

Wirus brodawczaka ludzkiego jako czynnik etiologiczny i prognostyczny dla chorych na raka gardła środkowego leczonych z zastosowaniem radioterapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Cel pracy

Celem cyklu prac była ocena częstości występowania raka płaskonabłonkowego związanego z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (HR-HPV) oraz roli HR-HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na raka gardła środkowego (RGŚ) leczonych definitywnie (radycznie) samodzielnym napromienianiem (RT) lub w skojarzeniu z chemioterapią (CRT), w latach 2012 - 2015 w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym, Oddziale w Gliwicach. Celem dodatkowym pracy była szczegółowa analiza porównawcza parametrów kliniczno-patologicznych z uwzględnieniem stanu immunologicznego oraz przeżycia u chorych na RGŚ HR-HPV(+) i HR-HPV(-).

Material i metody

Analizie poddano 127 (publikacja 1) i 85 (publikacja 2) chorych na RGŚ HRHPV(-) i HR-HPV(+). W pierwszej pracy dokonano analizy porównawczej parametrów stanu immunologicznego przed i po CRT oraz oceny związku tych parametrów z przeżyciem. W drugiej pracy zbadano wpływ intensywności nacieków makrofagów o fenotypach M1 lub M2 łącznie (CD68+) oraz tylko M2 (CD163+) na wyniki leczenia. W trzeciej poglądowej publikacji dokonano przeglądu i omówienia wskazań do wsparcia żywieniowego oraz rodzajów żywienia u chorych na RRGiSz, zwłaszcza pacjentów z rozpoznanym RGŚ, poddawanych RT/CRT, z uwzględnieniem statusu HR-HPV.

Wyniki

Obie grupy chorych: HR-HPV(-) i HR-HPV(+) były porównywalne pod względem wieku i płci. W obu grupach dominowała płeć męska. Migdałek podniebienny był najczęstszą lokalizacją RGŚ w obu grupach, ale częstość występowania guza w tej lokalizacji gardła środkowego była różna w zależności od statusu HR-HPV: 79,7% pacjentów stanowili chorzy HR-HPV(+) a 64,7% chorzy HRHPV(-) ($p = 0,01$). W obu grupach najczęściej występował stopień zaawansowania guza T2/T3, a w badaniu histopatologicznym najczęstszym stopniem zróżnicowania histologicznego (grading) było G2.

U pacjentów HR-HPV(+) odnotowano znamienne wyższe zaawansowanie regionalne w porównaniu z chorymi HR-HPV(-). CRT była istotnie częściej stosowana u pacjentów HR-HPV(+) w porównaniu z pacjentami HR-HPV(-).

Zaobserwowano różne immunologiczne i hematologiczne czynniki prognostyczne dla przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od choroby (DFS) przed i po leczeniu u pacjentów HR-HPV(+) i HR-HPV(-). Status HR-HPV okazał się bardzo silnym czynnikiem prognostycznym zarówno w odniesieniu do przeżycia całkowitego jak i wolnego od choroby, ponieważ przeżycie całkowite i wolne od choroby były istotnie dłuższe u pacjentów HR-HPV(+) w porównaniu z chorymi HR-HPV(-) (odpowiednio $p = 0,0008$ i $p = 0,0009$).

U pacjentów z HR-HPV(+) RGŚ stwierdzono istotnie intensywniejszy naciek zarówno makrofagów M1/M2 jak i M2 we fronie guza w porównaniu z pacjentami HR-HPV(-). Nacieki z obu typów makrofagów w podścielisku guza były mniej intensywne i nie różniły się między tymi grupami. W grupie pacjentów HRHPV(-) intensywny naciek makrofagów CD163+ wiązał się ze znamienne krótszym przeżyciem wolnym od wznowy lokoregionalnej, przeżyciem wolnym od przerzutów odległych oraz całkowitym przeżyciem.

Pacjenci chorzy na RGŚ są narażeni na niedożywienie i wymagają wsparcia żywieniowego. Chorzy z HPV(+) RGŚ mogą być bardziej narażeni na niedożywienie związane z wyższą toksycznością leczenia onkologicznego i należy rozważyć u nich intensywniejsze wsparcie żywieniowe.

Wnioski

Chorzy na RGŚ HR-HPV(+) znamienne różnią się od chorych HR-HPV(-). Są oni w mniejszym stopniu obciążeni chorobami współistniejącymi. Charakteryzują ich wyższym zaawansowaniem regionalnym choroby (przerzuty do węzłów chłonnych szyi). W przypadku chorych HR-HPV(+) migdałek podniebienny jest wyraźnie najczęstszą pierwotną lokalizacją RGŚ, podczas gdy u chorych HR-HPV(-) odnotowuje się guzy w obrębie wszystkich części anatomicznych gardła środkowego. Guzy HR-HPV(+) wykazują istotnie częściej niski stopień zróżnicowania histologicznego w porównaniu z guzami HR-HPV(-). Status HR-HPV jest silnym korzystnym czynnikiem prognostycznym, ponieważ zarówno przeżycie całkowite, jak i przeżycie wolne od choroby jest istotnie dłuższe u chorych na RGŚ HR-HPV(+). Chorzy HR-HPV(+) wykazują wyższe zaawansowanie regionalne, co implikuje znamienne częstsze stosowanie CRT w schemacie leczenia. W grupie pacjentów HR-HPV(-) intensywne nacieki makrofagów M1/M2 korelują z wyższym ryzykiem wznowy węzłowej, a intensywne nacieki M2 są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla wznowy lokoregionalnej, przeżycia bez przerzutów i przeżycia całkowitego. Chorzy na RGŚ, zwłaszcza HR-HPV(+), są narażeni na niedożywienie i wymagają wsparcia żywieniowego.