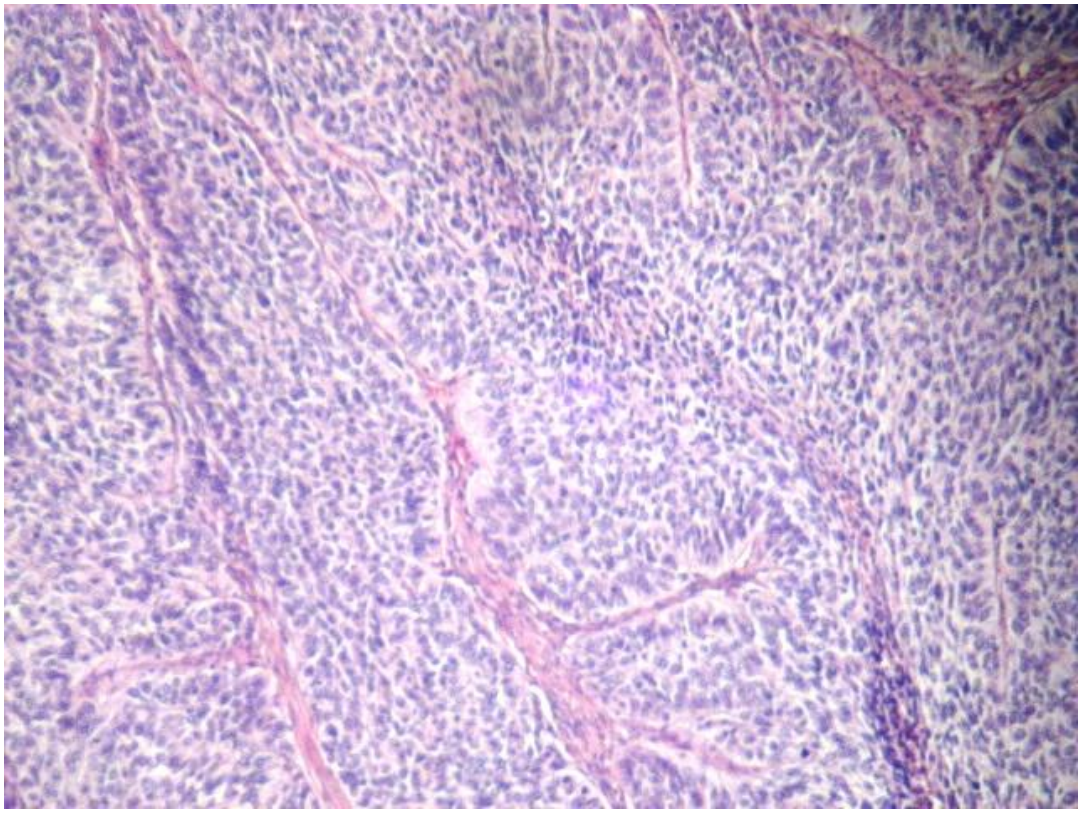
صورة (7): سرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك وغدانية



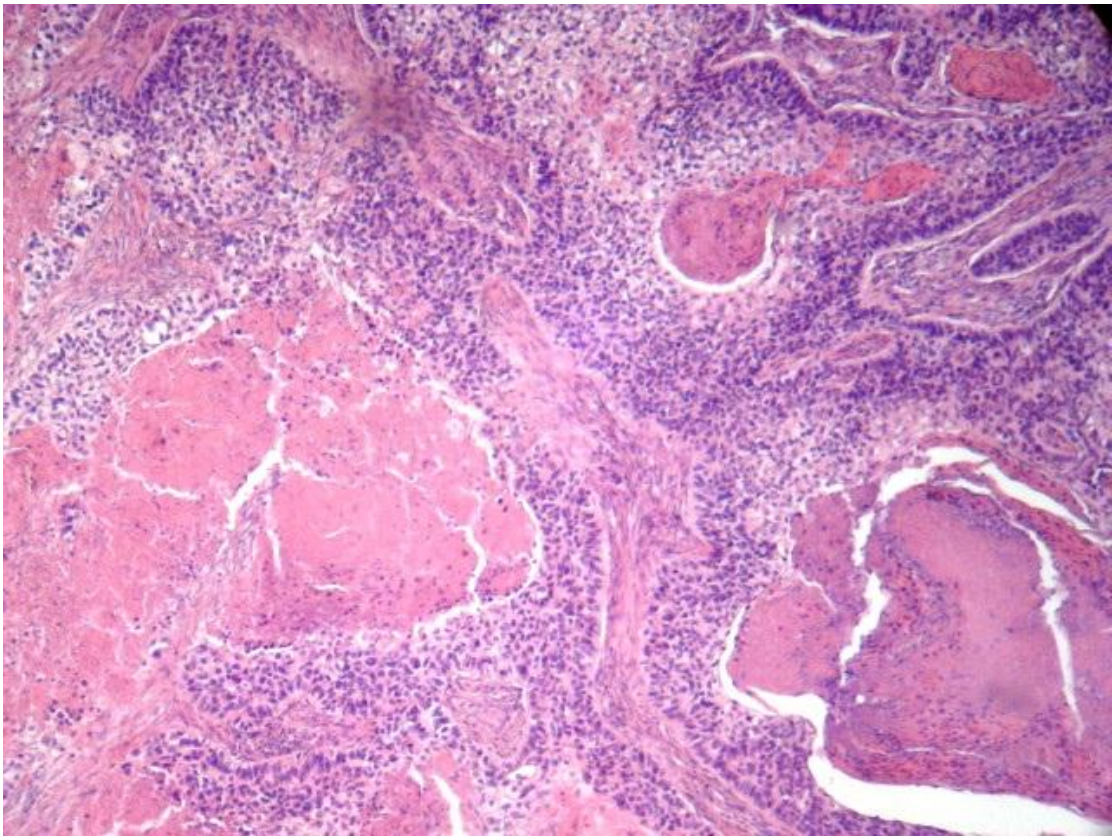
صورة (8): سرطانة غدانية



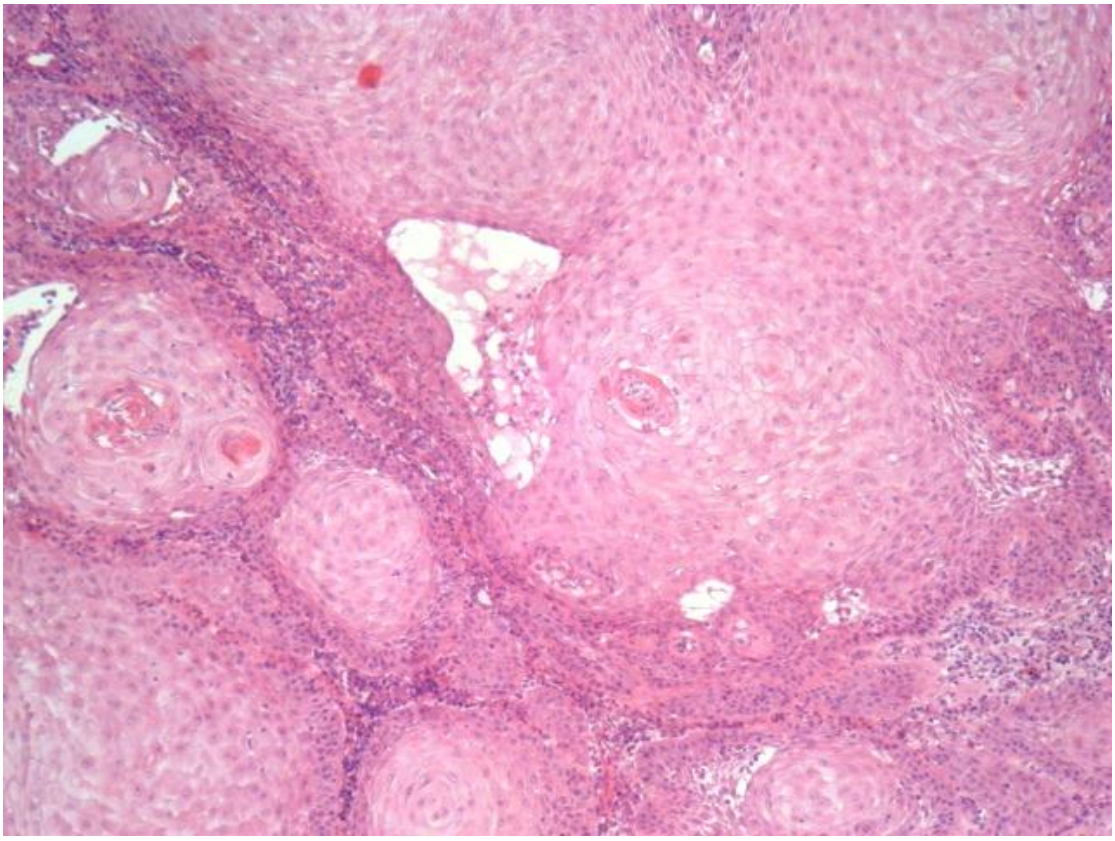
صورة (9): سرطانة ثؤلولية



صورة (10): سرطانة حرشفية الخلايا شبه قاعدية



صورة (11): سرطانة حرشفية الخلايا نخرية

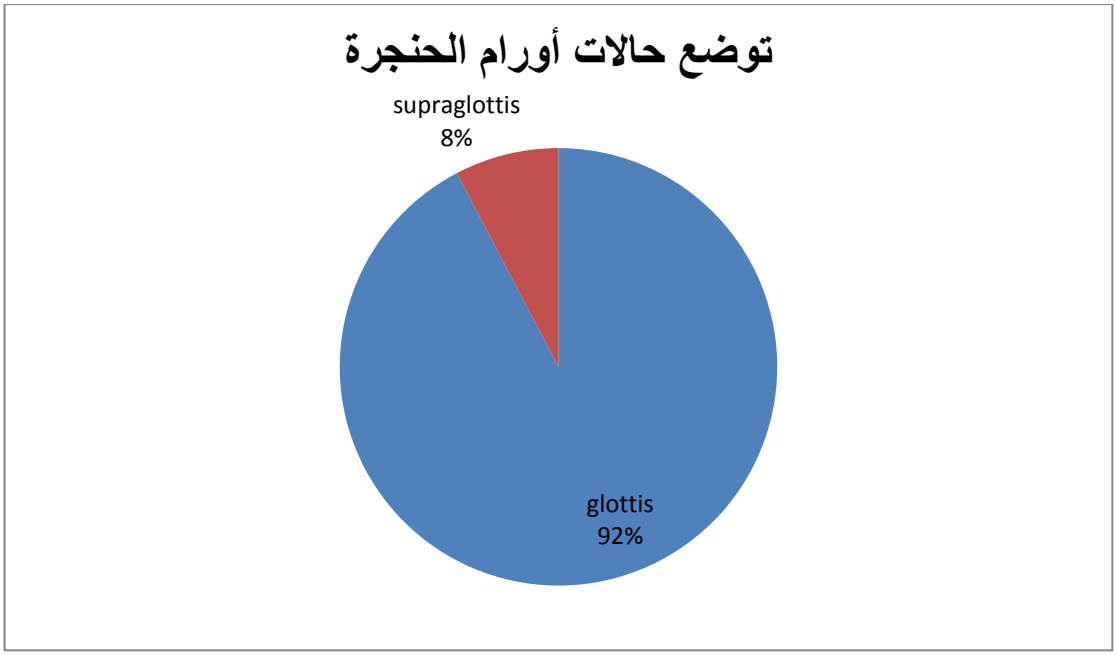


صورة(12): سرطانة حرشفية الخلايا اعتيادية جيدة التمايز

5-3: التوضع:

بالنسبة لحالات الحنجرة الـ 43: 39 حالة كانت استئصال حنجرة كامل و 4 حالات خزعات حنجرة.

الحالات الـ 39 كان منها 36 حالة متوضعة في منطقة المزمار و 3 حالات في منطقة فوق المزمار.

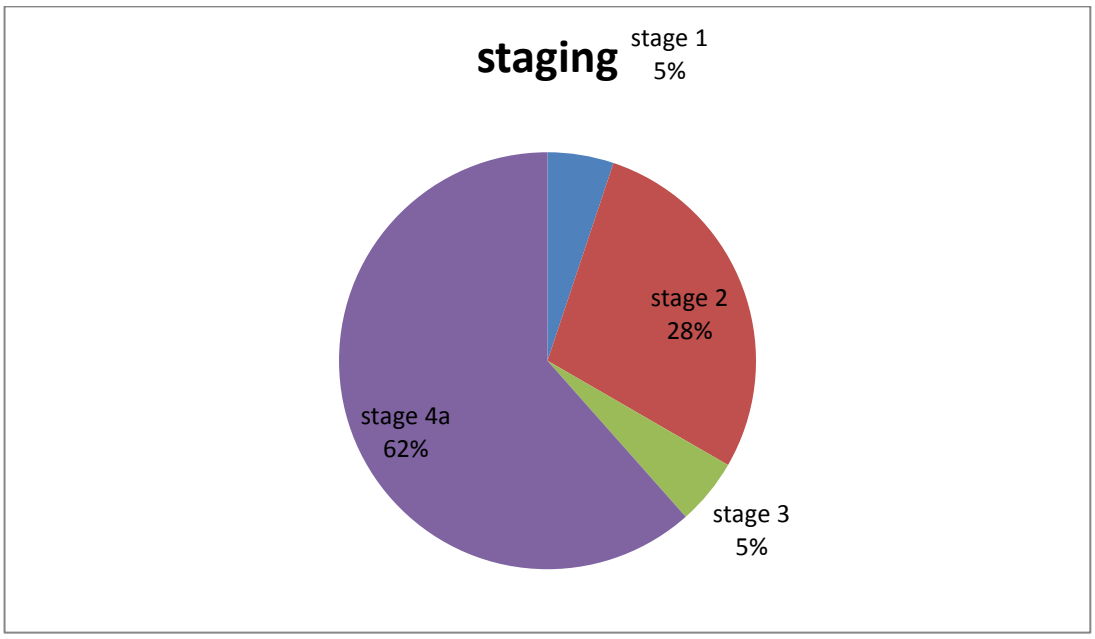


مخطط (8) يبين التوضع بالنسبة لحالات الحنجرة المستأصلة بشكل كامل

6-3: تصنيف الـ TNM:

حالات الحنجرة الـ 39 المستأصلة بشكل كامل صنفت على النحو التالي:

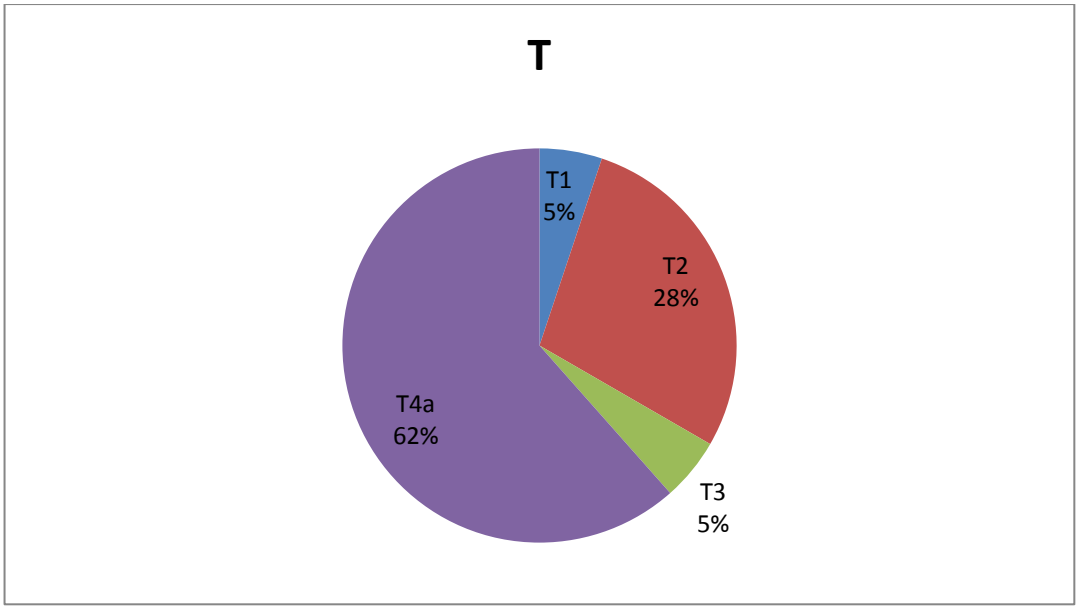
Stage 1: حالتين، stage 2: 11 حالة، stage 3: حالتين، stage 4a: 24 حالة



مخطط (9) يبين الـ staging بالنسبة لحالات الحنجرة المستأصلة كاملة

أما بالنسبة لـ T فكانت على النحو التالي:

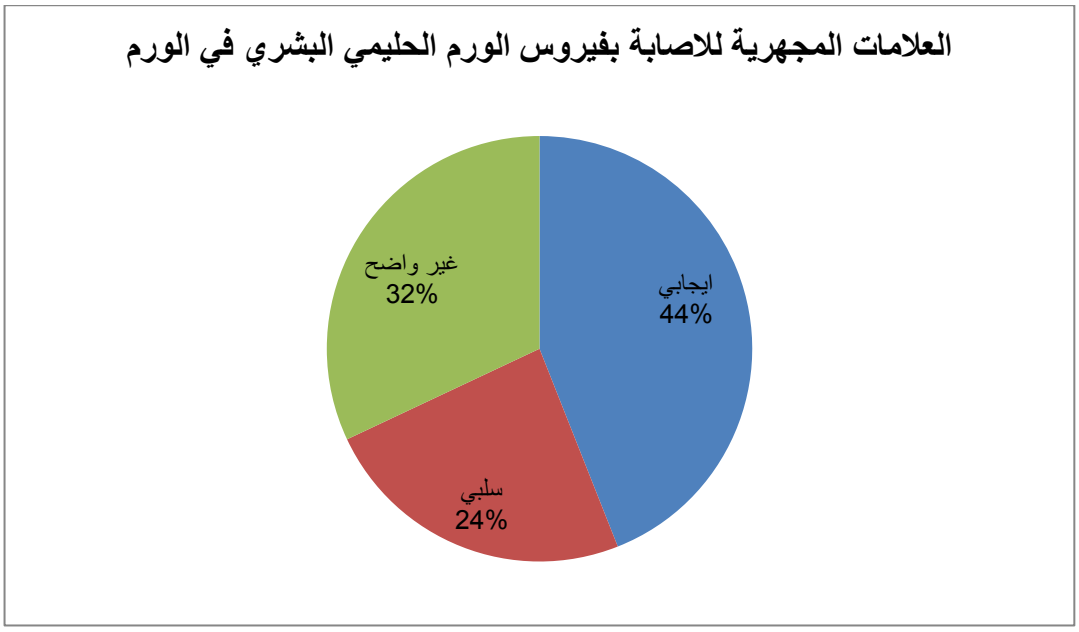
T1: حالتين، T2: 11 حالة، T3: حالتين، T4a: 24 حالة



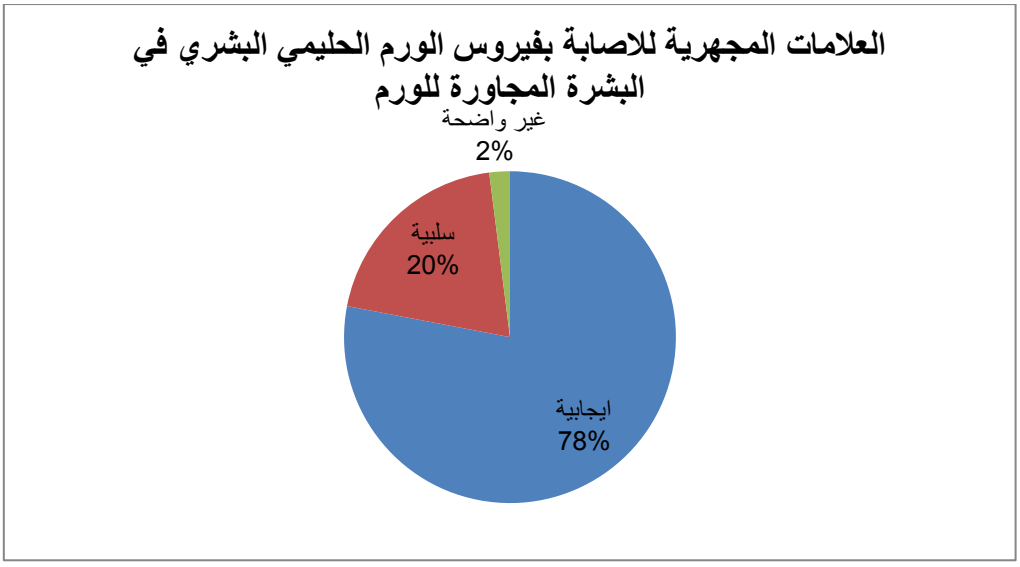
مخطط (10) يبين نسب T في حالات الحنجرة المستأصلة كاملة

7-3: نتائج البحث عن علامات الاصابة بالـ HPV في الحالات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

تمت دراسة جميع الحالات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين وتم البحث عن علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في النسيج الورمي وفي البشرة المجاورة للورم وكان الورم ايجابيا" في 22 حالة وسلبيا" في 12 حالة ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في 16 حالة. أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية في 39 حالة وسلبية في 10 حالات ولم نتمكن من تحديد علامات الاصابة في حالة واحدة.

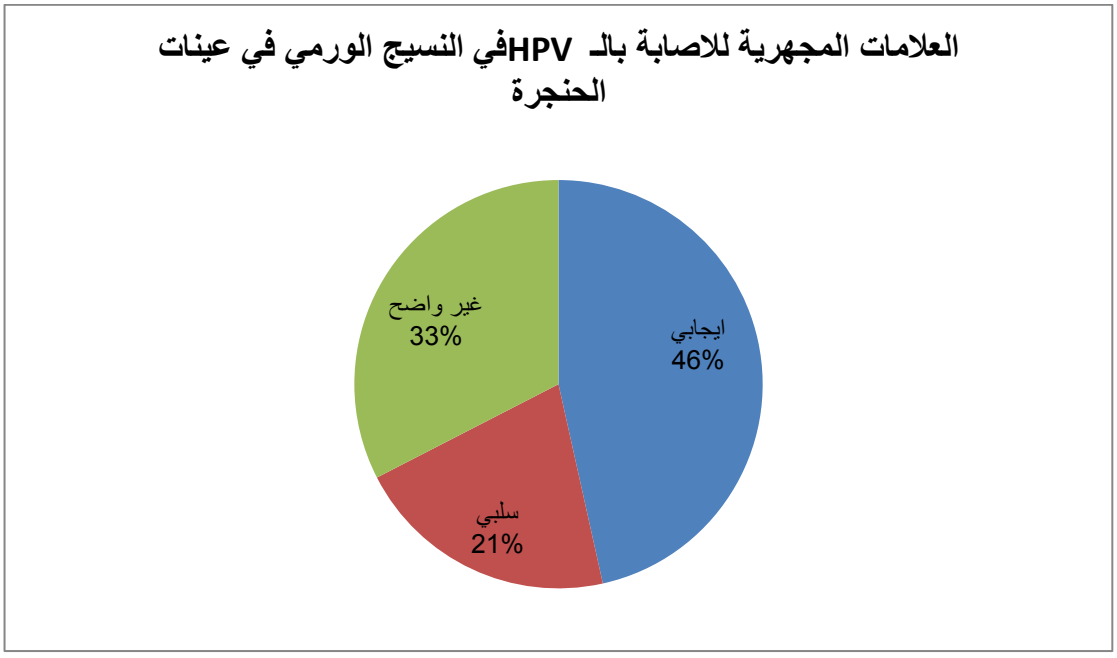


مخطط (11) يبين علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في النسيج الورمي في الحالات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

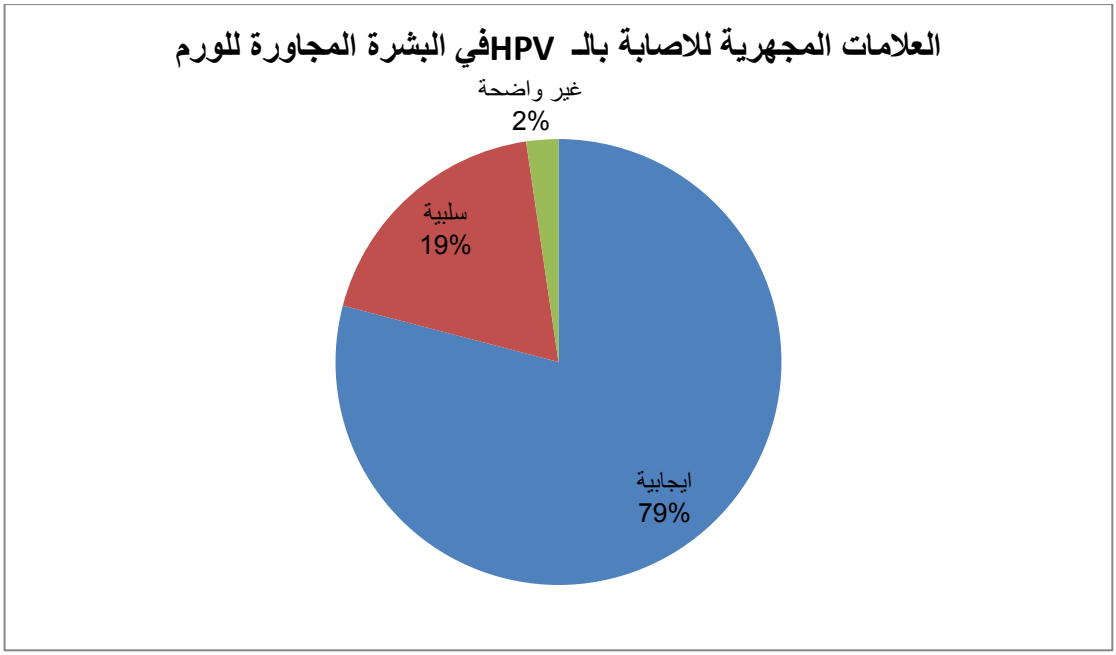


مخطط (12) يبين علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في البشرة المجاورة للورم في الحالات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

بالنسبة لحالات الحنجرة الـ 43 الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين كان الورم ايجابيا" في 20 حالة وسلبيا" في 9 حالات ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في 14 حالة. أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية في 34 حالة و سلبية في 8 حالات ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في حالة واحدة.

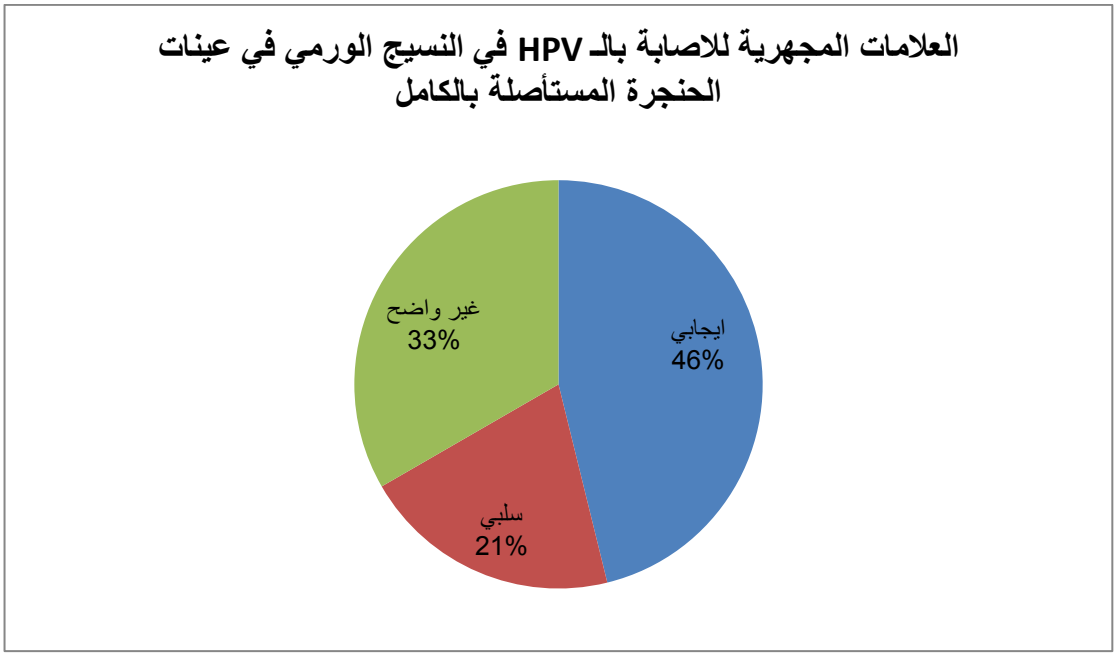


مخطط (13) يبين العلامات المجهرية للاصابة بالـ HPV في النسيج الورمي في عينات الحنجرة الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

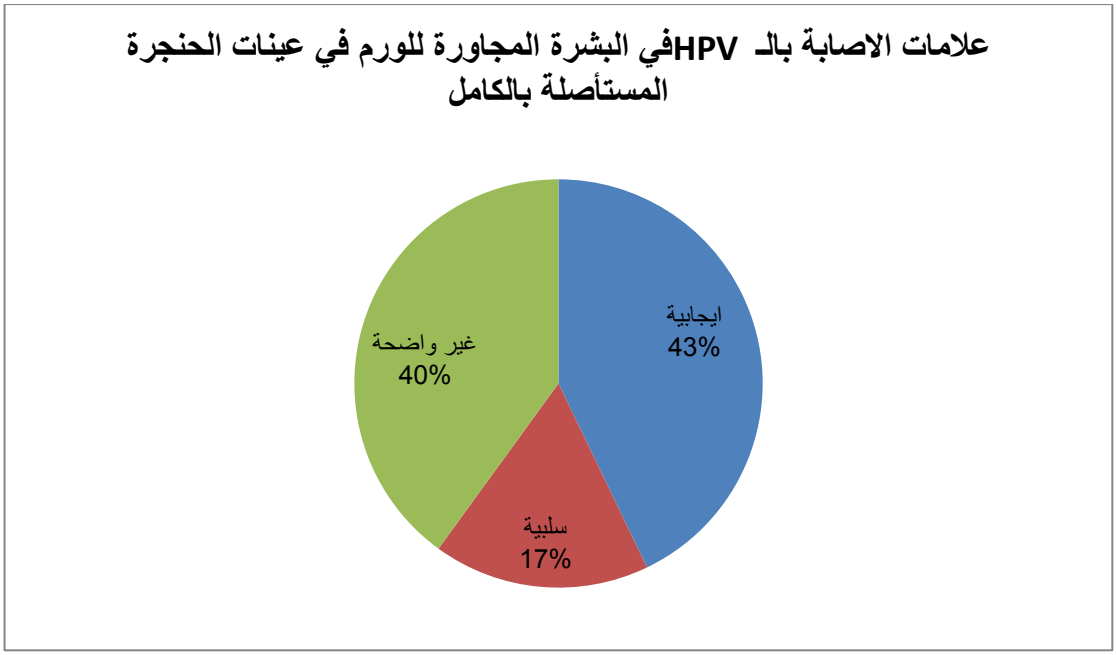


مخطط (14) يبين العلامات المجهرية للاصابة بالـ HPV في البشرة المجاورة للورم في عينات الحنجرة الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

وبالنسبة لحالات استئصال الحنجرة كاملة كان الورم ايجابيا" في 18 حالة وسلبيا" في 8 حالات ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في 13 حالة. أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية في 15 حالة وسلبية في 6 حالات ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في 14 سلبية.

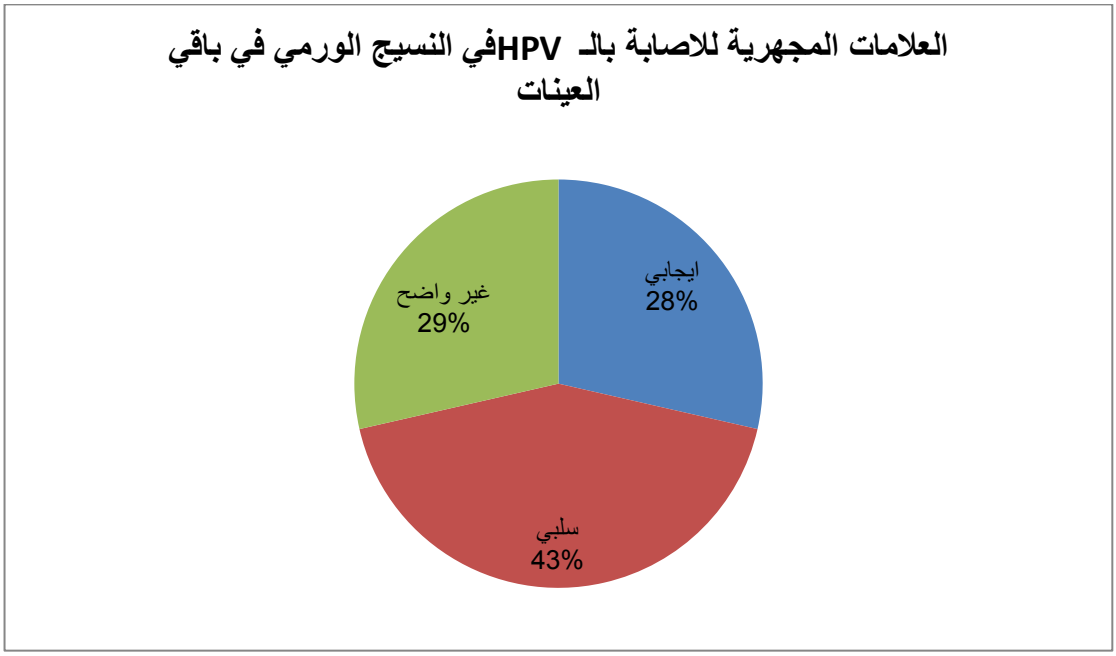


مخطط (15) يبين العلامات المجهرية للاصابة بالـ HPV في النسيج الورمي في عينات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

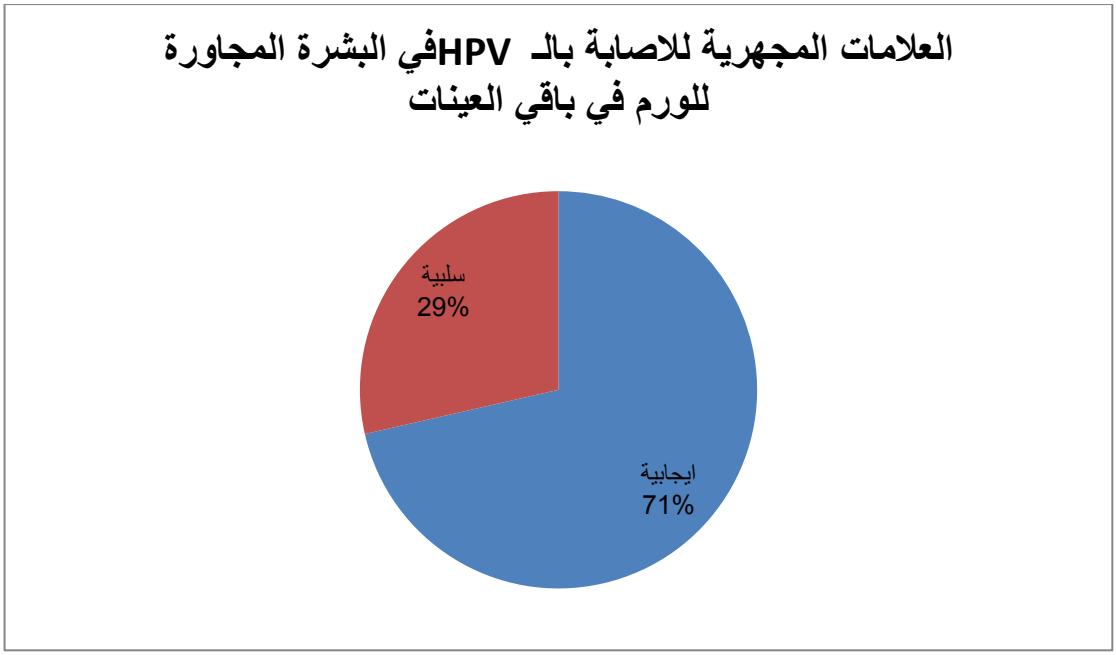


مخطط (16) يبين العلامات المجهرية للاصابة بالـ HPV في البشرة المجاورة للورم في عينات الحنجرة المستاصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

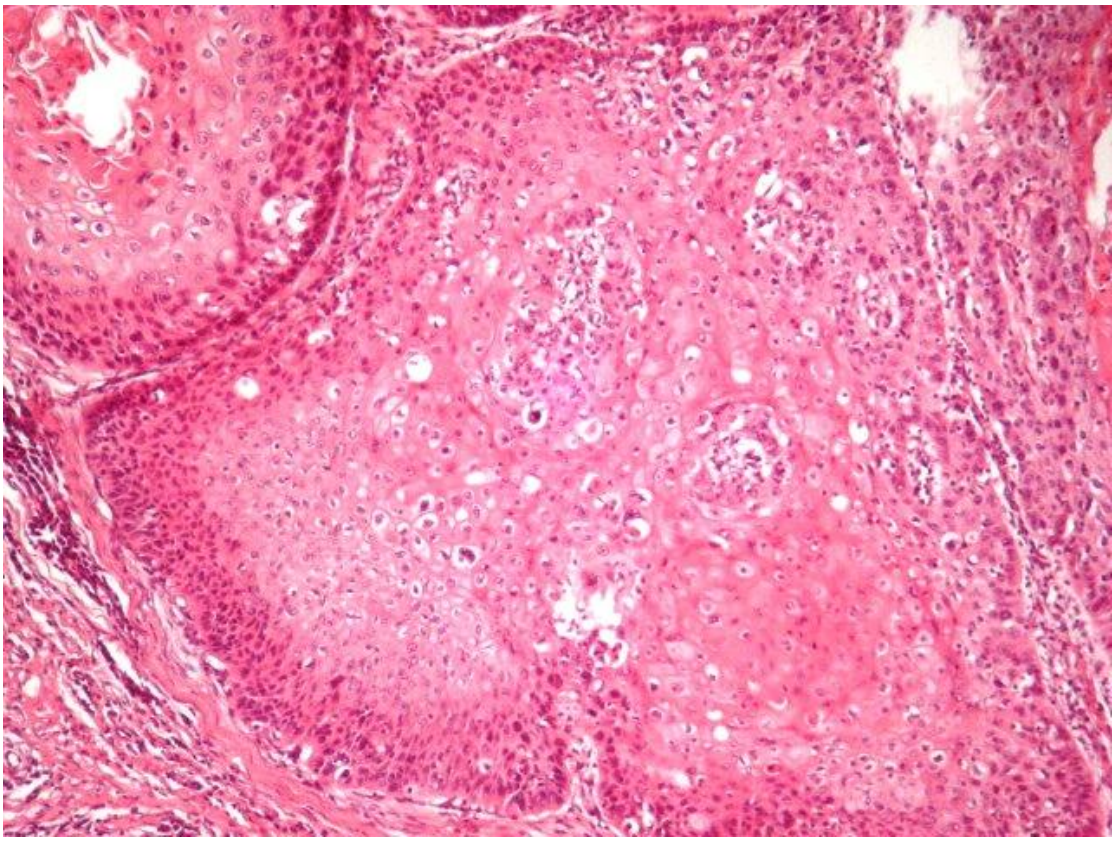
أما باقي العينات فكان الورم فيها ايجابيا" في حالتين وسلبيا" في 3 حالات ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في حالتين. أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية في 5 حالات وسلبية في حالتين.



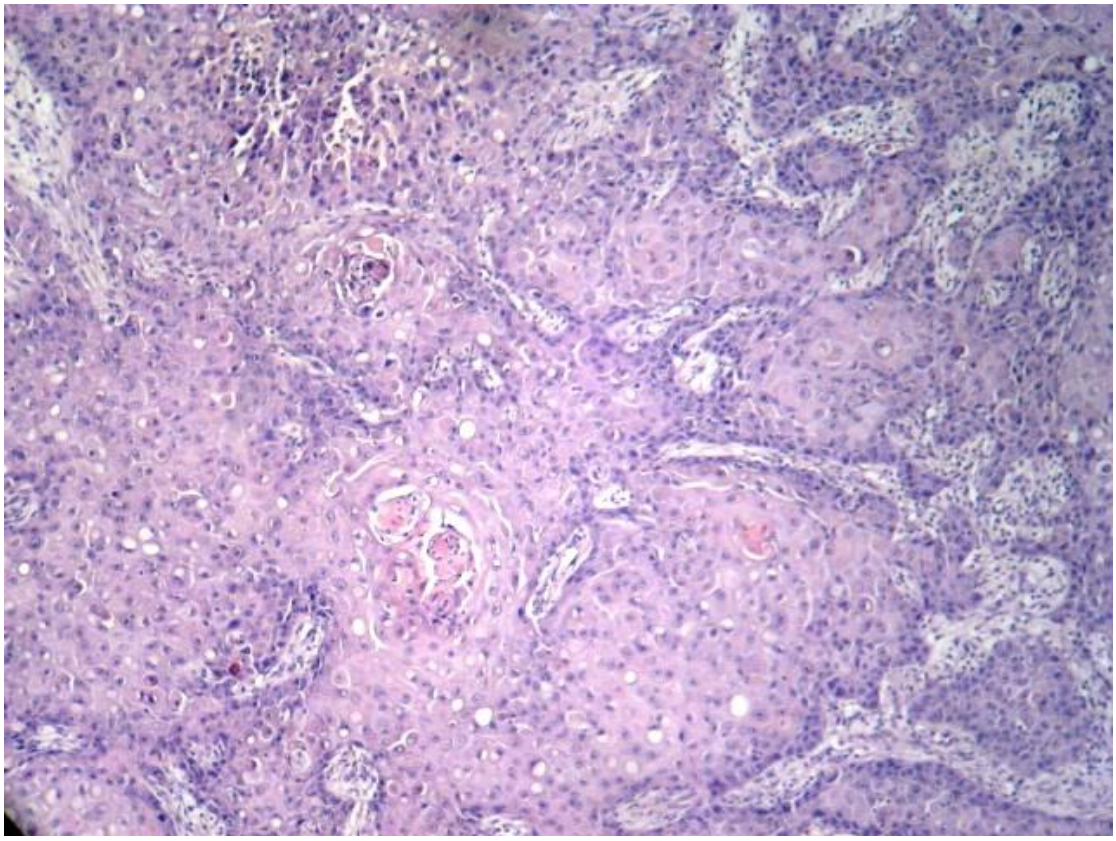
مخطط (17) يبين العلامات المجهرية للاصابة بالـ HPV في النسيج الورمي في باقي العينات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين



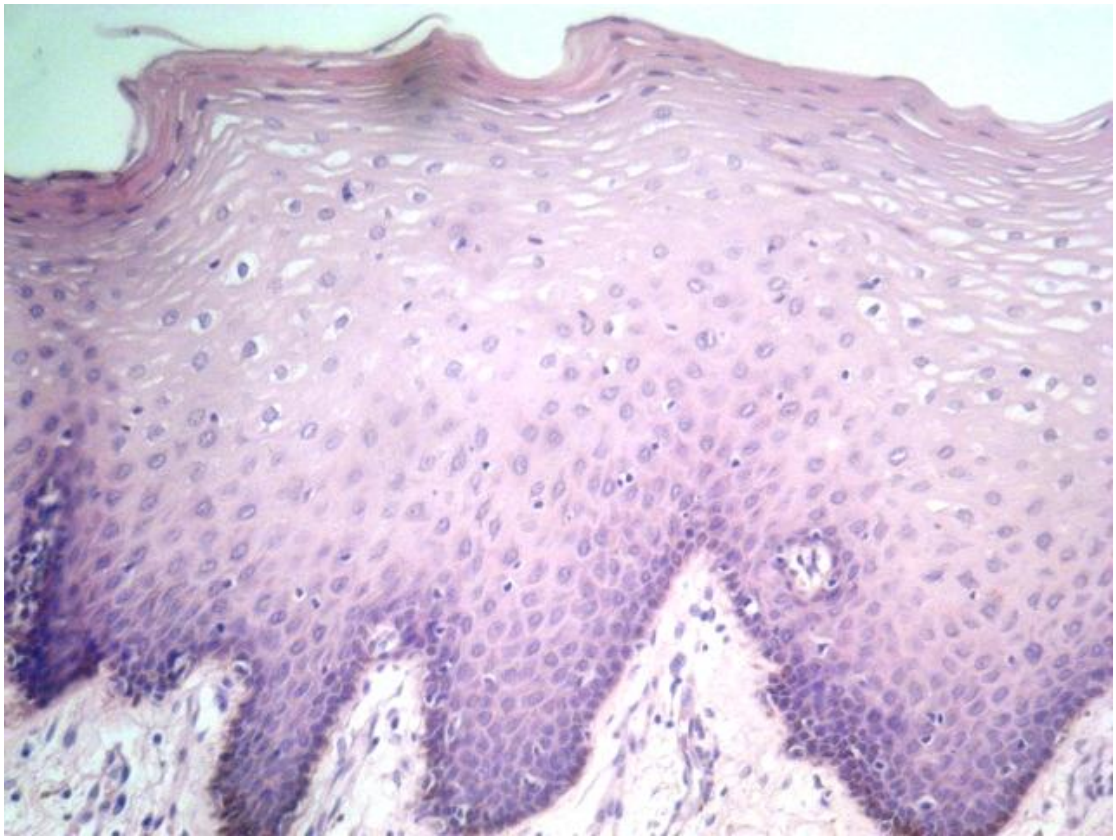
مخطط (18) يبين العلامات المجهرية للاصابة بالـ HPV في البشرة المجاورة للورم في باقي العينات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين



صورة (13): العلامات النسيجية للاصابة بالـ HPV



صورة (14): العلامات النسيجية للاصابة بالـ HPV



صورة (15): العلامات النسيجية للاصابة بالـ HPV في البشرة المجاورة للورم

8-3: علاقة العلامات المجهرية للـ HPV مع الجنس والعمر في كافة الحالات:

جدول (3) يبين علاقة العلامات المجهرية للـ HPV مع الجنس والعمر في كافة الحالات

	HPV (-)	HPV (+)	HPV (?)	العدد الاجمالي
ذكر	10	22	15	47
أنثى	2	0	1	3
أصغر من 60	5	6	6	17
أكبر من 60	7	16	10	33

8-3: علاقة العلامات المجهرية للـ HPV مع الجنس والعمر والتوضع في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

جدول (4) يبين علاقة العلامات المجهرية للـ HPV في النسيج الورمي مع العمر والجنس والتوضع في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

	HPV (-) 8	HPV (+) 18	HPV (?) 13	العدد الاجمالي 39
ذكر	7	18	13	38
أنثى	1	0	0	1
العمر<60	4	5	4	13
العمر >60	4	13	9	26
مزماري	8	17	11	36
فوق المزمار	0	1	2	3

10-3: علاقة العلامات المجهرية للـ HPV مع T واصابة العقد في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

جدول (5) يبين علاقة العلامات المجهرية للـ HPV في النسيج الورمي مع T و اصابة العقد في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

	HPV (-) 8	HPV (+) 18	HPV (?) 13	العدد الاجمالي 39
T1	0	1	1	2
T2	5	2	4	11
T3	0	1	1	2
T4a	3	14	7	24
N0	8	17	11	36
N1	0	0	1	1
N2c	0	1	1	2

11-3: علاقة العلامات المجهرية للـ HPV مع نمط الـ SCC في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

جدول (6) يبين علاقة العلامات المجهرية للـ HPV مع نمط الـ SCC في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

	HPV (-) 8	HPV (+) 18	HPV (?) 13	العدد الاجمالي 39
انحلالية	1	2	2	5
رائقة	0	3	0	3
اعتيادية	3	9	6	18
شبه القاعدية	2	0	0	2
ثؤلولية	0	4	1	5
ثؤلولية مع رائقة	0	1	0	1
انحلالية وغدانية	0	0	1	1
حبلية متفاغرة	1	0	0	1
غدانية	0	1	0	1
نخرية	1	0	1	2

12-3: مناقشة نتائج الدراسة بالهيماتوكسيلين أيوزين:

تمت دراسة جميع الحالات الملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين تم البحث عن علامات الاصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في الورم وفي البشرة المجاورة للورم.

كان الورم ايجابيا" بنسبة 44% وسلبيا" بنسبة 24% ولم نتمكن من تحديد وجود او عدو وجود علامات الاصابة في 32% من الحالات.

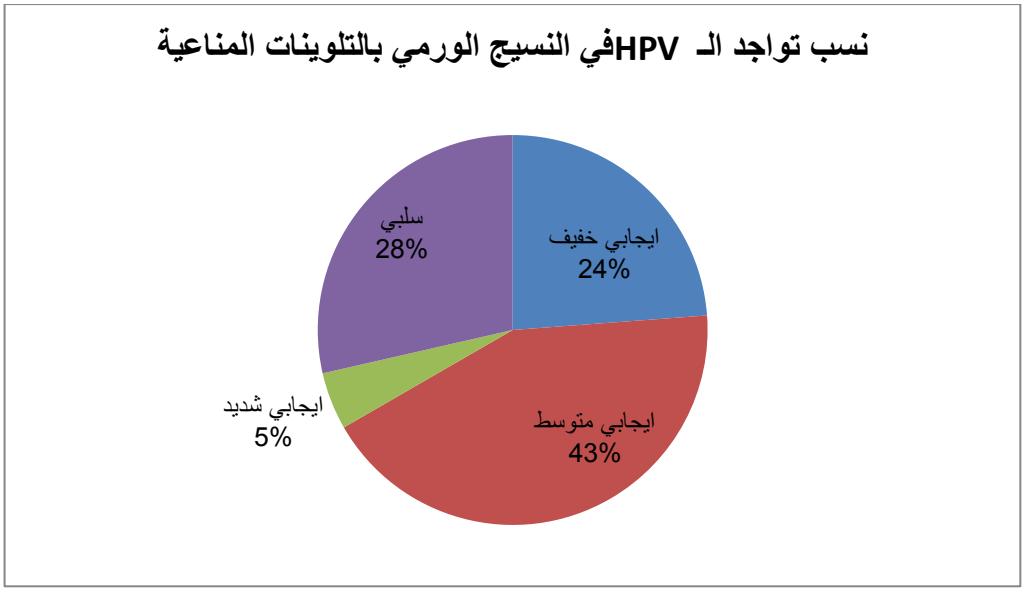
أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية بنسبة 78% وسلبية بنسبة 20% ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود علامات الاصابة في 2% من الحالات.

13-3: نتائج الدراسة المناعية:

1-12-3: نسب تواجد فيروس الورم الحليمي البشري في الحالات المدروسة:

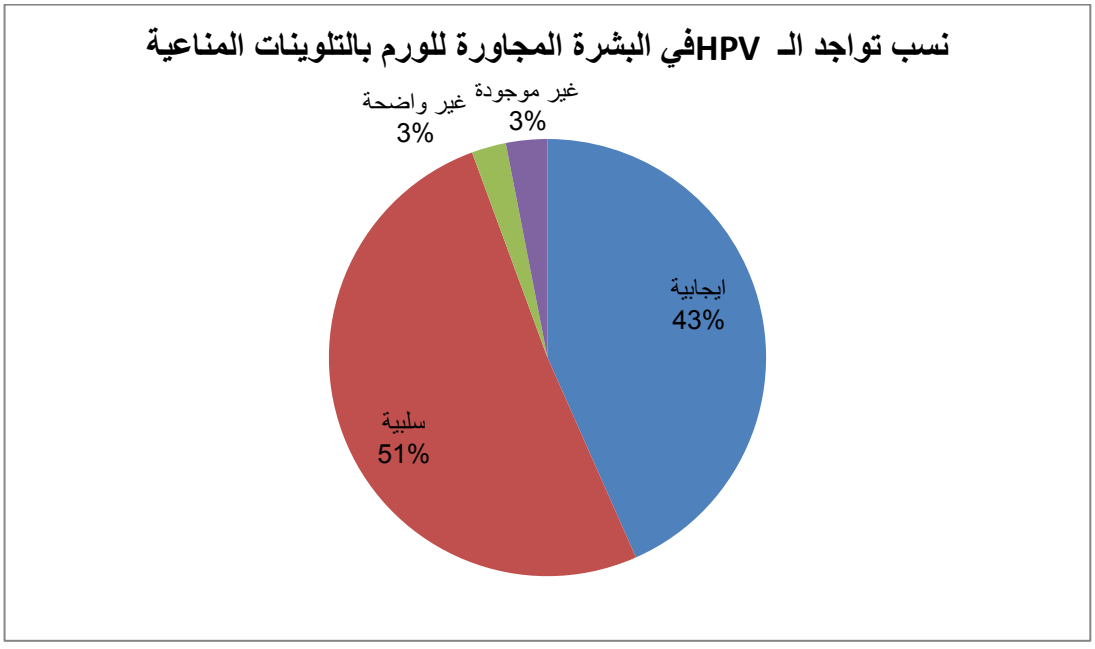
أجريت التلوينات المناعية على 42 حالة: 37 حالة حنجرة و 5 حالات جوف الفم (3 ورم لسان، 1 ورم أرضية الفم، 1 ورم باطن الخد).

كان الورم ايجابيا" في 30 حالة (ايجابي خفيف في 10 حالات، ايجابي متوسط في 18 حالة، ايجابي شديد في حالتين)، وسلبيا" في 12 حالة.



مخطط (19) يبين نسب تواجد الـ HPV في النسيج الورمي بالتلوينات المناعية

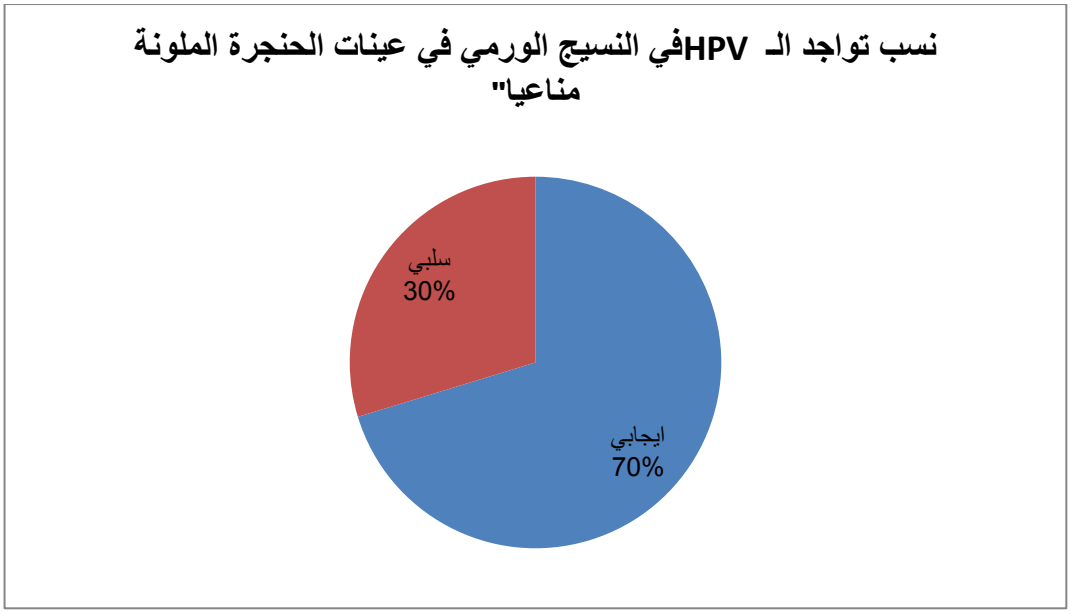
وكانت البشرة المجاورة للورم ايجابية في 17 حالة وسلبية في 20 حالة ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود الاصابة في حالة واحدة وكانت البشرة غير موجودة في 4 حالات.



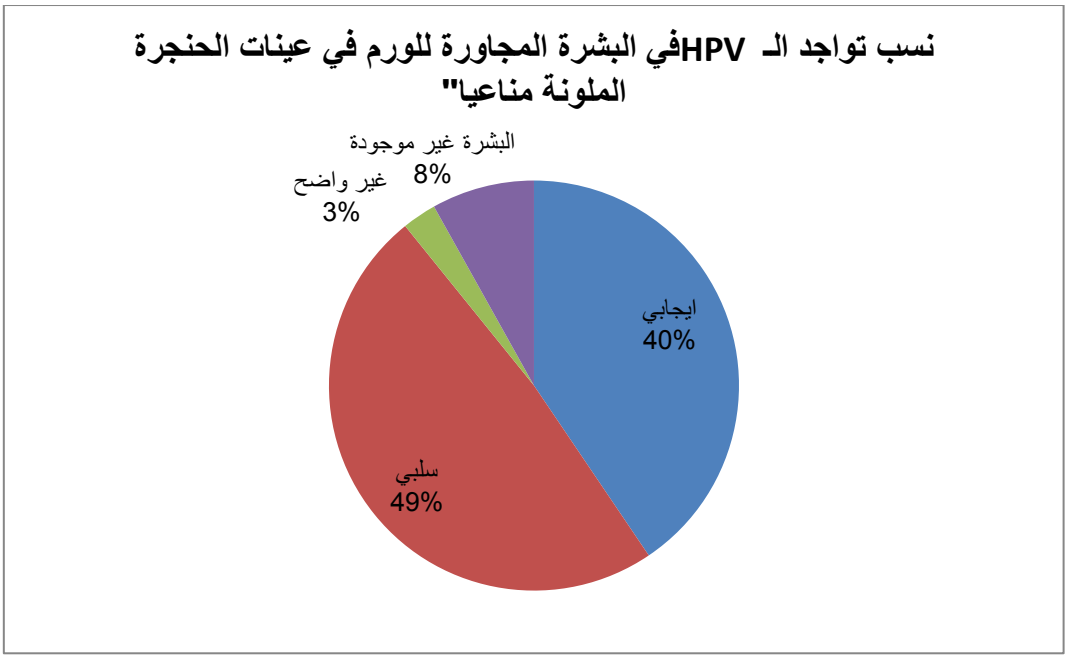
مخطط (20) يبين نسب تواجد الـ HPV في البشرة المجاورة للورم بالتلوينات المناعية

حالات الحنجرة الـ 37 الملونة مناعيا" منها 33 استئصال كامل و 4 خزعات حنجرة.

في الحالات الـ 37 كان الورم ايجابيا" في 26 حالة وسلبيا" في 11 حالة. أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية في 15 حالة وسلبية في 18 حالة ولم نتمكن من تحديد وجود أو عدم وجود اصابة في حالة واحدة وكانت البشرة غير موجودة في 3 حالات.

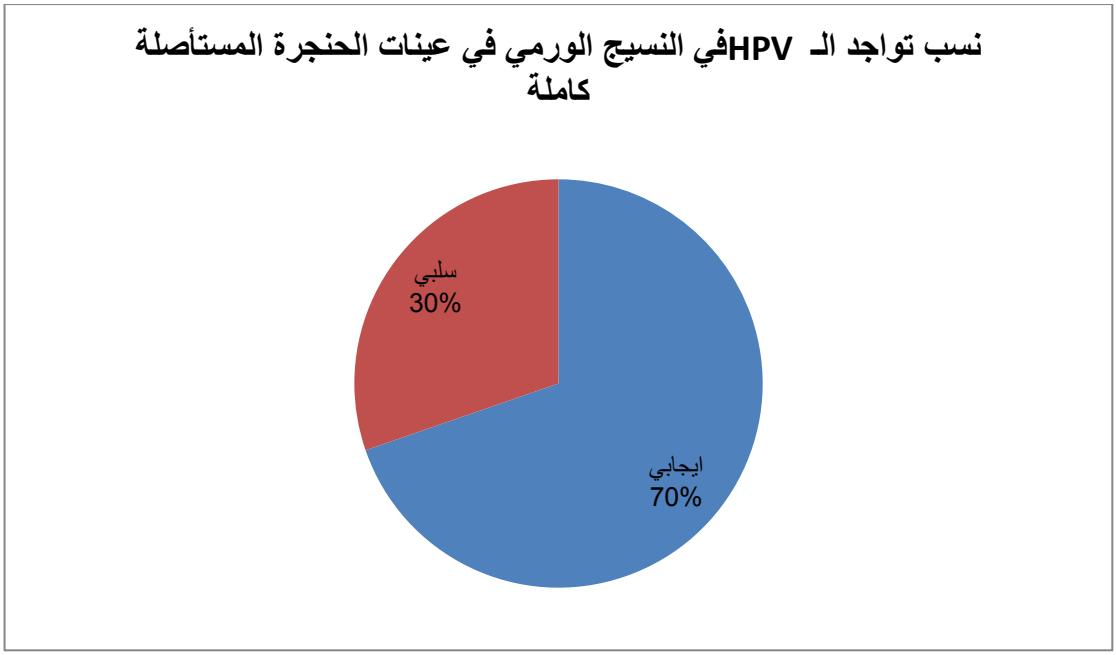


مخطط (21) يبين نسب تواجد الـ HPV في النسيج الورمي في عينات الحنجرة الملونة مناعيا"

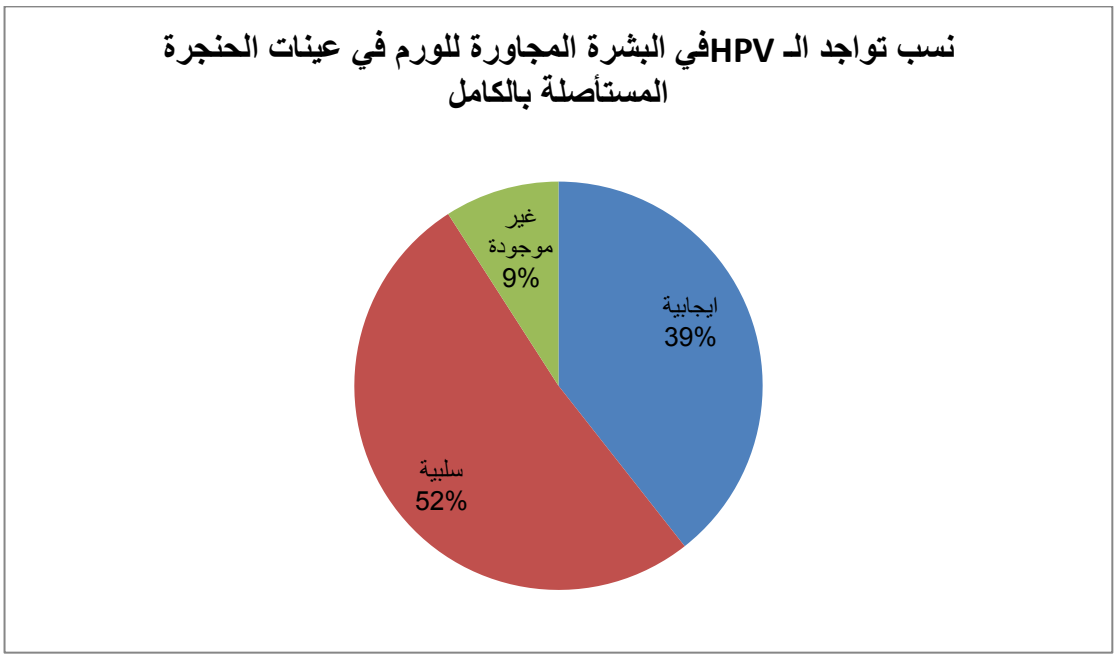


مخطط (22) يبين نسب تواجد الـ HPV في البشرة المجاورة للورم في عينات الحنجرة الملونة مناعيا"

حالات الحنجرة الـ 33 المستأصلة كاملة والمجرى عليها تلوينات مناعية كان الورم فيها ايجابيا" في 23 حالة وسلبيا" في 10 حالات، أما البشرة المجاورة للروم فكانت ايجابية في 13 حالة وسلبية في 17 حالة وكانت البشرة غير موجودة في 3 حالات.

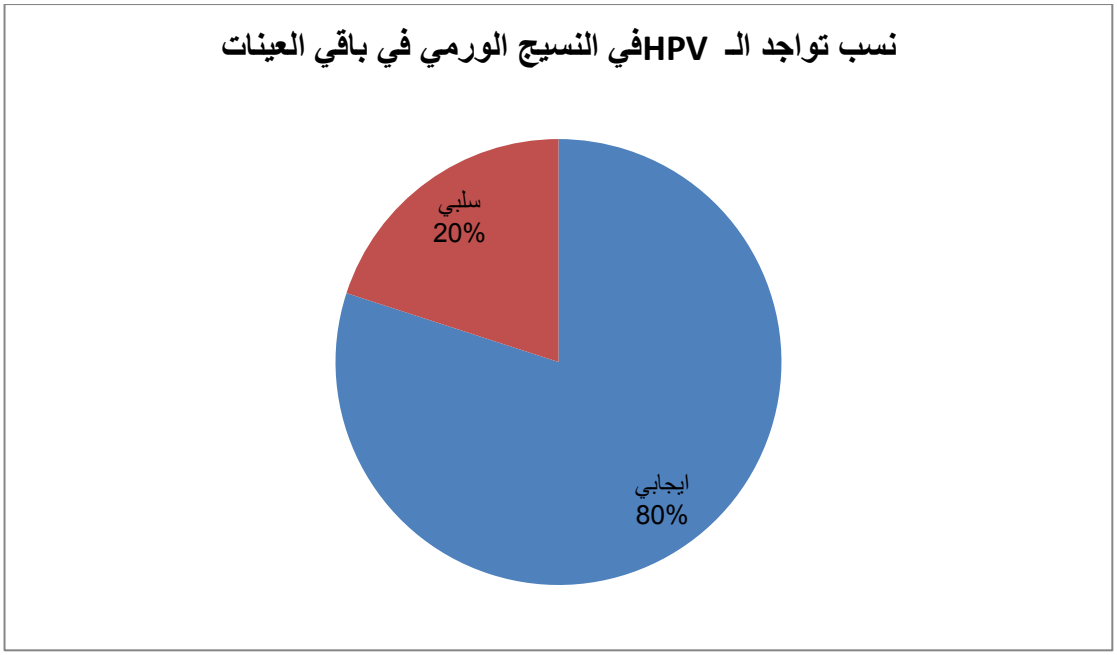


مخطط (23) يبين نسب تواجد الـ HPV في النسيج الورمي في عينات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا"

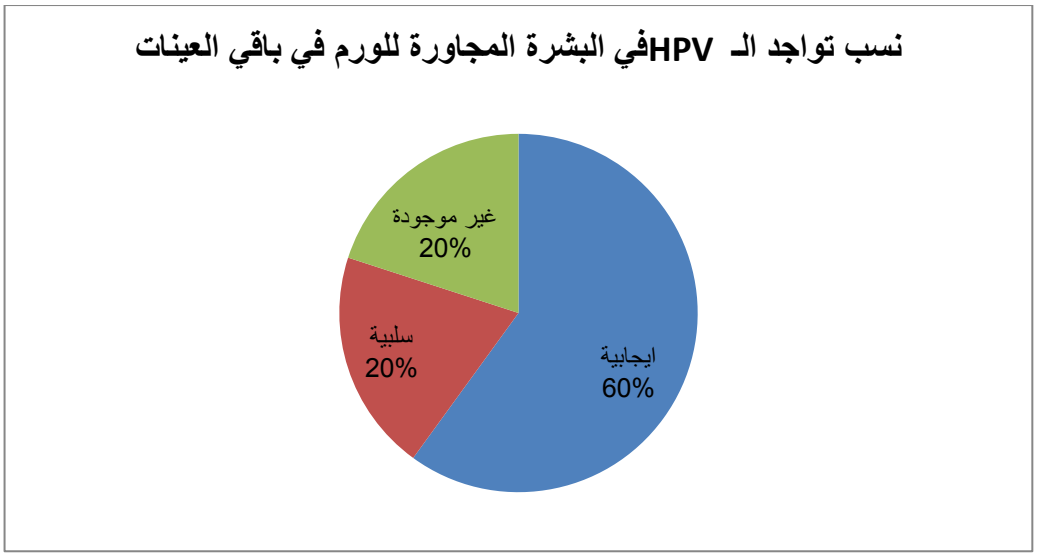


مخطط (24) يبين نسب تواجد الـ HPV في البشرة المجاورة للورم في عينات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا"

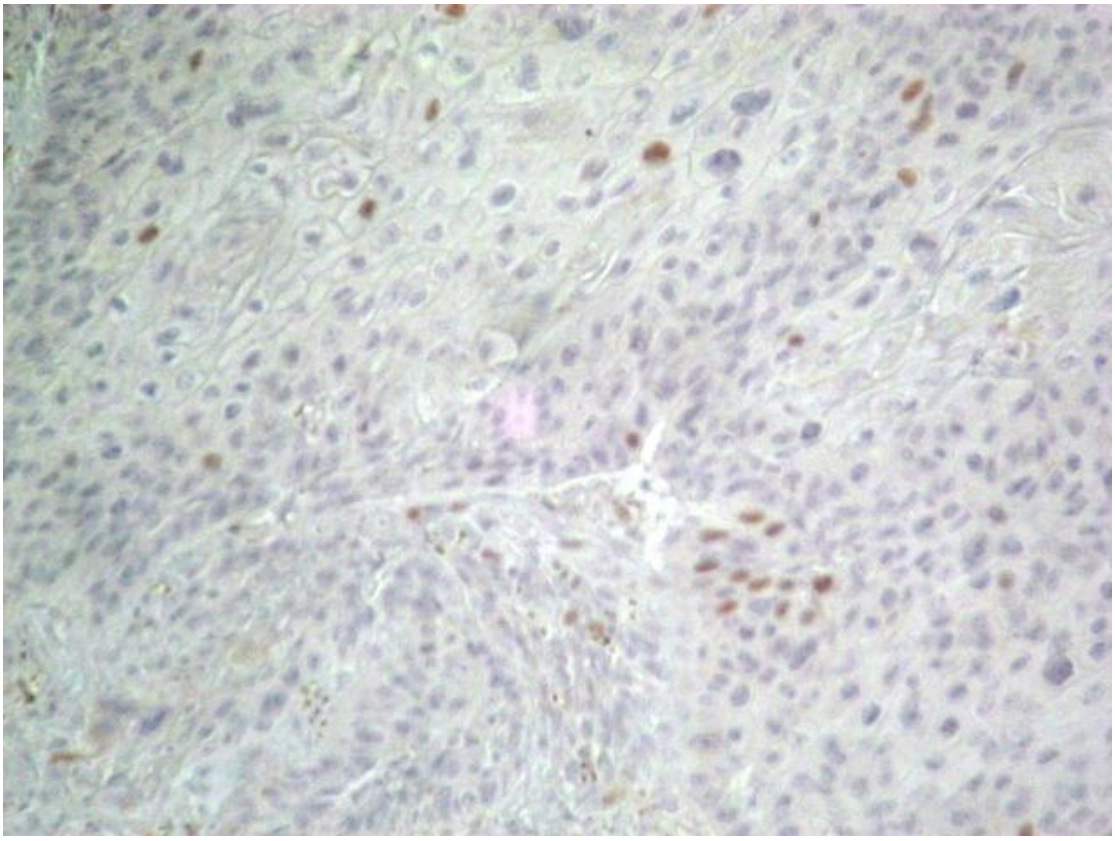
أما باقي العينات فكان الورم فيها ايجابيا" في 4 حالات وسلبيا" في حالة واحدة، أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية في 3 حالات و سلبية في حالة واحدة وكانت البشرة غير موجودة في حالة واحدة.



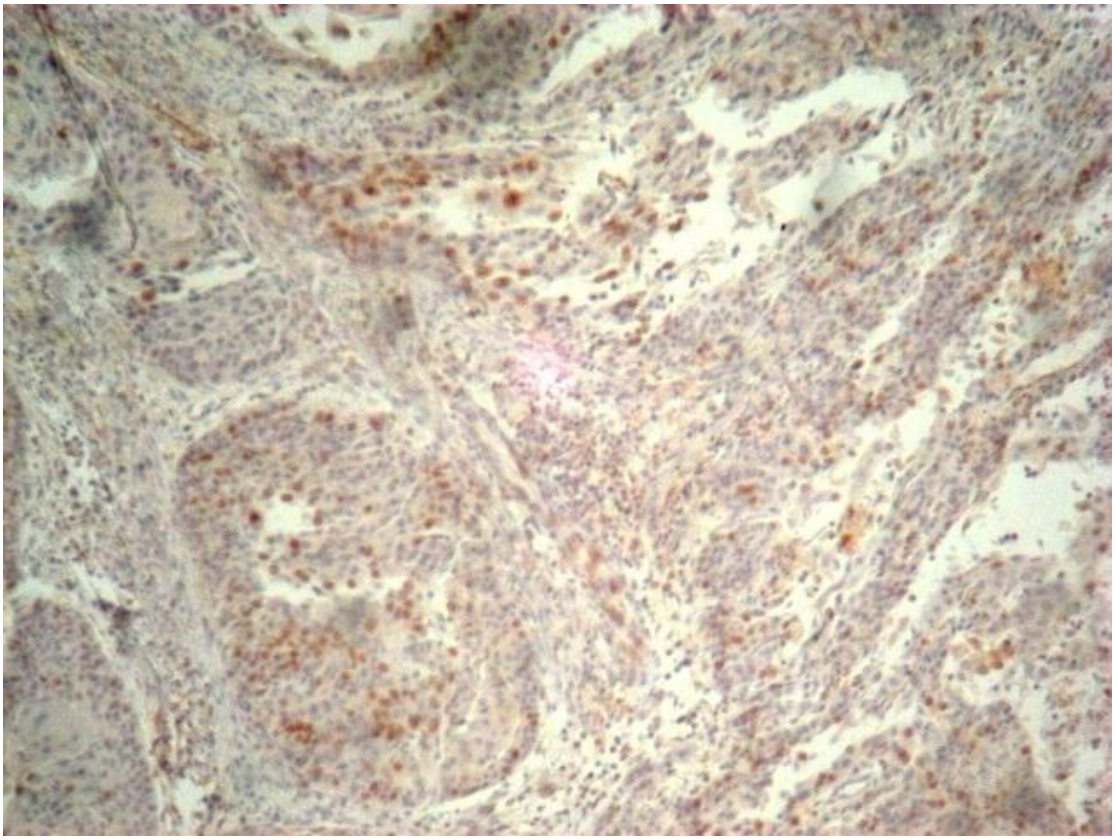
مخطط (25) يبين نسب تواجد الـ HPV في النسيج الورمي في باقي العينات الملونة مناعيا"



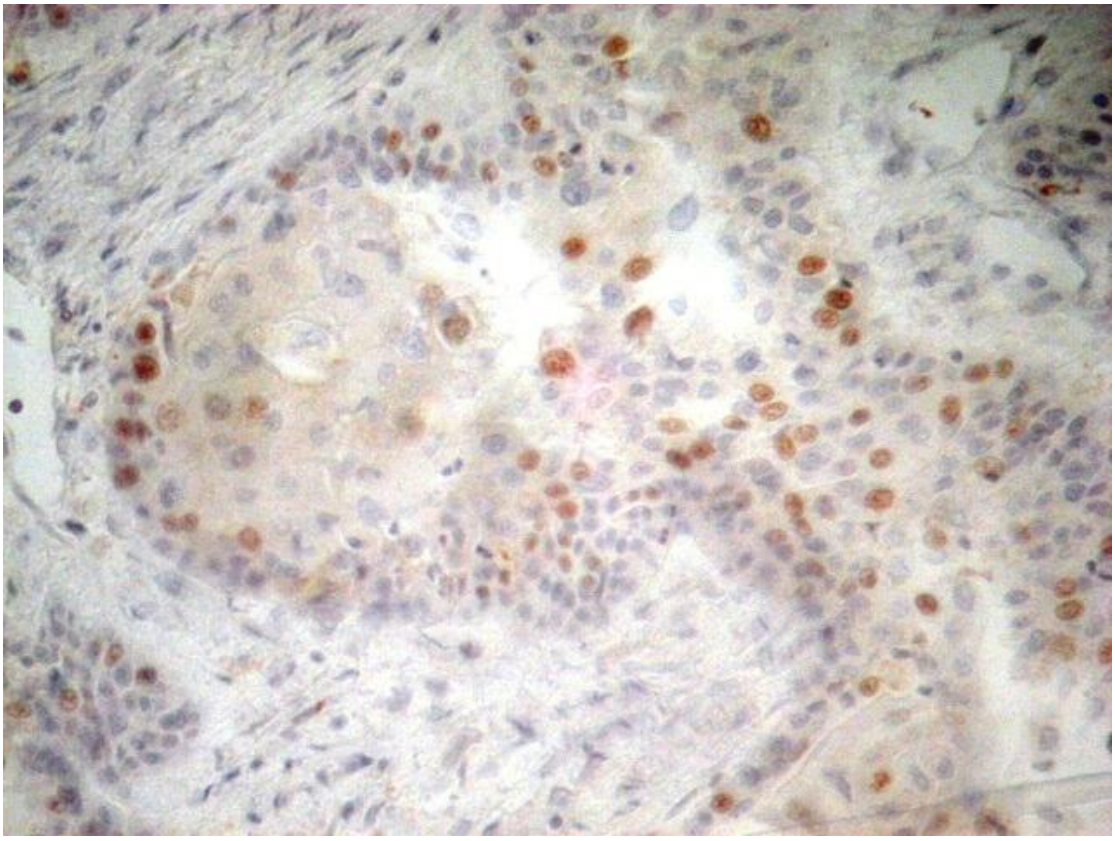
مخطط (26) يبين نسب تواجد الـ HPV في البشرة المجاورة للورم في باقي العينات الملونة مناعيا"



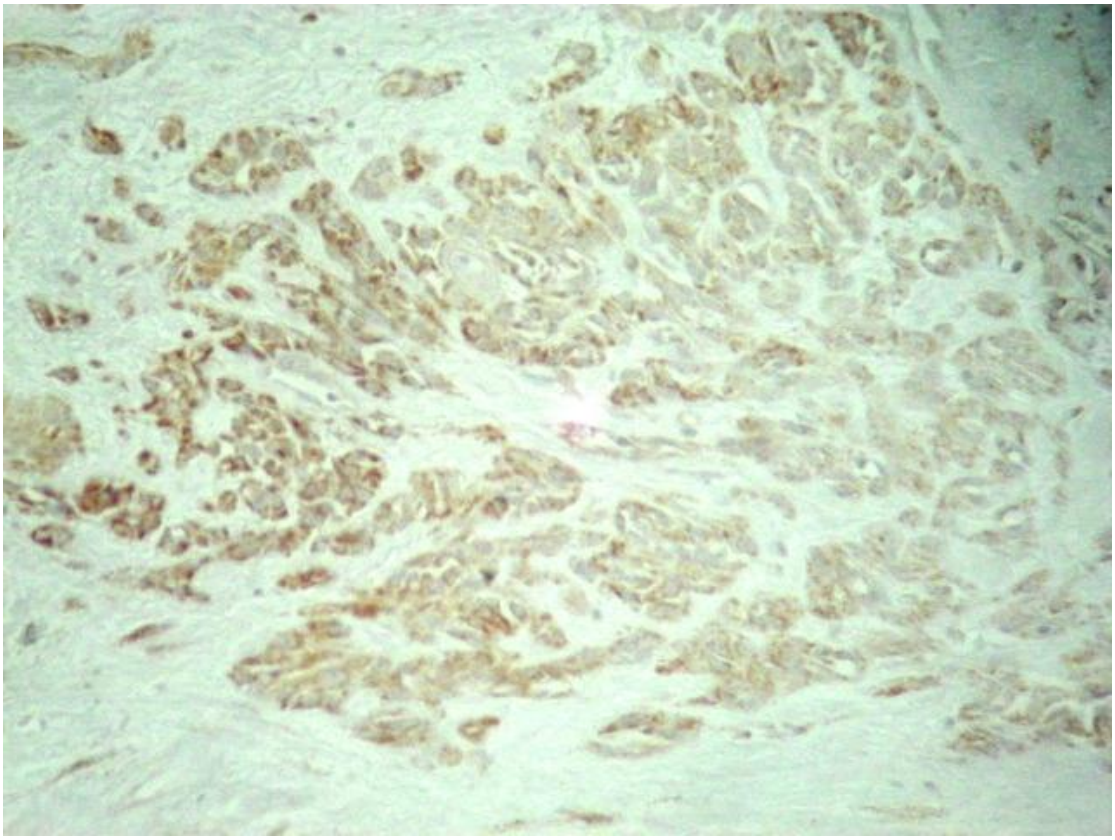
صورة (16): ايجابية الـ HPV في سرطانة حرشفية رائقة



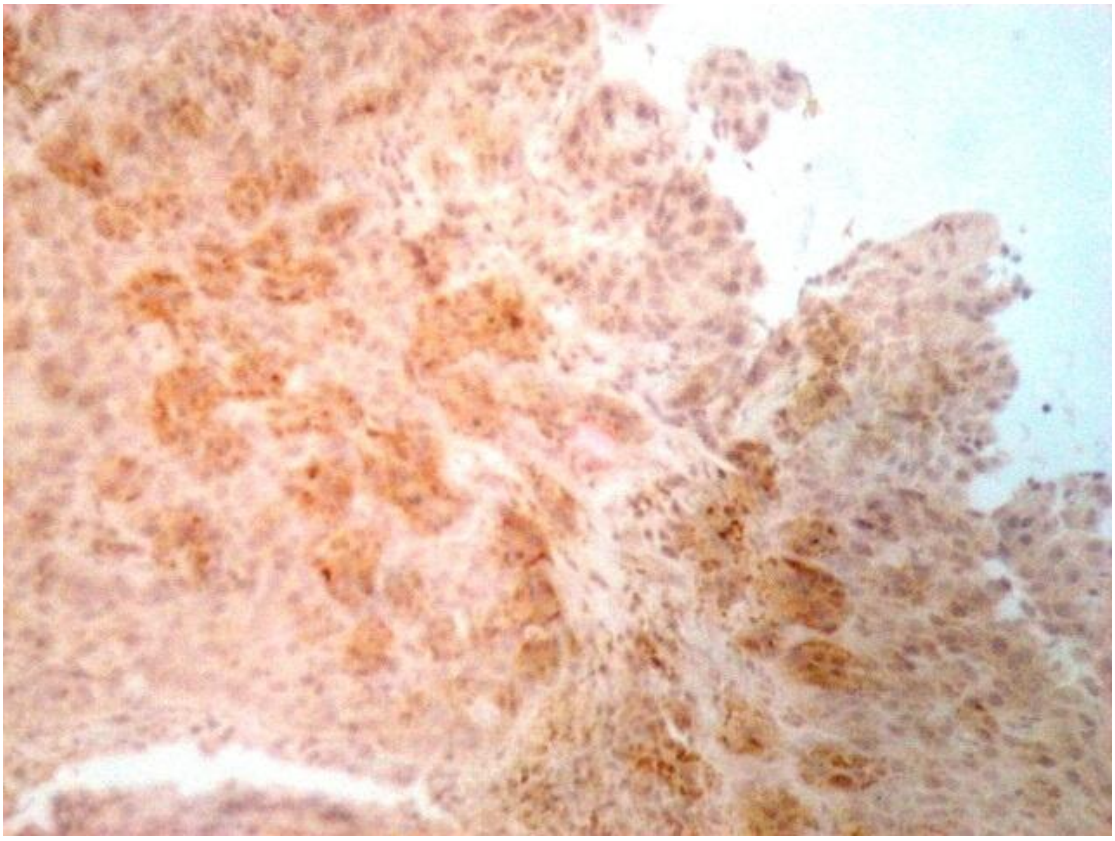
صورة (17): ايجابية الـ HPV في سرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك



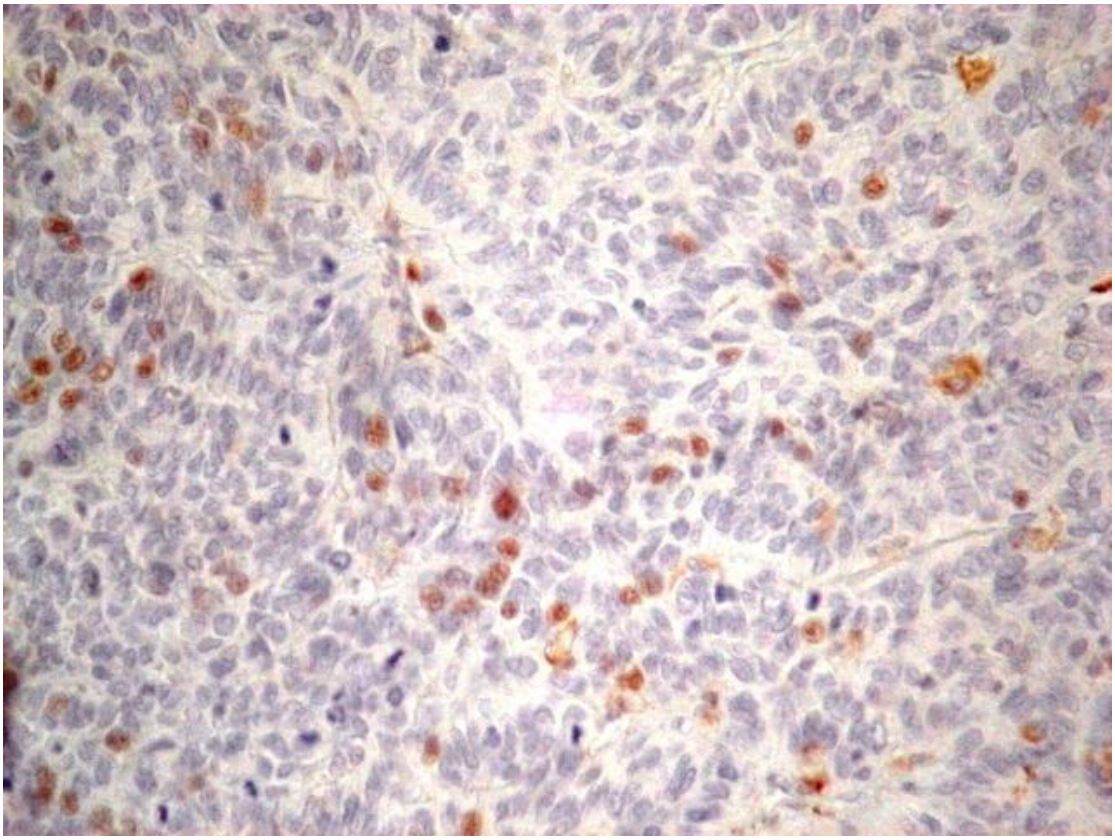
صورة (17): ايجابية الـ HPV في سرطانة حرشفية الخلايا منحلة الأشواك



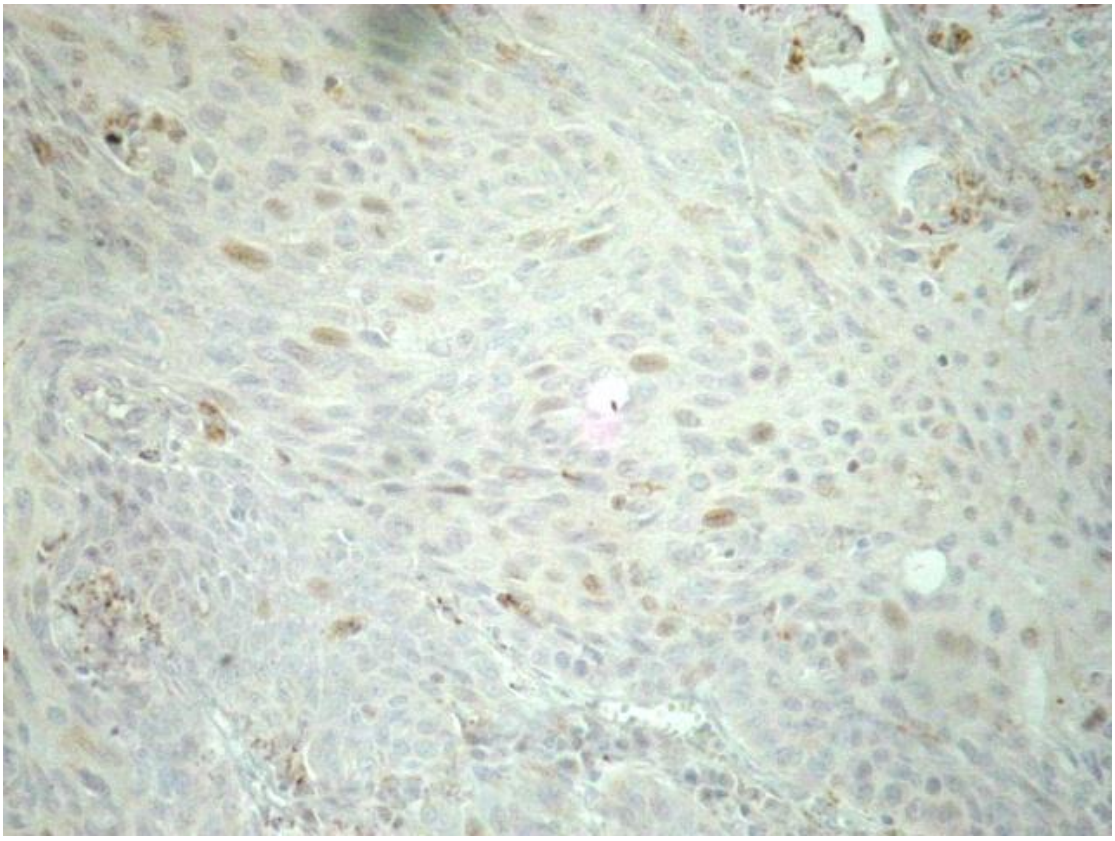
صورة (18): ايجابية الـ HPV في سرطانة غدانية



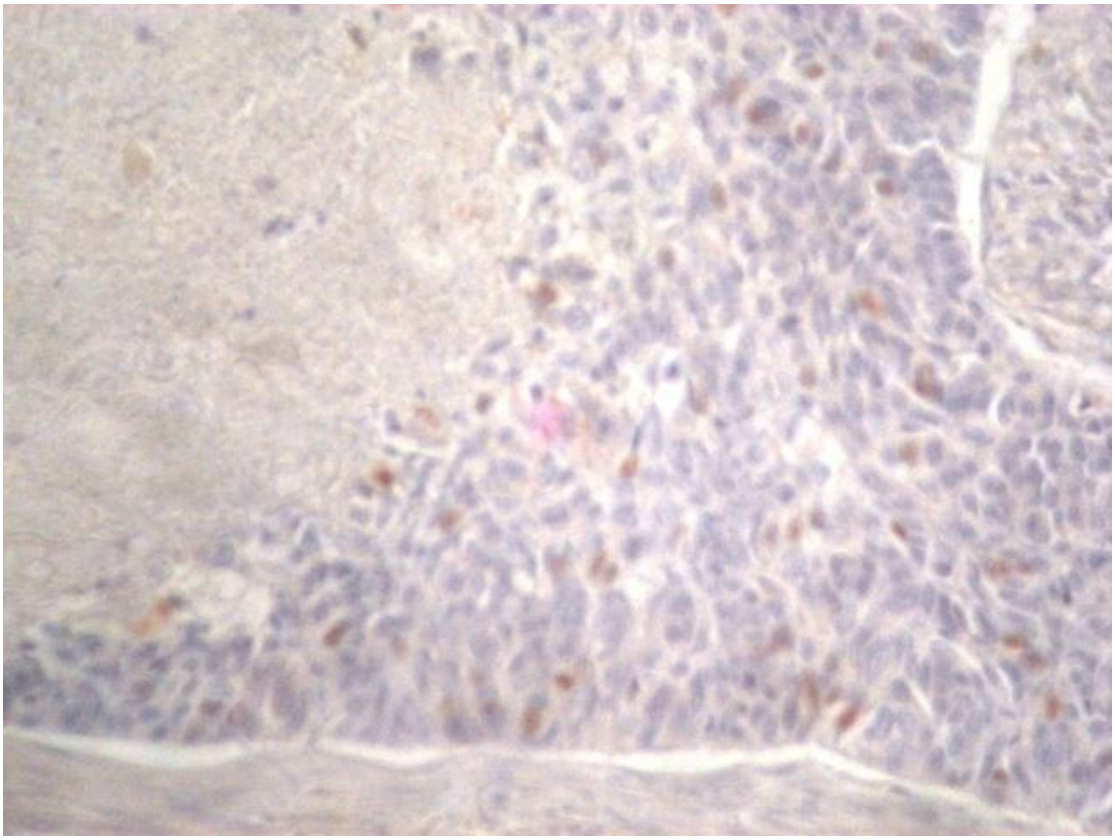
صورة (19): ايجابية الـ HPV في سرطانة ثؤلولية



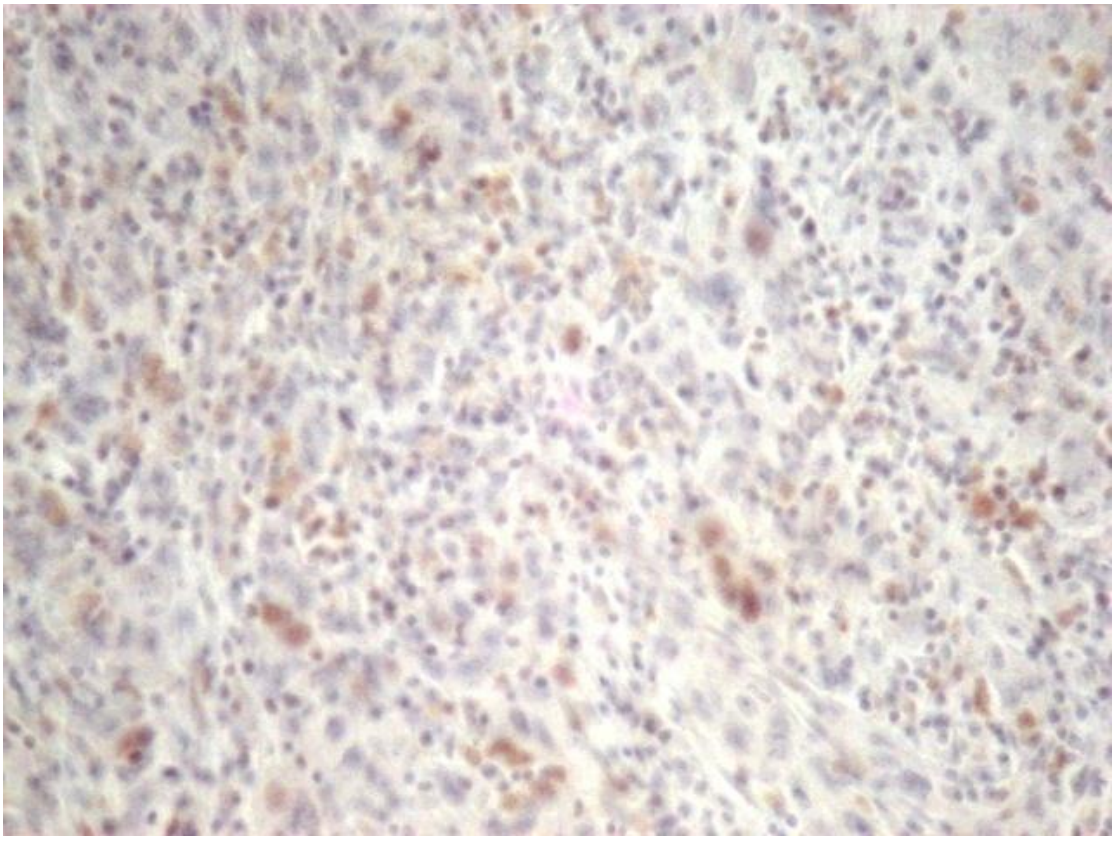
صورة (20): ايجابية الـ HPVفي سرطانة حرشفية الخلايا شبه قاعدية



صورة (21): ايجابية الـ HPV في سرطانة حرشفية الخلايا اعتيادية



صورة (22): ايجابية الـ HPV في سرطانة حرشفية الخلايا نخرية



صورة (23): ايجابية الـ HPV في سرطانة حبلية متفاغرة

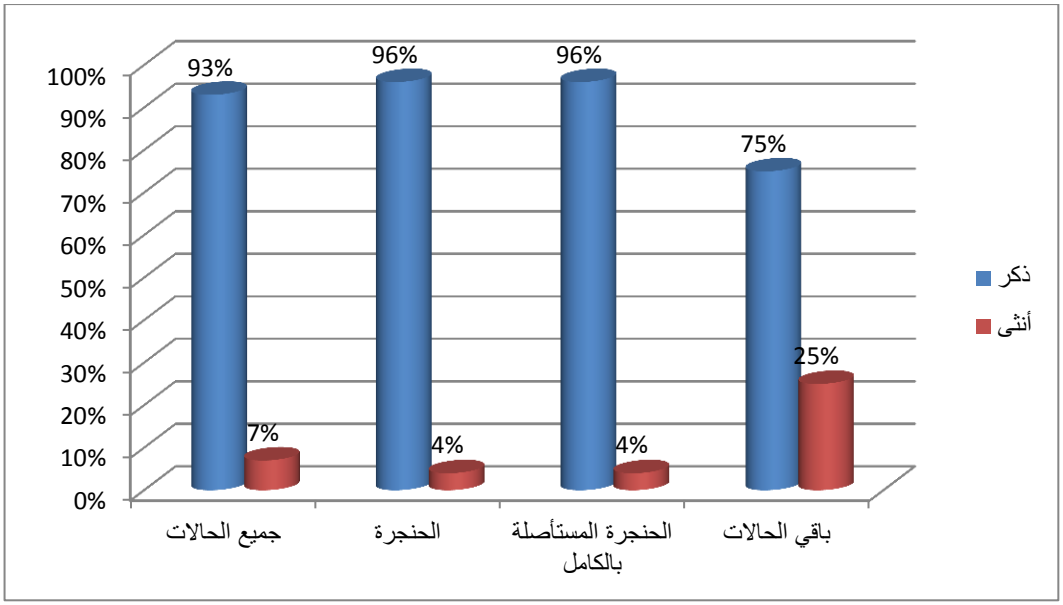
3-12-2: علاقة ايجابية الـ HPV بالجنس والعمر:

الحالات الـ 42 الملونة مناعيا" كان منها 30 حالة ايجابية الـ HPV وهذه الحالات الايجابية كان منها 28 حالة لذكور وحالتين لاناث.

حالات الحنجرة الـ 37 الملونة مناعيا" كان منها 26 حالة ايجابية الـ HPV وهذه الحالات الايجابية كان منها 25 حالة لذكور وحالة واحدة لانثى.

حالات الحنجرة الـ 33 المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا" كان منها 23 حالة ايجابية وهذه الحالات الايجابية منها 22 حالة لذكور وحالة واحدة لأنثى.

أما باقي الحالات الـ 5 الملونة مناعيا" كان منها 4 حالات ايجابية وهذه الحالات الايجابية كان منها 3 حالات لذكور وحالة واحدة لأنثى.

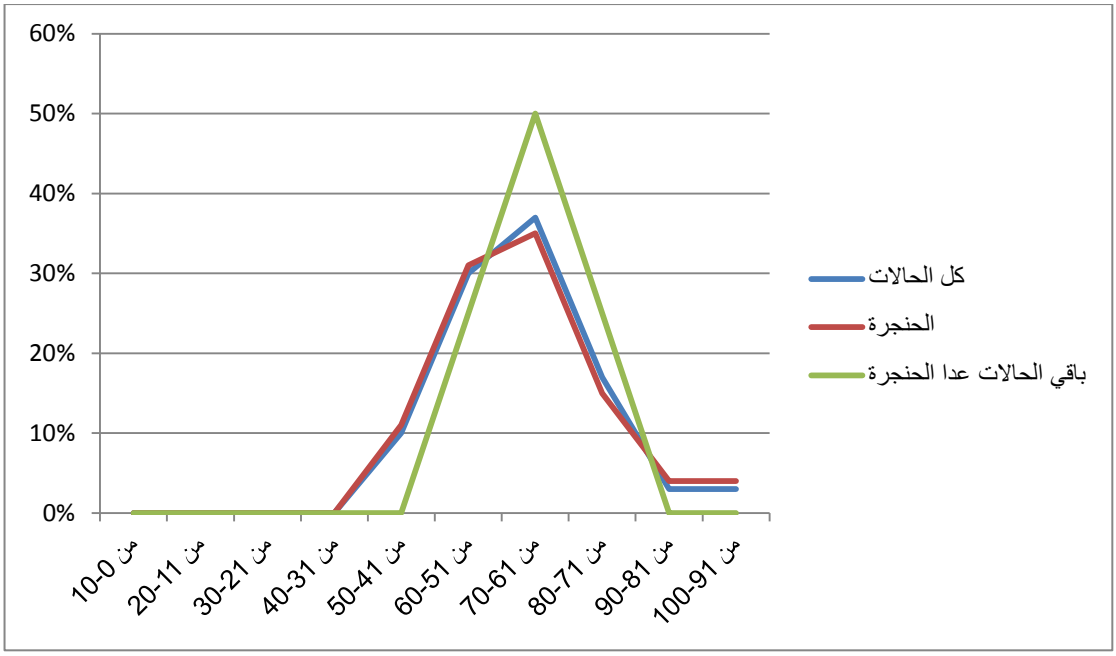


مخطط (27) يبين التوزع حسب الجنس في الحالات ايجابية الـ HPV

أما التوزع العمري فكان على النحو التالي:

جدول (7) يبين التوزع العمري للحالات ايجابية الـ HPV

	كل الحالات	الحنجرة	باقي الحالات عد الحنجرة
من 0-10	0	0	0
من 11-20	0	0	0
من 21-30	0	0	0
من 31-40	0	0	0
من 41-50	3	3	0
من 51-60	9	8	1
من 61-70	**11**	**9**	**2**
من 71-80	5	4	1
من 81-90	1	1	0
من 91-100	1	1	0
العدد الاجمالي	30	26	4

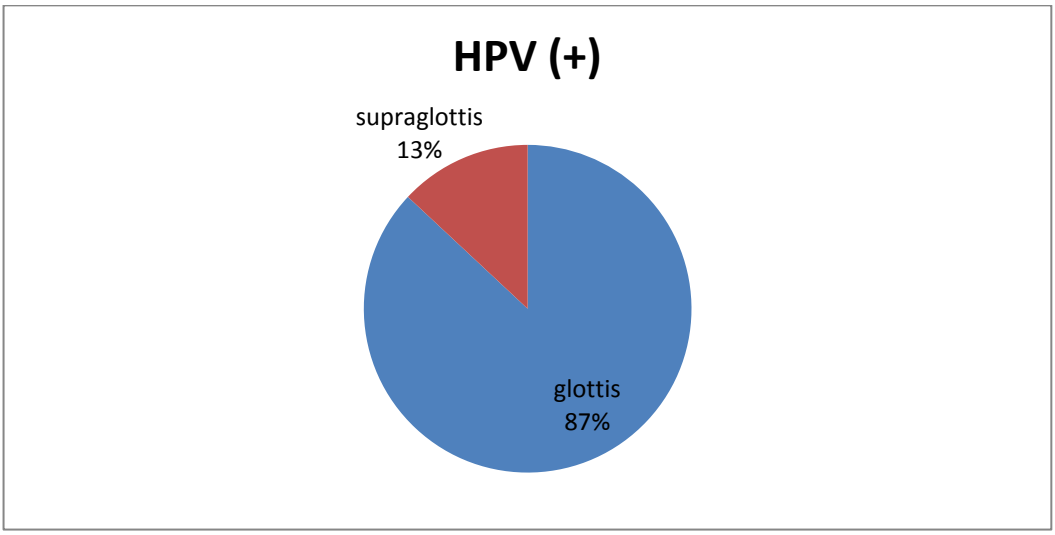


مخطط (28) يبين توزع الحالات ايجابية الـ HPV حسب العمر

3-12-3: علاقة ايجابية الـ HPV بالموضع:

جدول (8) يبين التوضع في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا"

	HPV (+)	HPV (-)	العدد الاجمالي
مزماري	20	10	30
فوق المزمار	3	0	3

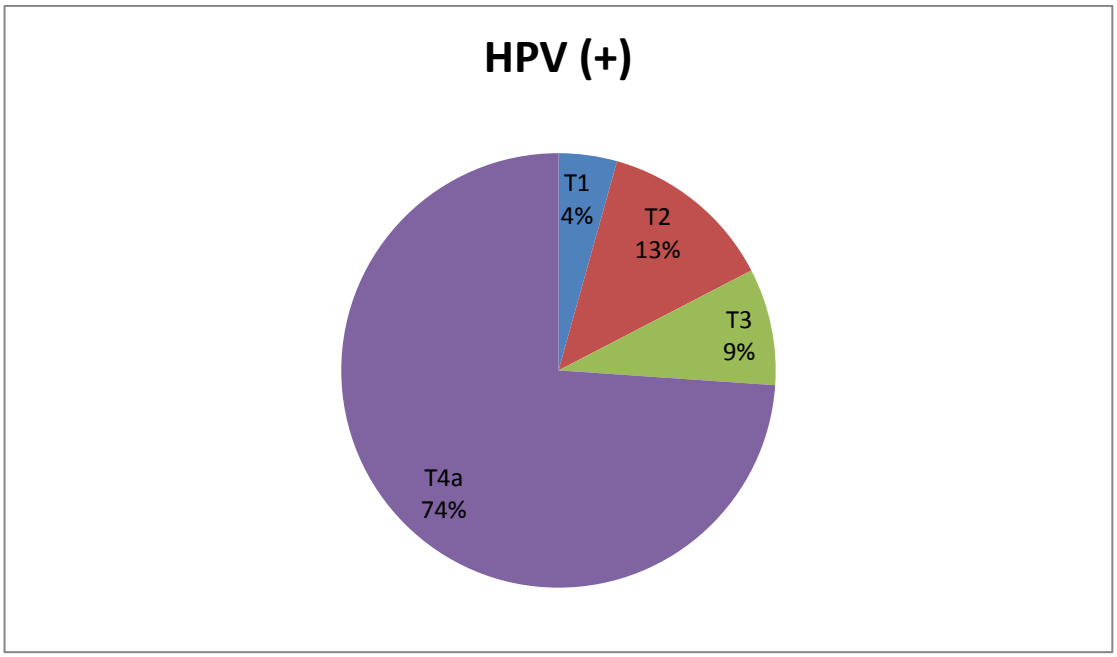


مخطط (29) يبين التوضع في حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا" ايجابية الـ HPV

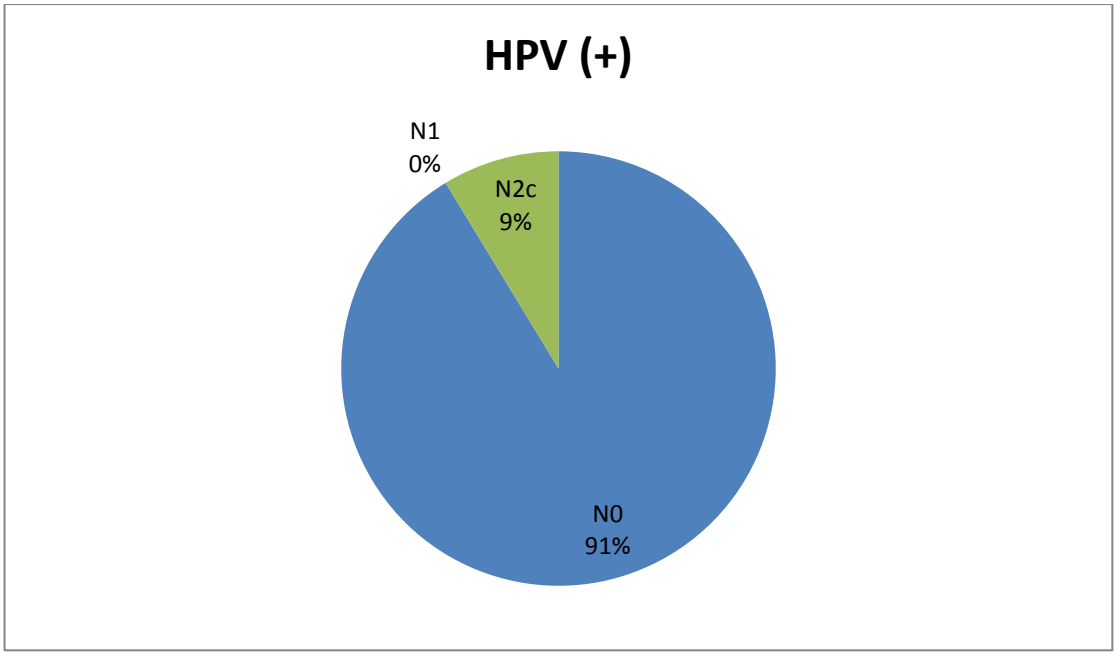
4-12-3: علاقة ايجابية الـ HPV بـ T وباصابة العقد:

جدول (9) يبين علاقة ايجابية الـ HPV بـ T و باصابة العقد في حالات الحنجرة المستاصلة بالكامل والملونة مناعيا"

	HPV (+) 23	HPV (-) 10	العدد الاجمالي
T1	1	0	1
T2	3	5	8
T3	2	0	2
T4a	17	5	22
NO	21	9	30
N1	0	1	1
N2C	2	0	2



مخطط (30) يبين توزع حالات الحنجرة ايجابية الـ HPV المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا" حسب T

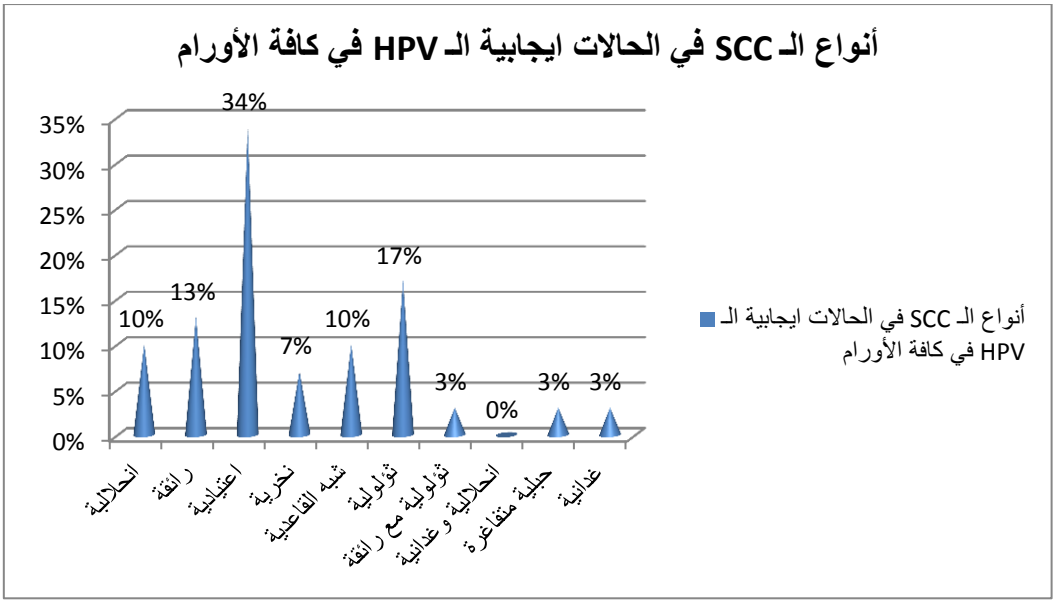


مخطط (31) يبين توزع حالات الحنجرة ايجابية الـ HPV المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا" حسب اصابة العقد

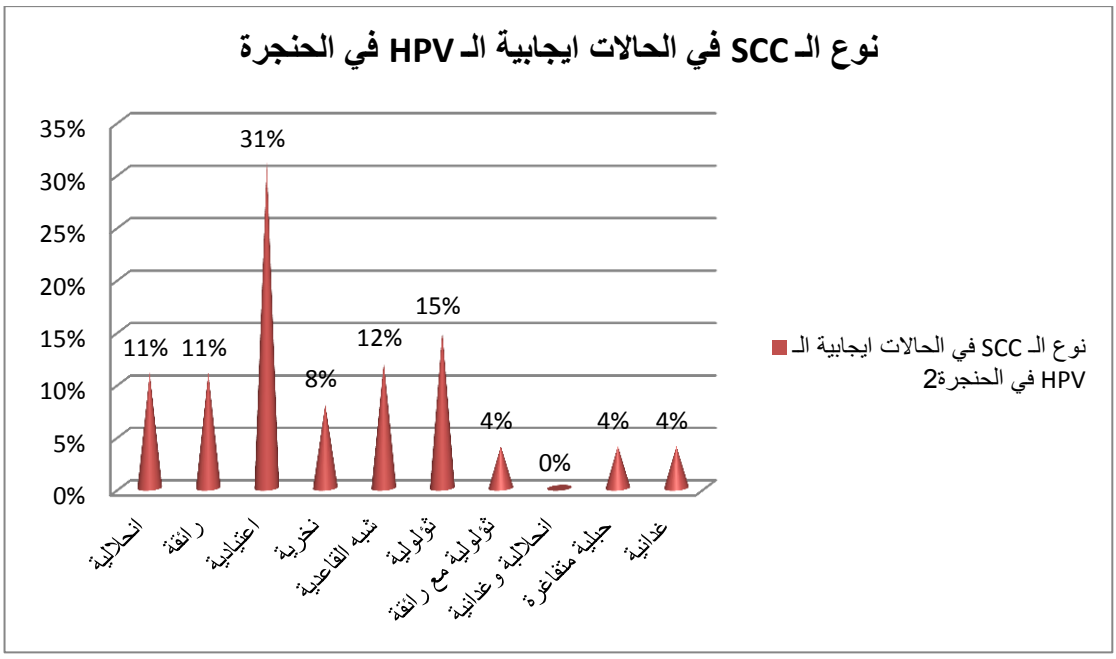
3-12-5: علاقة ايجابية الـ HPV بنوع الـ SCC و التوضع:

جدول (10) يبين علاقة ايجابية الـ HPV بنوع الـ SCC

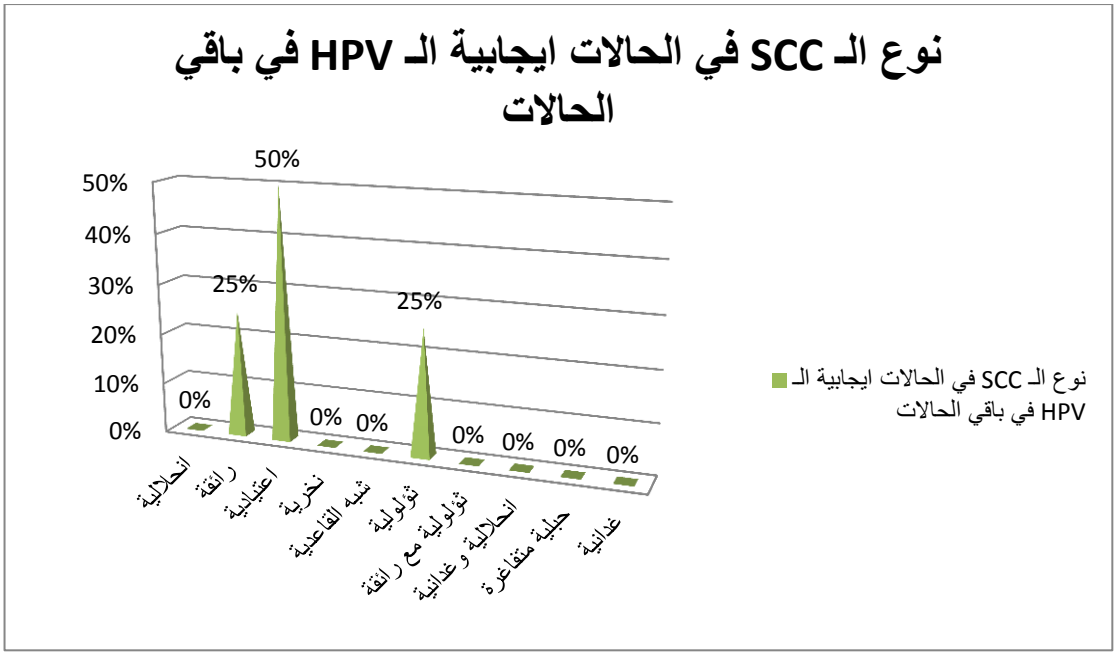
نوع الـ SCC	باقي الحالات 4	الحنجرة 26	كل الحالات 30
انحلالية	0	3	3
رائقة	1	3	4
اعتيادية	2	8	10
نخرية	0	2	2
شبه القاعدية	0	3	3
ثؤلولية	1	4	5
ثؤلولية مع رائقة	0	1	1
انحلالية وغدانية	0	0	0
حبلية متفاغرة	0	1	1
غدانية	0	1	1



مخطط (32) يبين نوع الـ SCC في الحالات ايجابية الـ HPV في كافة الأورام الملونة مناعيا"



مخطط (33) يبين نوع الـ SCC في الحالات ايجابية الـ HPV في الحنجرة الملونة مناعيا"

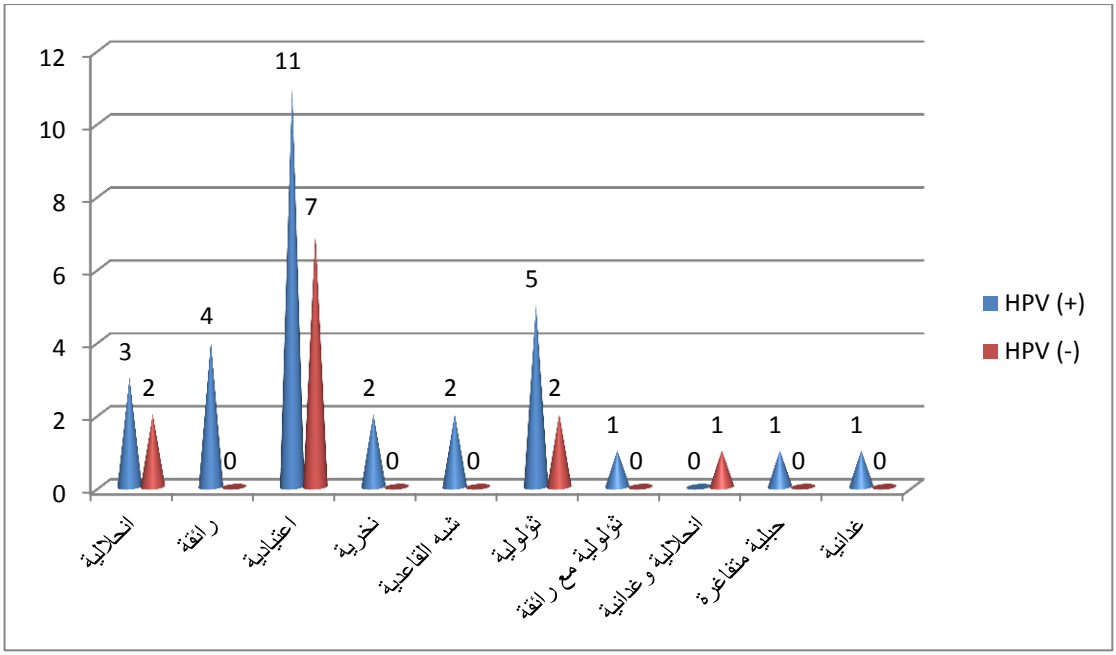


مخطط (34) يبين نوع الـ SCC في الحالات ايجابية الـ HPV في باقي الحالات الملونة مناعيا"

6-12-3: نسب الايجابية في كل نوع من أنواع الـ SCC:

جدول (11) يبين نسب الايجابية في كل نوع من الـ SCC في الحالات الملونة مناعيا"

نوع الـ SCC	HPV (+) 30	HPV (-) 12	العدد الاجمالي 42	النسبة المئوية للايجابية
انحلالية	3	2	5	%60
رائقة	4	0	4	%100
اعتيادية	11	7	18	%62
نخرية	2	0	2	%100
شبه القاعدية	2	0	2	%100
ثؤلولية	5	2	7	%71
ثؤلولية مع رائقة	1	0	1	%100
انحلالية وغدانية	0	1	1	%0
حبلية متفاغرة	1	0	1	%100
غدانية	1	0	1	%100



مخطط (35) يبين نسب الايجابية في الأنواع المختلفة من الـ SCC

13-3: مناقشة نتائج الدراسة المناعية:

أجريت التلوينات المناعية على 42 حالة منها 37 حنجرة و 5 حالات لأورام الجوف الفموي.

عند دراسة كافة الحالات كان الورم ايجابيا" بنسبة 72% والبشرة المجاورة للورم كانت ايجابية بنسبة 43%.

في حالات الحنجرة كان الورم ايجابيا" بنسبة 70% والبشرة المجاورة للورم ايجابية بنسبة 40%.

وفي باقي الحالات عدا الحنجرة كان الورم ايجابيا" بنسبة 80% والبشرة المجاورة للورم ايجابية بنسبة 60%.

معظم الحالات الايجابية كانت عند الذكور بنسبة 93%، وكانت أكثر شيوعا" في الفئة العمرية من 61-70 سنة بنسب 37%

بدراسة حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل توضعت الحالات الايجابية في منطقة المزمار بنسبة 87% ومعظمها كانت T4a بنسبة 74% و N0 بنسبة 91%.

الحالات الايجابية كانت النسبة الأعلى فيها اعتيادية بنسبة 34% تليها الثؤلولية بنسبة 17% ثم الرائقة بنسبة 13%.

عند دراسة نسب تواجد الـ HPV في كل نوع من الـ SCC كانت الرائقة ايجابية بنسبة 100% تليها الثؤلولية بنسبة 71% ثم الاعتيادية بنسبة 62% ثم الانحلالية بنسبة 60%، النخرية كانت حالتين فقط وكانتا ايجابيتين والحبلية المتفاغرة و الغدانية حالة واحدة لكل منهما وكانت ايجابية

أيضا"، مما يدل على أن فيروس الورم الحليمي البشري HPV يمكن مشاهدته في أغلب أنماط الـ SCC في دراستنا.

4. دراسة المقارنة:

في دراسة بعنوان: Association Between Human Papillomavirus Infection and Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

لـ Kamal Morshed نشرت في Journal of Medical Virology 82:1017–1023 (2010) (312)

تم الحصول على العينات النسيجية لـ 130 مريض بالسرطانة حرشفية الخلايا الحنجرية. كان منهم 112 ذكر و 18 أنثى. تتراوح أعمارهم بين (32 و 78) عاما", المتوسط 58.6 عاما". تم تقسيم الأورام الى جيدة التمايز ومتوسطة التمايز وقليلة التمايز.

لونت الـ 130 عينة بالتلوينات المناعية للكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري و 93 عينة تم الكشف عن الفيروس فيها بالـ PCR وكانت النتائج كالتالي:

جدول (12) يبين نتائج دراسة kamal بالتلوينات المناعية

	النسبة المئوية %72.3	HPV (-) 94	النسبة المئوية %27.2	HPV (+) 36	العدد الاجمالي 130
ذكر	%86	81	**%86**	**31**	112
أنثى	%14	13	%14	5	18
أصغر من 60 سنة	%60	56	%53	19	75
أكبر من 60 سنة	%40	38	%47	17	55
Supraglottic	%50	47	%47	17	64
Glottis	%48	45	%47	7	62
Subglottic	%2	2	%6	2	4
T1	%20	19	%14	5	24
T2	%11	10	%11	4	14
T3	%36	34	%47	17	51
T4	%33	31	%28	10	41
N0	%65	61	%56	20	81
N1	%20	19	%33	12	31
N2	%11	10	%11	4	14
N3	%4	4	%0	0	4
Grade 1	%29	27	%25	9	36
Grade 2	%58	55	%61	22	77
Grade 3	%13	12	%14	5	17

ثم تم اجراء الـ PCR على 93 عينة للكشف عن وجود فيروس الورم الحليمي البشري فكان ايجابيا" في 27 حالة سلبيا" في 93 حالة.

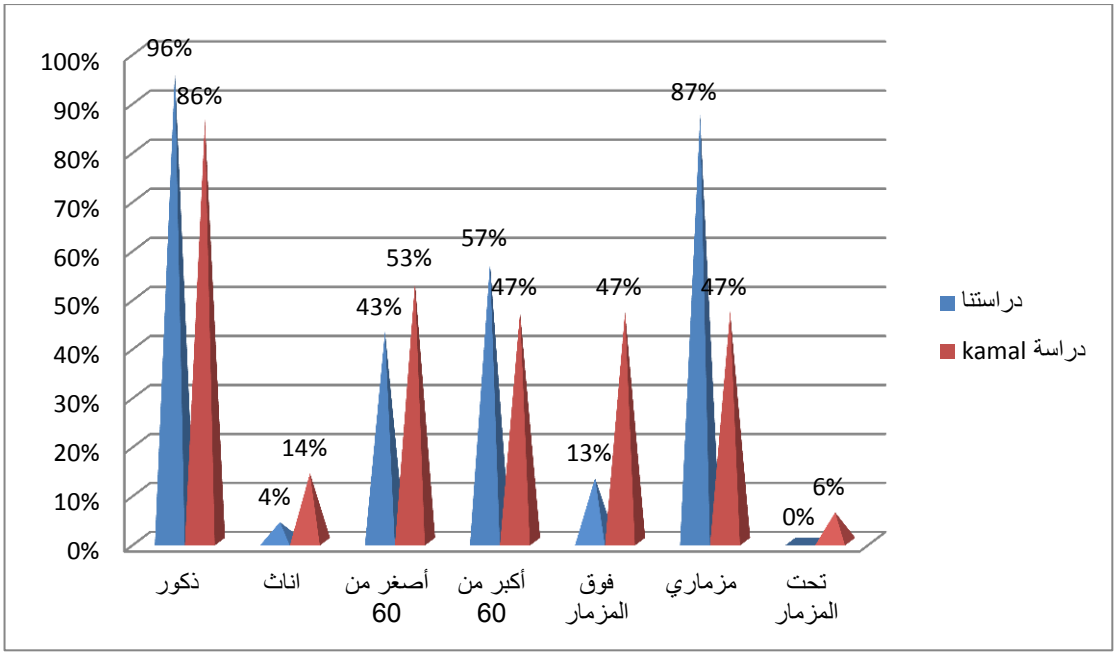
جدول (13) يبين نتائج دراسة kamal بالـ PCR

دراسة kamal 93	HPV (-) 60 %64	النسبة المئوية للـ HPV (-)	HPV (+) 33 %36	النسبة المئوية للـ HPV (+)
ذكر	51	%85	**27**	**%82**
أنثى	9	%15	6	%18
أصغر من 60	35	%58	**23**	**%70**
أكبر من 60	25	%42	10	%30
فوق المزمار	34	%57	**20**	**%60**
مزماري	23	%38	12	%37
تحت المزمار	3	%5	1	%3
T1	7	%12	2	%6
T2	7	%12	3	%9
T3	23	%38	**17**	**%52**
T4	23	%38	11	%33
N0	34	%57	**15**	**%45**
N1	15	%25	13	%40
N2	7	%12	5	%15
N3	4	%6	0	%0

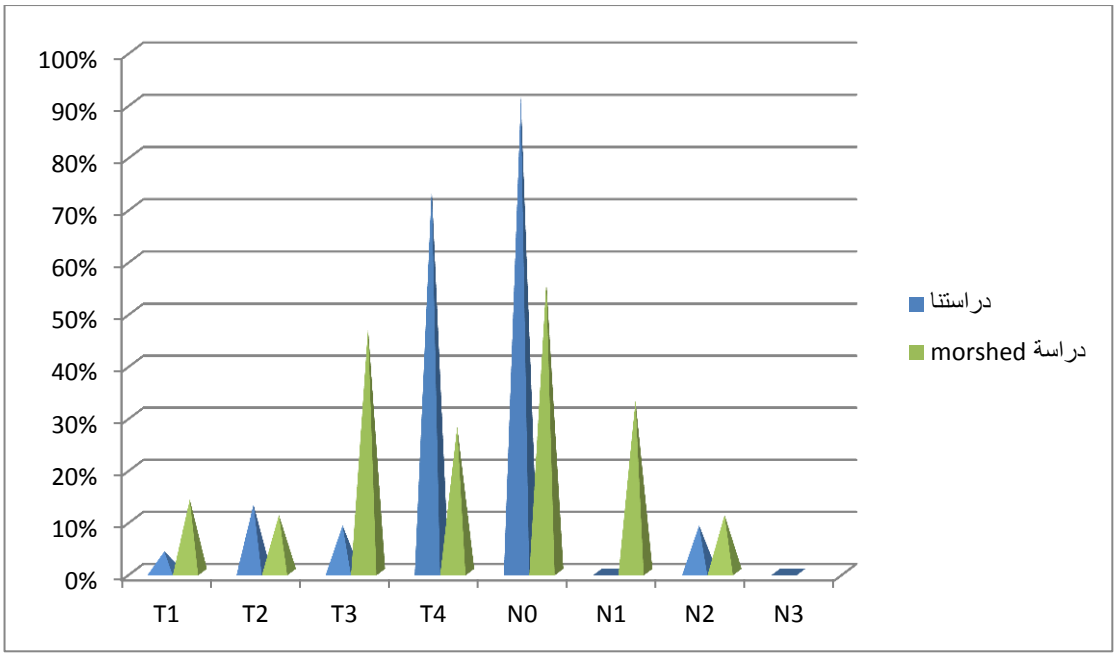
تمت مقارنة النتائج في دراستنا على حالات الحنجرة المستأصلة بالكامل والملونة مناعيا" مع دراسة kamal وكانت على النحو التالي

جدول (14) يبين المقارنة بين النتائج في دراستنا ودراسة kamal

			Kamal PCR			Kamal IHC			دراستنا
	HPV (-) 60 %64	**HPV (+) 33 %36**	**العدد الاجمالي 93**	**HPV (-) 94 %72.4**	**HPV (+) 36 %27.6**	**العدد الاجمالي 130**	**HPV (-) 10 %30**	**HPV (+) 23 %70**	**العدد الاجمالي 33**
ذكر	51 %85	**27 %82**	78	81 %86	**31 %86**	112	10 %100	**22 %96**	32
أنثى	9 %15	**6 %18**	15	13 %14	**5 %14**	18	0 %0	**1 %4**	1
أصغر من 60 سنة	35 %58	**23 %70**	58	56 %60	**19 %53**	75	1 %10	10 %43	11
أكبر من 60 سنة	25 %42	10 %30	35	38 %40	17 %47	55	9 %90	**13 %57**	22
Supraglottic	34 %57	**20 %60**	54	47 %50	**17 %47**	64	0 %0	3 %13	3
Glottis	23 %38	12 %37	35	45 %48	17 %47	62	10 %100	**20 %87**	30
Subglottic	3 %5	1 %3	4	2 %2	2 %6	4	0 %0	0 %0	0
T1	7 %12	2 %6	9	19 %20	5 %14	24	0 %0	1 %4	1
T2	7 %12	3 %9	10	10 %11	4 %11	14	5 %50	3 %13	8
T3	23 %38	**17 %52**	40	34 %36	**17 %47**	51	%00	2 %9	2
T4	23 %38	11 %33	34	31 %33	10 %28	41	5 %50	**17 %74**	22
N0	34 %57	**15 %45**	49	61 %65	**20 %56**	81	9 %90	**21 %91**	30
N1	15 %25	13 %40	28	19 %20	12 %33	31	1 %10	0 %0	1
N2	7 %12	5 %15	12	10 %11	4 %11	14	0 %0	2 %9	2
N3	4 %6	0 %0	4	4 %4	0 %0	4	0 %0	0 %0	0



مخطط (36) يبين المقارنة للحالات ايجابية الـ HPV بين دراستنا ودراسة Kamal بالتلوينات المناعية



مخطط (37) يبين المقارنة للحالات ايجابية الـ HPV بين دراستنا ودراسة Kamal بالتلوينات المناعية

بمقارنة النتائج كانت نسبة الايجابية في الورم في دراستنا على كافة الحالات 72% أما في دراسة kamal كانت نسبة الايجابية قليلة 27.6%.

كانت الحالات الايجابية أشيع عند الذكور في كلتا الدراستين، بنسبة 93% في دراستنا و 86% في دراسة kamal.

في دراستنا كانت معظم الحالات الايجابية أكبر من 60 سنة والنسبة 60%، أما في دراسة kamal فكانت معظم الحالات الايجابية أصغر من 60 سنة والنسبة 53%.

معظم الحالات الايجابية في دراستنا كانت في منطقة المزمار بنسبة 87%، أما في دراسة kamal فكانت في منطقة فوق المزمار والمزمار بنسبة 47% لكل منهما.

معظم الحالات الايجابية في دراستنا كانت T4a بنسبة 74%، أما في دراسة kamal كانت معظمها T3 بنسبة 47%.

معظم الحالات الايجابية في دراستنا كانت N0 بنسبة 91%، وكذلك دراسة kamal فكانت NO بنسبة 56% وقد يعود ذلك لتوضع أغلب الحالات في دراستنا في منطقة المزمار زهي ذات انذار أفضل.

في دراسة kamal بالـ PCR كان الورم ايجابيا" بنسبة 36%, ومعظم الحالات الايجابية كانت عند الذكور بنسبة 82% وفي منطقة فوق المزمار بنسبة 60% وبالمرحلة T3 بنسبة 52% وبدون نقائل للعقد بنسبة 45%.

ثالثا": الخلاصة والتوصيات:

- في دراستنا لحالات السرطانة حرشفية الخلايا في الطرق التنفسية والهضمية العلوية لوحظ وجود فيروس الورم الحليمي البشري في النسيج الورمي بنسبة 72% وفي البشرة المجاورة للورم بنسبة 43%.
- في حالات الحنجرة كان النسيج الورمي ايجابيا" لفيروس الورم الحليمي البشري بنسبة 70%، أما البشرة المجاورة للورم فكانت ايجابية بنسبة 40%. وفي باقي الحالات عدا الحنجرة كان النسيج الورمي ايجابيا" بنسبة 80% والبشرة المجاورة ايجابية بنسبة 60%.
- معظم الحالات الايجابية كانت عند الذكور بنسبة 93% وكانت أشيع في الفئة العمرية من 61-70 سنة
- معظم الحالات الايجابية في الحنجرة توضعت في منطقة المزماربنسبة 87% وكانت في المرحلة 4 بنسبة 74% وبدون نقائل للعقد بنسبة 91%.
- وبدراسة تواجد فيروس الورم الحليمي البشري في الأنماط المختلفة للسرطانة حرشفية الخلايا لوحظ بأنه يمكن مشاهدته في أغلب أنماط الـ SCC.
- ينصح باجراء دراسة بالـ PCR لتحديد النسبة الأكيدة لترافق العدوى بالـ HPV مع السرطانة حرشفية الخلايا مع تحديد نمط الـ HPV المحدث للعدوى.
- كما ينص بدراسة مجموعة أكبر من السرطانات حرشفية الخلايا في الجوف الفموي والطرق التنفسية العلوية لتحديد مدى علاقة الـ HPV بهذه السرطانات.
- ربما يمكن لقاح الـ HPV في المستقبل من الوقاية من الاصابة بالسرطانات حرشفية الخلايا في الحنجرة وربما في التوضعات الأخرى في الرأس والعنق في منطقتنا.

رابعا": المراجع:

1. http://hpvvirusinwomen.com/images/hpv_virus.jpg

2. Human Papillomavirus. http://en.wikipedia.org/wiki/Human_papillomavirus

3. Chaturvedi, Anil; Maura L. Gillison. "Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer". In Andrew F. Olshan. *Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer* (1st ed.). New York: Springer 2010. ISBN 978-1-4419-1471-2. http://www.springerlink.com/content/q676132t254373n5/

4.Chaudhary AK, Singh M, Sunddaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesion. Head and neck Oncol 2009;1: 2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706235

5. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. J Dent Res. 2007;86:104–14. doi: 10.1177/154405910708600202

6. CDC. "Genital HPV Infection — CDC Fact Sheet". Centers for Disease Control and Prevention. April 10 2008. http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm. Retrieved 13 November 2009.

7. Kuo, HK; Fujise, K. "Human papillomavirus and cardiovascular disease among u.s. Women in the national health and nutrition examination survey, 2003 to 2006.". *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58 (19): 2001–6.

8. Schiller, J. T.; Day, P. M.; Kines, R. C. "Current understanding of the mechanism of HPV infection". *Gynecologic Oncology* 2010;118 (1 Suppl): S12.

9. http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/viewFile/777/1327/4383

10. *Human Papillomavirus* at eMedicine

11. Zonta MA, Monteiro J, Santos G, et al. Oral infection by the Human Papilloma Virus in women with cervical lesions at a prison in São Paulo, Brazil . Braz J Otorhinolaryngol. 2012;78(2):66-72.

12. Ault KA. Epidemiology and natural history of papillomavirus infections in female genital tract. Infect Dis Obstetr Gynecol. 2006; Suppl 40470.

13. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer H, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol. 2001;54(3): 163-75.

14. . Giovannelli L, Campisi G, Lama A, Giambalvo O, Osborn J, Margiotta V, et al. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesion. J Infect Dis. 2000;185(6): 833-6.

15. Gearhart PA, Editor C, Cunha BA, et al. Human Papillomavirus. Updated: march 4, 2013. . http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview

16. Ganguly, N.; Parihar, S. P. "Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis". *Journal of biosciences* 2009;34 (1): 113–123.

17. http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S175172140700190X-gr3.sml

18. http://www.google.com/imgres?q=human+papillomavirus&start=109&hl=en&biw=1280&bih=651&tbm=isch&tbnid=TOmy1OwwFkEFTM:&imgrefurl=http://www.medscape.com/viewarticle/585223&docid=NuR S7YbpFVb4M&imgurl=http://img.medscape.com/fullsize/migrated/585/223/erm585223.fig2.jpg&w=599&h=591&ei=QqurUbHQAbLb7AbxvYDgDQ&zoom=1&ved=1t:3588,r:18,s:100,i:58&iact=rc&dur=507&page=6&tbnh=178&tbnw=180&ndsp=23&tx=58&ty=34

19. Singh HP, Nayar A, Banis SK, Bansal T. Changing face of head and neck cancer: role of human papillomavirus beyond cervical cancer. . http://www.ccij-online.org/article.asp?issn=2278-0513;year=2012;volume=1;issue=3;spage=114;epage=117;aulast=Singh

20. Scheffner M. Ubiquitin. E6-AP and their role in p53 inactivation. Pharmacol Ther 1998;78:129-39

21. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The HPV 16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science 1989;242: 934-7.

22. Sellers WR, Kaelin WG. Role of Rb protein in the pathogenesis of human cancer. Clin Oncol 1997;15: 3301-12.

23. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papilloma virus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. J Virol 1989;63: 4417-21.

24. Villa LL, Schlegel R. Differences in transformation activity between HPV-18 and HPV-16 map to the viral LCR-E6-E7 region. Virology 1991;181: 374-7.

25. http://www.jcancer.org/ms/getimage.php?name=jcav04p0066g01.jpg&type=thumb

26. Tay, S. K. "Genital oncogenic human papillomavirus infection: a short review on the mode of transmission" . *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1995; 24 (4): 598–601.

27. Pao, C. C.; Tsai, P. L.; Chang, Y. L.; Hsieh, T. T.; Jin, J. Y. "Possible non-sexual transmission of genital human papillomavirus infections in young women". *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 1993;12 (3): 221–222.

28. Tay, S. K.; Ho, T. H.; Lim-Tan, S. K. "Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted?" (Free full text). *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 1990;30 (3): 240–242.

29. Hans Krueger; Gavin Stuart; Richard Gallagher; Dan Williams, Jon Kerner. *HPV and Other Infectious Agents in Cancer:Opportunities for Prevention and Public Health: Opportunities for Prevention and Public Health*. Oxford University 2010; Press. p. 34.

30. Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Antoine J, Arbyn M, Pawlita M; on behalf of the VALGENT study group (201) Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and 3 subtypes. Int J Cancer doi: 10.1002/ijc.27891.

31. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. "Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal Papanicolaou smear". *N. Engl. J. Med 2009;* **360** (13): 1337–44.

32. http://www.metapathogen.com/IMG/hpv-life-cycle-cancer.png

33. http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n1/images/nrc2050-f1.jpg

34. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsaque X, Shah KV, *et al*. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348: 518-27

35. Angiero F, Gata LB, Seramondi R, et al. Frequency and Role of HPV in the Progressio of Epithelial Dysplasia to Oral Cancer. Anticancer Research 2010; *30*: 3435-3440.

36. Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J and Holmstrup P: Human papillomavirus in oral premalignant lesions. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;*32B(4)*: 264-270.

37. Reichart PA and Philipsen HP: Oral erythroplakia – a review. Oral Oncol 2005;*41(6)*: 551-561.

38. Wallecha A, French C, Petit R, et al. Lm-LLo-Based Immunotherapies and HPV-Associated Disease. J Oncol 2012;2012: 542851. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481930
7. Syrjanens. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. Am Oncol 2010;21(suppl 7). http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_7/vii243.long

39. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006;118(12): 3030–3044.

40. D'Souza G، Kreimer AR، Viscidi R، et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(19): 1944–1956.

41. Brandsma JL، Abramson AL. Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1989;115(5): 621–625.

42. Loddenkemper C، Hoffmann C، Stanke J، et al. Regulatory (FOXP3+) T cells as target for immune therapy of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Cancer Science*. 2009;100(6): 1112–1117.

43. Lohavanichbutr P، Houck J، Fan W، et al. Genomewide gene expression profiles of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer potential implications for treatment choices. *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2009;135(2): 180–188.

44. Tang WK. Oncogenic human papilloma virus infection: Epidemiology in local high risk women. Hong Kong Dermatol Venerol Bull 2002;10: 160-3.

45. Hennessey PT، Westra WH and Califano JA: Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. J Dent Res 2009;*88(4)*: 300-306.

46. Ha PK and Califano JA: The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. Crit Rev Oral Biol Med *2004;15(4)*: 188-196.

47. Brunotto M، Zárate AM، Cismondi A، Fernández MdelC، Noher de Halac RI. Valoración de la citologia exfoliativa como factor de predicción en lesiones de la mucosa oral. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10 Suppl 2: E92-102.

48. http://d3cgb598vs7bfg.cloudfront.net/images/upload-flashcards/865434/570872_m.jpg

49. Tavares R، Passos M، Cavalcanti S، Pinheiro V، Rubinstein I. Condiloma genital em homens e soropositividade para HIV. DST J Bras. 2000;12: 4–27.

50. Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States، 2004–2008. MMWR / April 20، 2012 / Vol. 61 / No. 15

51. Gillison ML. Human papilloma virus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic، clinical، and molecular entity. Semin Oncol 2004;31: 744-54."

52. Walboomers JM، Jacobs MV، Manos MM. "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide". *J. Pathol.* 1999;189 (1): 12–9.

53. Howett MK، Kuhl JP. "Microbicides for prevention of transmission of sexually transmitted diseases". *Curr. Pharm. Des 2005;*11 (29): 3731–46.

54. .HPV and Cancer. National Cancer Institute. http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV

55. Schiffman M‹ Castle PE‹ Jeronimo J‹ Rodriguez AC‹ Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590): 890–907.

56. CDC. "HPV Vaccine Information For Young Women". Centers for Disease Control and Prevention . June 26‹ 2008. http://www.cdc.gov/std/hpv/STDFact-HPV-vaccine-young-women.htm. Retrieved 13 November 2009.

57. American Cancer Society. "What Are the Risk Factors for Cervical Cancer?". Archived from the original on 19 February 2008. http://web.archive.org/web/20080219151934/http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_2X_What_are_the_risk_factors_for_cervical_cancer_8.asp. Retrieved 21 February 2008.

58. "Cure for HPV". Webmd.com. http://www.webmd.com/sexual-conditions/hpv-genital-warts/hpv-treatment-is-there-hpv-cure. Retrieved 2010-08-29.

59. Gilbert LK‹ Alexander L‹ Grosshans JF‹ Jolley L. "Answering frequently asked questions about HPV". *Sex Transm Dis* 2003;30 (3): 193–4. doi:10.1097/00007435-200303000-00002. PMID 12616133. http://journals.lww.com/stdjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2003&issue=03000&article=00002&type=fulltext.

60. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. J Clin Virol. 2005;32: 59–66. doi: 10.1016/j.jcv.2004.11.017.

61. www.inca.gov.br

62. Syrjanens. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. Am Oncol 2010;21(suppl 7). . http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_7/vii243.long

63. . **Rousseau A, Badoual C** . Head and Neck: Squamous cell carcinoma: an overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. Septem ber 2011. http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/HeadNeckSCCID5090.html

64. Aimee R. Kreimer‹ Gary M. Clifford‹ Peter Boyle‹ et al. Human Papilloma Virus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 467-475. Published online February 25‹ 2005.

65. Blot WJ, McLaughlin JK, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer epidemiology a nd prevention. New York: Oxford University Press; 1996. p. 666 – 80.

66. Termine N, Giovanneli L, Rodolico V, et al. Biopsy vs. brushing: Comparison of two sampling methods for the detection of HPV-DNA in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Oncology 48 (2012): 870–875.

67. Farshadpour F, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. Non-smoking and non-drinking patients with head and neck squamous cell carcinoma: a distinct population. Oral Dis 2007;13(2): 239–43
Devesa SS‹ McLaughlin JK‹65. Blot WJ

68. Chaudhary A، Singh M، Sundaram S، et al. *Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. Head Neck Oncol 2009;1: 22.*

69. *Campisi G، Panzarella V، Giuliani، et al. Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis، premalignant and malignant lesions. Int J Oncol 2007;30: 813-823.*

70. Castro T، Bussoloti Filbo I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. Braz J Otorhinolaryngol 2006;72: 272-282.

71. *Hansson B، Rosenqvist K، Antonsson A، et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol 2005;125: 1337-1344.*

72. *Hennessy PT، Westra WH، Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. J Dent Res 2009;88: 300-306.*

73. Castellangue X، Pawlita M، et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. J Natl Cancer Int 2003;95: 1772-1783.

74. Kreimer A، Clifford G، Boyle P، et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14: 467-475.

75. 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;90: 1626-1636.

76. Smith E، Hoffman H، Summersgill K، et al. Human papillomavirus and risk of oral cancer. Laryngoscope 1998;108: 1098-1103.

77.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;19: 1681-1690.

78. Nygard M، Aagnes B، Bray F، et al. Population-based evidence of increased survival in human papillomavirus-related head and neck cancer. European Journal of Cancer (2012): 48، 1341– 1346.

79. Schiffman M، Clifford G، Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infect Agent Cancer 2009;4: 8.

80. Dayyani F، Etzel CJ، Liu M، et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Head Neck Oncol 2010;2: 15.

81. *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;100: 407-420.*

82.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 2009;39: 166-181.

83 Barnes L، Eveson J.W، Reichart P، Sidransky D، (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005، pp 10-17: 82-97: 108-131: 164-175.

84. National Cancer Institute. Cancer Stat Fact Sheets: Cancer of the Larynx. Available at: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html.

85. Stacey E, Mills M.D. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 5th Edition. Copyright ©2010 Lippincott Williams & Wilkins. Pp 911.

86. Brugere J، Guenel P، Leclerc A، et al. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx، pharynx، and mouth. Cancer 1986;57(2): 391-395.

87. Flanders WD، Rothman KJ. Interaction of alcohol and tobacco in laryngeal cancer. Am J Epidemiol 1982;115(3): 371-379.

88. Lewin F، Norell SE، Johansson H، et al. Smoking tobacco، oral snuff، and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based casereferent study in Sweden. Cancer 1998;82(7): 1367-1375.

89. Luce D، Guenel P، Leclerc A، et al. Alcohol and tobacco consumption in cancer of the mouth، pharynx، and larynx: a study of 316 female patients. Laryngoscope 1988;98(3): 313-316.

90. Tuyns AJ، Esteve 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;41(4): 483-491.

91. Mork J، Moller B، Glattre E. Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population-based study. Oral Oncol 1999;35(4): 360-367.

92. Trizna Z، Schantz SP. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. Otolaryngol Clin North Am 1992;25(5): 1089-1103.

93. Yu KK، Zanation AM، Moss JR، et al. Familial head and neck cancer: molecular analysis of a new clinical entity. Laryngoscope 2002;112(9): 1587-1593.

94.Gorgoulis VG، Zacharatos P، Kotsinas A، Kyroudi A، Rassidakis AN، Ikonomopoulos JA، Bar batis C، Herrington CS، Kittas C: Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999;30: 274-283

95.Baumann JL، Cohen S، Evjen AN، Law JH، Vadivelu S، Attia A، Schindler JS، Chung CH، Wirt h PS، Meijer CJ، Snijders PJ، Yarbrough WG، Slebos RJ: Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119: 1531-1537

96.Torrente MC، Rodrigo JP، Haigentz Jr M، Dikkers FG، Rinaldo A، Takes RP، Olofsson J، Ferli to A: Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck* 2010 Apr 29.

97. Boysen M، Loven JO: Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncol* 1993;32: 283-288.

98. Roberts TJ، Epstein B، Lee DJ: Second neoplasms in patients with carcinomas of the vocal cord. Incidence and implications for survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21: 583-589.

99. Bauer WC، Edwards DL، McGavran MH: A critical analysis of laryngectomy in the treatment of epidermoid carcinoma of the larynx. *Cancer* 1962;15: 263-270

100. Rosai J، Benson ES، Murray AJ، et al. Rosai and Ackerman‌s Surgical Pathology، Volume1، 10 th ed. Copyright © 2011، Elsevier Inc. Pp 243-246: 322-329.

101. DeSanto LW: The options in early laryngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1982;306: 910-912.

102. Kaplan MJ، Johns ME، Clark DA، Cantrell RW: Glottic carcinoma. The roles of surgery and irradiation. *Cancer* 1984;53: 2641-2648.

103. Fisher AJ، Caldarelli DD، Chacko DC، Holinger LD: Glottic cancer. Surgical salvage for radiation failure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112: 519-521.

104. Jose B، Calhoun DL، Mohammed A: Recurrences after irradiation in early vocal cord cancer with literature review. *J Surg Oncol* 1984;27: 224-227.

105. Olsen KD، Thomas JV، DeSanto LW، Suman VJ: Indications and results of cordectomy for early glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108: 277-282.

106. Steiner W: Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993;14: 116-121.

107. Stutsman AC، McGavran MH: Ultraconservative management of superficially invasive epidermoid carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80: 507-512.

108. Steiner W: Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993;14: 116-121.

109. Ogura JH، Sessions DG، Spector GJ: Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. *Laryngoscope* 1975;85: 1522-1530.

110. Johns ME، Farrior E، Boyd JC، Cantrell RW: Staging of supraglottic cancer. *Arch Otolaryngol* 1982;108: 700-702.

111. Michaeu C‹ Luboinski B‹ Sancho H‹ Cachin Y: Modes of invasion of cancer of the larynx. A statistical‹ histological‹ and radioclinical analysis of 120 cases. *Cancer* 1976;38: 346-360.

112. Russ JE‹ Sullivan C‹ Gallager HS‹ Jesse RH: Conservation surgery of the larynx. A reappraisal based on whole organ study. *Am J Surg* 1979;138: 588-596.

113. Dyess CL‹ Carter D‹ Kirchner JA‹ Baron RE: A morphometric comparison of the changes in the laryngeal skeleton associated with invasion by tumor and by external-beam radiation. *Cancer* 1987; 59: 1117-1122

114. Barnes L‹ Johnson JT: Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. Part I. *Pathol Annu* 1986;21: 173-250.

115. Maceri DP‹ Lampe HB‹ Makielski KH‹ Passamani PP‹ Krause CJ: Conservation laryngeal surgery. A critical analysis. *Arch Otolaryngol* 1985;111:3 61-365.

116. Mittal B‹ Marks JE‹ Ogura JH: Transglottic carcinoma. *Cancer* 1984;53: 151-161.

117. Lam KH: Extralaryngeal spread of cancer of the larynx. A study with whole-organ sections. *Head Neck Surg* 1983;5: 410-424.

118. McGavran MH‹ Bauer WC‹ Ogura JH: The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer* 1961;14: 55-65.

119. Djalilian M‹ Weiland LH‹ Devine KD‹ Beahrs OH: Significance of jugular vein invasion by metastatic carcinoma in radical neck dissection. *Am J Surg* 1973;126: 566-569

120. Helliwell TR. acp Best Practice No 169. Evidence based pathology: squamous carcinoma of the hypopharynx. J Clin Pathol 2003;56: 81-85.

121. Uzcudun AE‹ Bravo Fernandez P‹ Sanchez JJ‹ et al. Clinical features of pharyngeal cancer: a retrospective study of 258 consecutive patients. J Laryngol Otol 2001;115: 112-118.

122. Heffner DK. Diseases of the trachea. In: Surgical Pathology of the Head and Neck‹ Barnes L‹ ed.‹ 2nd ed. Marcel
Dekker: New York 2001; pp. 602-631.

123. http://cueflash.com/cardimages/questions/thumbnails/0/5/6750896.jpg

124. Chung CK‹ Stryker JA‹ Abt AB‹ Cunningham DE‹ Strauss M‹ Connor GH: Histologic grading in the clinical evaluation of laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1980;106: 623-624

125. Mallofre C‹ Cardesa A‹ Campo E‹ Condom E‹ Palacin A‹ Garin-Chesa P‹ Traserra J. Expression of cytokeratins in squamous cell carcinomas of the larynx: immunohistochemical analysis and correlation with prognostic factors. Pathol Res Pract 1993;189: 275-282.

126. van der Velden LA، Schaafsma HE، Manni JJ، Ruiter DJ، Ramaekers CS، Kuijpers W. Cytokeratin and vimentin expression in normal epithelium and squamous cell carcinomas of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997;254: 376-383.

127. Barnes L. Diseases of the larynx، hypopharynx and esophagus. In: Surgical Pathology of the Head and Neck، Barnes L، ed.، 2nd ed. Marcel Dekker: New York 2000.

128. Spector JG، Sessions DG، Emami B، Simpson J، Haughey B، Harvey J، Fredrickson JM. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results. Laryngoscope 1995;105: 397-406.

129. Regnard JF، Fourquier P، Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111: 808-813.

130. Ferlito A، Shaha AR، Silver CE، Rinaldo A، Mondin V . Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001;63: 202-207.

131. Chiesa F، Mauri S، Tradati N، Calabrese L، Giugliano G، Ansarin M، Andrle J، Zurrida S، Orecchia R، Scully C . Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium. Oral Oncol 1999;35: 590-596.

132. Singh B، Alfonso A، Sabin S، Poluri A، Shaha AR، Sundaram K، Lucente FE. Outcome differences in younger and older patients with laryngeal cancer: retrospective case-control study. Am J Otolaryngol 2000;21: 92-97.

133. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg 197; 1: 107-111.

133. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg 1: 107-111.

134. Slootweg PJ، Hordijk GJ، Schade Y، van Es RJ، Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. Oral Oncol 2002;38: 500-503.

135. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. Am J Otolaryngol 1993;14: 116-121.

136. Weinstein GS، Laccourreye O. Supracricoid laryngectomy wit cricohyoidepiglottopexy. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;111: 684-685.

137. Krecicki T، Jelen M، Zalesska- Krecicka M، Szkudlarek T. Ki-67 immunostaining and prognosis in laryngeal cancer. Clin Otolaryngol 1998;23: 539-542.

138. Zidar N، Gale N، Cor A، Kambic V. Expression of Ki-67 antigen and proliferative cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the larynx. J Laryngol Otol 1996; 110: 440-445.

139. Franchi A، Gallo O، Boddi V، Santucci M. Prediction of occult neck metastases in laryngeal carcinoma: role of proliferating cell nuclear antigen، MIB-1، and Ecadherin immunohistochemical determination. Clin Cancer Res 1996;2: 1801-1808.

140. Yilmaz T، Hosal AS، Gedikoglu G، Onerci M، Gursel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. Am J Otolaryngol 1998;19: 83-88.

141. Fagan JJ، Collins B، Barnes L، D'Amico F، Myers EN، Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 637-640.

142. Ferlito A، Rinaldo A، Devaney KO، MacLennan K، Myers JN، Petruzzelli GJ، Shaha AR، Genden EM، Johnson JT، de Carvalho MB، Myers EN. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. Oral Oncol 2002;38: 747-751.

143. Hirabayashi H، Koshii K، Uno K، Ohgaki H، Nakasone Y، Fujisawa T، Syouno N، Hinohara T، Hirabayashi K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. Laryngoscope 1991;101: 502-506.

144. Suoglu Y، Erdamar B، Katircioglu OS، Karatay MC، Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111: 447-454.

145. El Naggar AK، Dinh M، Tucker S، Luna MA، Goepfert H، Hsu P، Batsakis JG. Genotypic analysis of primary head and neck squamous carcinoma by combined fluorescence in situ hybridization and DNA flow cytometry. Am J Clin Pathol 1996;105: 102-108.

146. Takes RP، Baatenburg de Jong RJ، van Blommestein R، Hermans J، van Krieken HH، Cornelisse CJ. DNA ploidy status as a prognostic marker and predictor of lymph node metastasis in laryngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111: 1015-1020.

147. Wolf GT، Fisher SG، Truelson JM، Beals TF. DNA content and regional metastases in patients with advanced laryngeal squamous carcinoma. Department of Veterans Affairs Laryngeal Study Group. Laryngoscope 1994;104: 479-483.

148. Barona de Guzman R، Martorell MA، Basterra J، Armengot M، Montoro A، Montoro J. Analysis of DNA content in supraglottic epidermoid carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;108: 706-710.

149. Del Valle-Zapico A، Fernandez FF، Suarez AR، Angulo CM، Quintela JR . Prognostic value of histopathologic parameters and DNA flow cytometry in squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Laryngoscope 1998;108: 269-272.

150. Assimakopoulos D، Kolettas E، Zagorianakou N، Evangelou A، Skevas A، Agnantis NJ (2000). Prognostic significance of p53 in the cancer of the larynx. Anticancer Res 2000;20: 3555-3564.

151. Nadal A، Campo E، Pinto J، Mallofre C، Palacin A، Arias C، Traserra J، Cardesa A. p53 expression in normal، dysplastic، and neoplastic laryngeal epithelium. Absence of a correlation with prognostic factors. J Pathol 1995;175: 181-188.

152. Nylander K، Dabelsteen E، Hall PA. The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck. J Oral Pathol Med 2000;29: 413-425.

153. Bellacosa A، Almadori G، Cavallo S، Cadoni G، Galli J، Ferrandina G، Scambia G، Neri G. Cyclin D1 gene amplification in human laryngeal squamous cell carcinomas: prognostic significance and clinical implications. Clin Cancer Res 1996;2: 175-180.

154. Dong Y، Sui L، Sugimoto K، Tai Y، Tokuda M. Cyclin D1-CDK4 complex، a possible critical factor for cell proliferation and prognosis in laryngeal squamous cell carcinomas. Int J Cancer 2001;95: 209-215.

155. Bazan V، Zanna I، Migliavacca M، Sanz-Casla MT، Maestro ML، Corsale S، Macaluso M، Dardanoni G، Restivo S، Quintela PL، Bernaldez R، Salerno S، Morello V، Tomasino RM، Gebbia N، Russo A. Prognostic significance of p16INK4a alterations and 9p21 loss of heterozygosity in locally advanced laryngeal squamous cell carcinoma. J Cell Physiol 2002; 192: 286-293.

156. McCaffrey TV، Witte M، Ferguson MT. Verrucous carcinoma of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107: 391-395.

157. Brandsma JL، Steinberg BM، Abramson AL، Winkler B. Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. Cancer Res 1986;46: 2185-2188.

158. Bryan RL، Bevan IS، Crocker J، Young LS. Detection of HPV 6 and 11 in tumours of the upper respiratory tract using the polymerase chain reaction. Clin Otolaryngol 1990;15: 177 180.

159. Fliss DM، Noble-Topham SE، McLachlin M، Freeman JL، Noyek AM، van Nostrand AW، Hartwick RW. Laryngeal verrucous carcinoma: a clinicopathologic study and detection of human papillomavirus using polymerase chain reaction. Laryngoscope 1994;104: 146-152.

160. Johnson TL، Plieth DA، Crissman JD، Sarkar FH. HPV detection by polymerase chain reaction (PCR) in verrucous lesions of the upper aerodigestive tract. Mod Pathol 1991;4: 461-465.

161. Cooper JR، Hellquist HB، Michaels L. Image analysis in the discrimination of verrucous carcinoma and squamous papilloma. J Pathol 1992;166: 383-387.

162. Koch BB، Trask DK، Hoffman HT، Karnell LH، Robinson RA، Zhen W، Menck HR. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation، care، and outcome. Cancer 2001;92: 110-120.

163. Orvidas LJ، Olsen KD، Lewis JE، Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. Head Neck 1998;20: 197-203.

164. Hagen P، Lyons GD، Haindel C. Verrucous carcinoma of the larynx: role of human papillomavirus، radiation، and surgery. Laryngoscope 1993;103: 253-257.

165. http://www.pathpedia.com/Education/eAtlas/GrossPathology/larynx/Images.aspx

166. Grenevicki LF، Barker BF، Fiorella RM، Mosby EL. Clear cell carcinoma of the palate. Int J Oral Maxillofac Surg 2001;30: 452-454.

167. Ferlito A، Antonutto G، Silvestri F. Histological appearances and nuclear DNA content of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1976; 38: 65-85.

168. http://www.nature.com/modpathol/journal/v15/n3/images/3880520f13.jpg

169. Barnes L، Brandwein M، Som PM. Surgical Pathology of the Head and Neck. 2nd ed. Marcel Dekker Inc: New York 2001.

170. Batsakis JG، Suarez P، El Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. Oral Oncol 1999;35: 354-359.

171. Ferlito A، Rinaldo A، Mannara GM. Is primary radiotherapy an appropriate option for the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck? J Laryngol Otol 1998;112: 132-139.

172. Tharp ME، Shidnia H. Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 1995;105: 391-396.

173. Barnes L، Ferlito A، Altavilla G، MacMillan C، Rinaldo A، Doglioni C. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathological features and differential diagnosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105: 75-82.

174. Luna MA، el Naggar A، Parichatikanond P، Weber RS، Batsakis JG. Basaloid squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. Clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis. Cancer 1990;66: 537-542.

175. Raslan WF، Barnes L، Krause JR، Contis L، Killeen R، Kapadia SB. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. Am J Otolaryngol 1994;15: 204-211.

176. Wain SL، Kier R، Vollmer RT، Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue، hypopharynx، and larynx: report of 10 cases. Hum Pathol 1986;17: 1158-1166.

177. Erdamar B، Suoglu Y، Sirin M، Karatay C، Katircioglu S، Kiyak E. Basaloid squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257: 154-157.

178. Ereno C، Lopez JI، Sanchez JM، Toledo JD. Basaloid-squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. A clinicopathologic study of 7 cases. Pathol Res Pract 1994;190: 186-193.

179. Klijanienko J، el Naggar A، Ponzio-Prion A، Marandas P، Micheau C، Caillaud JM. Basaloid squamous carcinoma of the head and neck. Immunohisto chemical comparison with adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119: 887-890.

180. Morice WG، Ferreiro JA. Distinction of basaloid squamous cell carcinoma from adenoid cystic and small cell undifferentiated carcinoma by immunohistochemistry. Hum Pathol 1998;29: 609-612.

181. Patterson GA، Campbell DB . Clinical-pathologic conference in thoracic surgery: basaloid squamous carcinoma of the trachea. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120: 187-193.

182. Paulino AF، Singh B، Shah JP، Huvos AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope2000;110: 1479-148.

183. Saltarelli MG، Fleming MV، Wenig BM، Gal AA، Mansour KA، Travis WD. Primary basaloid squamous cell carcinoma of the trachea. Am J Clin Pathol 1995;104: 594-598.

184. Banks ER، Frierson HFJr، Mills SE، George E، Zarbo RJ، Swanson PE . Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. Am J Surg Pathol 1992;16: 939-946.

185. http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0021997511003550-gr5.sml

186. http://www.nature.com/modpathol/journal/v15/n3/images/3880520f13.jpg

187. Ferlito A، Altavilla G، Rinaldo A، Doglioni C. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106: 1024-1035.

188. Wiernik G، Millard PR، Haybittle JL. The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. Histopathology 1991;19: 411-417.

189. Winzenburg SM، Niehans GA، George E، Daly K، Adams GL. Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119: 471-475.

190. Crissman JD، Kessis T، Shah KV، Fu YS، Stoler MH، Zarbo RJ، Weiss MA . Squamous papillary neoplasia of the adult upper aerodigestive tract. Hum Pathol 1988;19: 1387-1396.

191. Ferlito A، Devaney KO، Rinaldo A، Putzi MJ. Papillary squamous cell carcinoma versus verrucous squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108: 318-322.

192. Thompson LD، Wenig BM، Heffner DK، Gnepp DR. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: A clinicopathologic series of 104 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120: 718-724.

193. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Dermatol Clin 1995;13: 113-125.

194. Batsakis JG، Suarez P. Papillary squamous carcinoma: will the real one please stand up? Adv Anat Pathol 2000;7: 2-8.

195. Suarez PA، Adler-Storthz K، Luna MA، El Naggar AK، Abdul-Karim FW، Batsakis JG. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. Head Neck 2000;22: 360-368.

196. Ereno C، Lopez JI، Sanchez JM، Bilbao FJ. Papillary squamous cell carcinoma of the larynx. J Laryngol Otol 2001; 115: 164-166.

197. Ishiyama A، Eversole LR، Ross DA، Raz Y، Kerner MM، Fu YS، Blackwell KE، Feneberg R، Bell TS، Calcaterra TC. Papillary squamous neoplasms of the head and neck. Laryngoscope 1994;104: 1446-1452.

198. http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1875918111001450-gr6a.sml

199. Lewis JE، Olsen KD، Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. Hum Pathol 1997;28: 664-673.

200. Thompson LD، Wieneke JA، Miettinen M، Heffner DK. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. Am J Surg Pathol 2002;26: 153-170.

201. Leventon GS، Evans HL. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the mucous membranes of the head and neck: a clinicopathologic study of 20 cases. Cancer 1981;48: 994-1003.

202. Berthelet E، Shenouda G، Black MJ، Picariello M، Rochon L. Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. Am J Surg 1994;168: 455-458.

203. Auvinen A، Hietanen M، Luukkonen R، Koskela R. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. Epidemiology 2002;13: 356-359.

204. Lambert PR، Ward PH، Berci G. Pseudosarcoma of the larynx: a comprehensive analysis. Arch Otolaryngol 1980;106: 700-708.

205. Ansari-Lari MA، Hoque MO، Califano J، Westra WH. Immunohistochemical p53 expression patterns in sarcomatoid carcinomas of the upper respiratory tract. Am J Surg Pathol 2002;26: 1024-1031.

206. Staley CJ، Ujiki GT، Yokoo H. “Pseudocarcinoma” of the larynx. Independent metastasis of carcinomatous and sarcomatous elements. Arch Otolaryngol 1971;94: 458-465.

207. http://najms.net/wp-content/uploads/v05i01p009f01.jpg

208. Batsakis JG، Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts. Adv Anat Pathol 2000;7: 282-293.

209. Olsen KD، Lewis JE، Suman VJ. Spindle cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116: 47-52.

210. Batsakis JG، Rice DH، Howard DR. The pathology of head and neck tumors: spindle cell lesions (sarcomatoid carcinomas، nodular fasciitis، and fibrosarcoma) of the aerodigestive tracts، Part 14. Head Neck Surg 1982;4: 499-513.

211. Zaatari GS، Santoianni RA. Adenoid squamous cell carcinoma of the nasopharynx and neck region. Arch Pathol Lab Med 1986;110: 542-546.

212. Hernberg S‹ Westerholm P‹ Schultz-Larsen K‹ Degerth R‹ Kuosma E‹ Englund A‹ Engzell U‹ Hansen HS‹ Mutanen P. Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark‹ Finland and Sweden. Scand J Work Environ Health 1983;9: 315-326.

213. Batsakis JG‹ Huser J. Squamous carcinomas with glandlike (adenoid) features. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;99: 87-88.

214. Nappi O‹ Wick MR‹ Pettinato G‹ Ghiselli RW‹ Swanson PE. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. Am J Surg Pathol 1992;16: 429-438.

215. Ferlito A‹ Devaney KO‹ Rinaldo A‹ Milroy CM‹ Carbone A. Mucosal adenoid squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105: 409-413.

216. el Jabbour JN‹ Ferlito A. Salivary gland neoplasms. In: Neoplasms of the Larynx‹ Ferlito A‹ ed.‹ Churchill-Livingstone: Edinburgh 2003; pp. 231-264.

217. http://farm4.staticflickr.com/3215/3045604559_bc8909fe3a_z.jpg

218. Gnepp DR. Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. W.B. Saunders: Philadelphia 2001.

219. Keelawat S‹ Liu CZ‹ Roehm PC‹ Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. Am J Otolaryngol 2002;23: 160-168.

220. Newman L‹ Loukota RA‹ Bradley PF. An infarcted Warthin's tumour presenting with facial weakness. Br J Oral Maxillofac Surg 1993;31: 311-312.

221. Alos L‹ Castillo M‹ Nadal A‹ Caballero M‹ Mallofre C‹ Palacin A‹ Cardesa A. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. Histopathology 2004;44: 570-579.

222. http://www.pubcan.org/images/large/Fig_4-12.jpg

223. Napier SS‹ Gormely JS‹ Newlands C‹ Ramsay-Baggs P. Adenosquamous carcinoma. A rare neoplasm with an aggressive course. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79: 607-611.

224. Sanderson RJ‹ Rivron RP‹ Wallace WA. Adenosquamous carcinoma of the hypopharynx. J Laryngol Otol 1991;105: 678-680.

225. Toda T‹ Atari E‹ Sadi AM‹ Kiyuna M‹ Kojya S. Primitive neuroectodermal tumor in sinonasal region. Auris Nasus Larynx 1999;26: 83-90.

226. Ferlito A. A pathologic and clinical study of adenosquamous carcinoma of the larynx. Report of four cases and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Belg 1976;30: 379 - 389.

227. Fujino K‹ Ito J‹ Kanaji M‹ Shiomi Y‹ Saiga T. Adenosquamous carcinoma of the larynx. Am J Otolaryngol 1995;16: 115-118.

228. de Villiers E-M، Weidauer H، Otto H، zur Hausen H: Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer* 1985;36:575-578.

229. Bouda M، Gorgoulis G، Kastrinakis NG، Giannoudis A، Tsoli E، Danassi Afentaki D، Foukas P، Kyroudi A، Laskaris G، Herrington CS، Kittas C: 'High risk' HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions، but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol* 2000;13: 644-653.

230. Chen PC، Pan CC، Kuo C، Lin CP: Risk of oral nonmalignant lesions associated with human papillomavirus infection، betel quid chewing، and cigarette smoking in Taiwan: an integrated molecular and epidemiologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 57-61.

231. Wilczynski SP، Lin BTY، Xie Y، Paz B: Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 1998;152: 145-156.

232. Gattuso P، Reddy B، David O، et al. Differential Diagnosis In Surgical Pathology -2nd ed. Copyright © 2010، 2002 by Saunders، an imprint of Elsevier Inc. Pp: 207.

233. Douglass CW، Gammon MD: Reassessing the epidemiology of lip cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57: 631-642

234. Binnie WH، Rankin KV: Epidemiological and diagnostic aspects of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 1984;13: 333-341.

235. Chen J، Katz RV، Krutchkoff DJ: Intraoral squamous cell carcinoma: epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 1990;66: 1288-1296.

236. MacComb WS، Fletcher GH، Healey JE: *Intra-oral cavity*. In: MacComb WS، Fletcher GH، ed. *Cancer of the head and neck* Baltimore: Williams & Wilkins; 1967: 89-151.

237- 164. Mashberg A، Meyers H: Anatomical site and size of 222 early a symptomatic oral squamous cell carcinomas. A continuing prospective study of oral cancer. II. *Cancer* 1976;37: 2149-2157

238. Gluckman JL، Crissman JD، Donegan JO: Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck Surg* 1980;3: 90-96.

239. Jovanovic A، Schulten EA، Kostense PJ، Snow GB، van der Waal I: Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in the Netherlands. An epidemiological study of 740 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1993;21: 149-152.

240. http://health.wikipilipinas.org/images/thumb/5/5e/Leucoexo_oral_cancer.jpg/250px-Leucoexo_oral_cancer.jpg

241. Kurtz KA، Hoffman HT، Zimmerman MB، Robinson RA: 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;129: 354-359.

242. Wright A، Shear M: Epithelial dysplasia immediately adjacent to oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 1985;14: 559-564.

243. Falconieri G، Luna MA، Pizzolitto S، DeMaglio G، Angione V، Rocco M: Eosinophil-rich squamous carcinoma of the oral cavity: a study of 13 cases and delineation of a possible new microscopic entity. *Ann Diagn Pathol* 2008;12: 322-327.

244. Lowe D، Fletcher CDM: Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity، external genitalia، and anus – clinical correlations. *Histopathology* 1984;8: 627-632.

245. Modica LA، Youngberg GA، Avila FO: Melanocyte colonization of an oral carcinoma. *Histopathology* 1990;17: 477-478.

246. Platz H، Fries R، Hudec M . Retrospective DOSAK Study on carcinomas of the oral cavity: results and consequences. J Maxillofac Surg 1986;13: 147-153.

247. Kearsley JH، Thomas S. Prognostic markers in cancers of the head and neck region. Anticancer Drugs 1993;4: 419-429

.

248. Keller AZ. Residence، age، race and related factors in the survival and associations with salivary tumors. Am J Epidemiol 1969;90: 269-277.

249. Bryne M، Koppang HS، Lilleng R، Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J Pathol 1992;166: 375-381.

250. Bryne M، Koppang HS، Lilleng R، Stene T، Bang G، Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med 1989;18: 432-437.

251. Odell EW، Jani P، Sherriff M، Ahluwalia SM، Hibbert J، Levison DA، Morgan PR. The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. Cancer 1994;74: 789-794.

252. Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. Br J Oral Maxillofac Surg 1999;37: 187-193.

253. Laramore GE، Scott CB، al Sarraf M، Haselow RE، Ervin TJ، Wheeler R، Jacobs JR، Schuller DE، Gahbauer RA، Schwade JG، Campbell BH. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23: 705-713.

254**.** Grinspan D، Abulafia J. Oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma). Int J Dermatol 1979;18: 608-622.

255. Kamath VV، Varma RR، Gadewar DR، Muralidhar M. Oral verrucous carcinoma. An analysis of 37 cases. J Craniomaxillofac Surg 1989;17: 309-314.

256. McCoy JM، Waldron CA. Verrucous carcinoma of the oral cavity. A review of forty-nine cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1981;52: 623-629.

257. Tornes K، Bang G، Stromme Koppang H، Pedersen KN. Oral verrucous carcinoma. Int J Oral Surg 1985;14: 485-492.

258. Shroyer KR، Greer RO، Fankhouser CA، McGuirt WF، Marshall R. Detection of human papillomavirus DNA in oral verrucous carcinoma by polymerase chain reaction. Mod Pathol 1985;6: 669-672.

259. http://www.contempclindent.org/articles/2012/3/1/images/ContempClinDent_2012_3_1_60_94548_f7.jpg

260. Neville BW، Damm DD، Allen CM، Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 2 nd ed. W.B. Saunders: Philadelphia 2002.

261. http://www.webpathology.com/image.asp?case=157&n=1

262. http://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/tongue_and_mouth/squamous_cell_carcinoma،_papillary_variant،_tongue.aspx

263.

http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0915699211001026-gr4.sml

264. http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S026643560800171X-gr2.sml

265. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396063/figure/fig03

266. Allon D، Kaplan I، Manor R، Calderon S. Carcinoma cuniculatum of the jaw: a rare variant of oral carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94: 601-608.

267. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311953/figure/Fig2

268. Castro TPPG، Bussoloti Filho I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72(2): 272-82.

269. Chaudhary AK، Pandya S، Mehotra R، Bharti AC، Singh M، Singh M. Comparative study between the Hybride Capture II test and PCR based assay for the detection of human papillomavirus DNA in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. Virol J. 2010;7: 253.

270. Fernandes JV، Meissner RV، Carvalho MGF، Fernandes TAAM، Azevedo PRM، et al. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. Int J Gynecol Obstet. 2009;105: 21-4.

271. Gonzáles-Losa MR‹ Manzano-Cabrera L‹ Ruenda Gordilo F‹ Hernándes Solís SE‹ Puerto Solís M. Low prevalence of high risk Human Papilomavirus in normal oral mucosa by hybrid capture 2. Braz J Microbiology. 2008;39(1): 32-4.

272. Batsakis JG‹ Rice DH‹ Solomon AR. The pathology of head and neck tumors: squamous and mucous-gland carcinomas of the nasal cavity‹ paranasal sinuses‹ and larynx‹ part 6. Head Neck Surg 1980;2: 497-508.

273. Wenig BM. Tumors of the upper respiratory tract‹ PartA: Nasal cavity‹ paranasal sinuses and nasopharynx. In: Diagnostic Histopathology of Tumors‹ Fletcher CDM‹ ed.‹ Churchill Livingstone: London 2000.

274. Crissman JD‹ Sakr WA. Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma. In: Head and Neck Surgical Pathology‹ Pilch BZ‹ ed.‹ Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2001; pp. 34-52.

275. Buchwald C‹ Lindeberg H‹ Pedersen BL‹ Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980-1998. Laryngoscope 2001;111: 1104-1110.

276. Leclerc A‹ Luce D‹ Demers PA‹ Boffetta P‹ Kogevinas M‹ Belli S‹ Bolm-Audorff U‹ Brinton LA‹ Colin D‹ Comba P‹ Gerin M‹ Hardell L‹ Hayes RB‹ Magnani C‹ Merler E‹ Morcet JF‹ Preston-Martin S‹ Vaughan TL‹ Zheng W. Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies. Am J Ind Med 1997;31: 153-165.

277. Luce D‹ Gerin M‹ Leclerc A‹ Morcet JF‹ Brugere J‹ Goldberg M. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. Int J Cancer 1993;53: 224-231.

278. Roush GC. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. Head Neck Surg 1979;2: 3-11.

279. Zhu K‹ Levine RS‹ Brann EA‹ Hall HI‹ Caplan LS‹ Gnepp DR. Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. Int J Cancer 2002;99: 119-123.

280. Taxy JB. Squamous carcinoma of the nasal vestibule: an analysis of five cases and literature review. Am J Clin Pathol 1997;107: 698-703.

281. http://www.google.com/imgres?q=squamous+cell+carcinoma+of+the+nasal+cavity&um=1&sa=N&biw=1280&bih=651&hl=en&tbm=isch&tbnid=jmhr3HdvpiI1-M:&imgrefurl=http://pathologyoutlines.com/nasal.html&docid=5_oD1fk4mISEkM&imgurl=http://www.entusa.com/Nasal%252520Photos/20040812-squamous-papilloma-nose.jpg&w=750&h=563&ei=MmSsUZ2ZOcmH4gStm4GICw&zoom=1&ved=1t:3588,r:9,s:0,i:110&iact=rc&dur=540&page=1&tbnh=175&tbnw=221&start=0&ndsp=17&tx=983&ty=408

282. Sobin LH‹ Wittekind C. TNM: Classification of Malignant Tumours. 6th ed. John Wiley & Sons: New York 2002.

283. http://dev.epubbud.com/uploads/1/3/3/6/13366375/images/Berek___Novak_s_Gynecology_14_ed_pdf/index-2336_1.jpg

284. http://www.alpfmedical.info/squamous-cell/images/4808_11_7-nasal-squamous-cell-carcinoma.jpg

285. Orvidas LJ، Lewis JE، Olsen KD، Weiner JS. Intranasal verrucous carcinoma: relationship to inverting papilloma and human papillomavirus. Laryngoscope 1999;109: 371-375.

286. Ram B، Saleh HA، Baird AR، Mountain RE. Verrucous carcinoma of the maxillary antrum. J Laryngol Otol 1998;112: 399-402.

287. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1998;32: 1-21.

288. Jahn AF، Walter JB، Farkashidy J. Verrucous carcinoma of the nasopharynx—a clinicopathologic case report. J Otolaryngol 1980;9: 84-89.

289. Newman AN، Colman M، Jayich SA. Verrucous carcinoma of the frontal sinus: a case report and review of the literature. J Surg Oncol 1983;24: 298-303.

290. Wieneke JA، Thompson LD، Wenig BM. Basaloid squamous cell carcinoma of the sinonasal tract. Cancer 1999;85: 841-854.

291. Ferlay J، Bray F، Pisani P، Parkin DM. Globocan 2000: cancer incidence، mortality and prevalence worldwide 2001.

292. Parkin DM، Whelan SL، Ferlay J، Teppo L، Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents، Vol. VIII. IARC Press: Lyon 2003.

293. Ning JP، Yu MC، Wang QS، Henderson BE. Consumption of salted fish and other risk factors for nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Tianjin، a lowrisk region for NPC in the People's Republic of China. J Natl Cancer Inst 1990;82: 291-296.

294. Yu MC، Garabrant DH، Huang TB، Henderson BE. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou، China. Int J Cancer 1990;45: 1033-1039.

295. Yuan JM، Wang XL، Xiang YB، Gao YT، Ross RK، Yu MC. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai، China. Int J Cancer 2000;85: 358-363.

296. Chen CL، Hsu MM. Second primary epithelial malignancy of nasopharynx and nasal cavity after successful curative radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. Hum Pathol 2000;31: 227-232.

297. Teo P، Tai TH، Choy D. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16: 471-474.

298. Shanmugaratnam K، Chan SH، de-The G، et al. Histopathology of nasopharyngeal carcinoma: correlations with epidemiology، survival rates and other biological characteristics. Cancer 1979;44: 1029-1044.

299. Zaatari GS، Santoianni RA. Adenoid squamous cell carcinoma of the nasopharynx and neck region. Arch Pathol Lab Med 1986;110: 542-546.

300. http://www.landesbioscience.com/curie/images/chapters/Nicholls9color.jpg

301. Bosq J، Gatter KC، Micheau C، Mason DY: Role of immunohistochemistry in diagnosis of nasopharyngeal tumours. *J Clin Pathol* 1985;38:845-848.

302. Gusterson BA، Mitchell DP، Warburton MJ، Carter RL: Epithelial markers in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. An immunocytochemical study. *J Clin Pathol* 1983;36: 628- 631.

303. Curtis JL، Rubinstein LJ: Pigmented olfactory neuroblastoma. A new example of melanotic neuroepithelial neoplasm. *Cancer* 1982;49: 2136-2143

304. Oppedal BR، Bohler PJ، Marton PF، Brandtzaeg P: Carcinoma of the nasopharynx. Histopathological examination with supplementary immunohistochemistry. *Histopathology* 1987; 11: 1161-1169.

305. Kneile JR، Tan G، Suster S، Wakely Jr PE: Expression of CD30 (Ber-H2) in nasopharyngeal carcinoma، undifferentiated type and lymphoepithelioma-like carcinoma. A comparison study with anaplastic large cell lymphoma. *Histopathology* 2006; 48: 855-861.

306. Lauriola L، Michetti F، Sentinelli S، Cocchia D: Detection of S-100 labelled cells in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Pathol* 1984;37: 1235-1238.

307. Giannini A، Bianchi S، Messerini L، Gallo O، Gallina E، Asprella Libonati G، Omi P، Zampi G: Prognostic significance of accessory cells and lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma. *Pathol Res Pract* 1991;187: 496-502.

308. Faccioli S، Cavicchi O، Caliceti U، Ceroni AR، Chieco P: Cell proliferation as an independent predictor of survival for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Mod Pathol* 1997;10: 884-894.

309. Shanmugaratnam K، Chan SH، de-The G، Goh JEH، Khor TH، Simons MJ، Tye CY: Histopathology of nasopharyngeal carcinoma. Correlations with epidemiology، survival rates، and other biological characteristics. *Cancer* 1979;44: 1029-1044.

310. Nomori H، Watanabe S، Nakajima T، Shimosata Y، Kameya T: Histiocytes in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. *Cancer* 1986;57: 100-105.

311. Roychowdhury DF، Tseng Jr A، Fu KK، Weinberg V، Weidner N: New prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma; tumor angiogenesis and c-erbB2 expression. *Cancer* 1996;77: 1419-1426.

312. Morshed K. Association Between Human Papillomavirus infection and Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. Journal of Medical Virology 2010 82:1017–1023.