

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

NOWOTWORY 2023, tom 8, supplement 2, 1-80



N Narodowy
Instytut
Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy



Czynniki predykcyjne i prognostyczne w rakach ustnej części gardła – ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego

Dorota Kiprian

100 lat
czasopisma
Nowotwory

VM
VIA MEDICA

**Supplement
2/2023**

Nowotwory. Journal of Oncology – indeksacja:
Scopus, EMBASE, Google Scholar, CrossRef, 100 punktów MEiN

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Redaktor naczelny

Wojciech M. Wysocki

Epidemiologia nowotworów – Redaktor działu: Marta Mańczuk

Profilaktyka nowotworów i zdrowie publiczne – Redaktor działu: Paweł Koczkodaj

Nowotwory wątroby – Redaktor działu: Andrzej L. Komorowski

Żywność kliniczna w onkologii – Redaktor działu: Aleksandra Kapała

Rada redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)
B. Bobek-Billewicz
L. Cataliotti (Włochy)
M. Dębiec-Rychter (Belgia)
J. Didkowska
R. Duchnowska
R. Dziadziuszko
A. Eggermont (Francja)
J. Fijuth
K. Herman
S. Grodecka-Gazdecka
H. zur Hausen (Niemcy)
J. Jassem
A. Jeziorski
A. Kawecki
R. Kordek
M. Krawczyk
M. Krzakowski
J. Kuźdżał
M. Litwiniuk
A. Maciejczyk
B. Maciejewski
S. Mrowiec
A. Nasierowska-Guttmejer

Z.I. Nowecki
J. Overgaard (Dania)
J. Piekarski
W. Polkowski
J. Reguła
R. Rosell (Hiszpania)
P. Rutkowski
B. Sas-Korczyńska
M.I. Saunders (Wielka Brytania)
J.A. Siedlecki
E. Sierko
K. Składowski
I.E. Smith (Wielka Brytania)
H.D. Suit (Kanada)
R. Suwiński
I. Tannock (Kanada)
A. Turrisi (USA)
C.J.H. van de Velde (Holandia)
J.B. Vermorken (Belgia)
J. Walewski
M. Weñicka-Jaśkiewicz
P. Wysocki

Redaktor honorowy

Edward Towpik

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

dwumiesięcznik

oficjalny organ



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ONKOLOGICZNEGO



im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

czasopismo



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

Redaktorzy prowadzący: Agnieszka Wrzesień, Aleksandra Cielecka

Journal Club: Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz-Zielińska, Magdalena Dróżka, Anna Kaczmarczyk

Adres redakcji:

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Adres korespondencyjny:

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków
pokój 309
tel. 512 177 774
e-mail: redakcja@nowotwory.edu.pl
www.nowotwory.edu.pl

Adres wydawcy:

VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (48) 58 320 94 94, faks (48) 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, www.viamedica.pl

ISSN: 2543-5248

e-ISSN: 2543-8077



22-6131.018.001

Czynniki predykcyjne i prognostyczne w rakach ustnej części gardła – ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego

Dorota Kiprian

*Zakład Radioterapii, I Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie*

Spis treści

Streszczenie.....	5
Abstract.....	7
Wprowadzenie	9
Epidemiologia	9
Patomorfologia i etiopatogeneza	10
Czynniki ryzyka raka HPV-zależnego i raka HPV-niezależnego.....	11
Budowa anatomiczna i mikroskopowa ustnej części gardła	11
Metody oceny statusu HPV w raku ustnej części gardła.....	11
Charakterystyka kliniczna chorych w zależności od statusu HPV	12
Leczenie chorych na raki ustnej części gardła z uwzględnieniem statusu HPV.....	15
Cel	16
Materiał i metody	16
Badanie histopatologiczne – ocena statusu HPV.....	17
Badanie immunohistochemiczne białka p16.....	17
Badanie DNA HPV metodą ISH.....	18
Badanie DNA HPV metodą PCR.....	18
Leczenie	18
Statystyka	19
Materiał	19
Wyniki	23
Ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na przeżycia całkowite.....	23
Ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na przeżycia wolne od progresji.....	31
Czynniki związane z częstością występowania progresji uwzględniające zgony jako zdarzenie konkurencyjne	36
Porównanie grupy chorych z HPV-zależnym i HPV-niezależnym rakiem ustnej części gardła.....	44
Dyskusja.....	63
Wnioski.....	71
Piśmiennictwo.....	71
Załącznik nr 1. Dodatkowe tabele.....	75
Załącznik nr 2. Spis tabel	78
Załącznik nr 3. Spis rycin	79

Streszczenie

Wprowadzenie. Rak płaskonabłonkowy ustnej części gardła stanowi istotny problem kliniczny, którego znaczenie w ostatnich latach systematycznie rośnie. W ciągu ostatnich dekad coraz większą rolę w etiopatogenezie raków narządów głowy i szyi odgrywają czynniki wirusowe, w tym przede wszystkim wirus brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV). Zakażenie HPV odgrywa szczególną rolę w rozwoju raków zlokalizowanych w ustnej części gardła. U osób leczonych z powodu raka ustnej części gardła o etiologii wirusowej obserwuje się korzystniejsze – w porównaniu do chorych na klasyczne raki głowy i szyi – rokowanie. Potwierdzają to liczne analizy z ostatnich dekad. Obserwacje te dały podstawy do podjęcia kontrolowanych badań klinicznych z intencją deeskalacji intensywności leczenia opartego od lat na jednoczesnej chemioradioterapii. Wszystkie dotychczasowe badania kliniczne dały wyniki negatywne, czyli wykazywano, że zmniejszenie intensywności leczenia w potencjalnie lepiej rokującej populacji daje gorsze wyniki niż standardowa chemioradioterapia. Co więcej, po dłuższej obserwacji chorych na raki HPV-zależne okazało się, że w wielu przypadkach z czasem rośnie ryzyko progresji. Równocześnie postęp technologiczny radioterapii i optymalizacja postępowania wspomagającego przełożyły się na poprawę wyników leczenia również u chorych na HPV-niezależne raki ustnej części gardła. Pojawiające się wątpliwości co do rzeczywistego wpływu zakażenia HPV na przebieg raka ustnej części gardła, uzasadniają przeprowadzenie analizy histoklinicznych czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych leczonych w jednym ośrodku według jednolitych protokołów terapeutycznych.

Cel. Celem tej pracy jest:

- określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych, które wpływają na zmienne czasu przeżycia chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła,
- analiza wpływu wybranych czynników histoklinicznych na zmienne czasu przeżycia w zależności od statusu HPV,
- ocena znaczenia prognostycznego ekspresji białka p16 i obecności DNA HPV w oparciu o badanie PCR (*polymerase chain reaction*),
- analiza przyczyn niepowodzeń leczenia i określenie zasad obserwacji po leczeniu zależnie od statusu HPV,
- analiza wpływu podania skumulowanej dawki cisplatyny na zmienne czasu przeżycia z uwzględnieniem zależności od zakażenia HPV.

Materiał i metody. Przeprowadzono retrospektywną analizę grupy 220 chorych leczonych z założeniem radykalnym z powodu raka ustnej części gardła – w latach 2007–2020

w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego. Podstawę rozpoznania stanowiło badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnoego z określeniem statusu zakażenia HPV. Chorzy kwalifikowani byli do napromieniania z założeniem radykalnym, stosowanym jako metoda samodzielna lub skojarzona z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej. U części osób przed chemioradioterapią zastosowano indukcyjną chemioterapię ze względu na wyjściowo zaawansowane zmiany węzłowe. W charakterystyce klinicznej chorych uwzględniono następujące dane: wiek, płeć, lokalizację guza w obrębie ustnej części gardła środkowego, stopień klinicznego zaawansowania według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*), stopień histopatologicznego zróżnicowania raka, choroby współistniejące, stopień sprawności fizycznej według ECOG/WHO, status HPV z ekspresją białka p16. Wymienione czynniki histokliniczne oceniono pod kątem znaczenia predykcyjnego i prognostycznego. Analizie poddano również schemat leczenia oraz wysokość skumulowanej dawki cisplatyny, którą otrzymał chory. Ocenie poddano zmienne czasu przeżycia: przeżycie całkowite, wolne od progresji, w tym progresji miejscowej, i przeżycie wolne od przerzutów. Ocenie poddano również wczesną odpowiedź na leczenie, stopień regresji raka 3 miesiące po leczeniu (ocena kliniczna chorego i badania obrazowe) i jej wpływ na zmienne czasu przeżycia. Zmienne czasu przeżycia (przeżycie całkowite [*overall survival* – OS], czas wolny od progresji [*progression-free survival* – PFS]) oszacowano na podstawie metod Kaplana-Meiera i porównano za pomocą testów log-rank oraz Peto i Peto. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono metodą proporcjonalnej regresji ryzyka – Coxa, oceniając założenie proporcjonalnego ryzyka z uwzględnieniem testu reszt Schoenfelda. Interakcje dwuwariantowe były brane pod uwagę tylko przy sprawdzaniu określonych hipotez. Do oszacowania skumulowanej częstości występowania (*cumulative incidence function* – CIF) dla progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych wykorzystano nieparametryczną funkcję CIF Kalbfleischa i Prentice’a. Funkcja ta jest właściwą statystyką podsumowującą dla analizy konkurencyjnych danych dotyczących ryzyka. Do badania czynników związanych z progresją lokoregionalną lub przerzutami odległymi wykorzystano model konkurencyjnego ryzyka Fine’a i Greya. Test Greya porównuje skumulowaną funkcję częstości bezpośredniego występowania. Ocena czynników wpływających na ryzyko zgonu, progresji miejscowej i przerzutów odległych w ciągu 24 miesięcy od zakończonego

leczenia została poddana również wielowariantowej analizie regresji logistycznej.

Analizowano grupę 220 chorych. We wszystkich przypadkach leczenie prowadzono z założeniem radykalnym. W badanej grupie było 170 mężczyzn i 50 kobiet w wieku od 27 do 84 lat. Średnia wieku wynosiła 58,3 roku. Stopień sprawności 0 stwierdzono u 94 chorych, natomiast 1 u 126 pozostałych. Uwzględniając podział anatomiczny gardła środkowego, najczęstszą lokalizacją rozwoju raka był migdałek podniebienny, który był miejscem wyjścia nowotworu u 156 chorych. Inne lokalizacje ogniska pierwotnego stanowiła podstawa języka u 35 chorych lub inne struktury ustnej części gardła u 29 pozostałych. W większości przypadków (116) zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego o niskim stopniu zróżnicowania komórkowego G3, u 102 chorych rozpoznano raka o średnim stopniu zróżnicowania komórkowego G2, a jedynie u 3 osób raka płaskonabłonkowego o wysokim stopniu zróżnicowania komórkowego G1. U większości pacjentów włączonych do tej analizy w dniu diagnozy stwierdzano IV (170 osób) lub III (33 osoby) stopień zaawansowania. Przerzuty do węzłów chłonnych w stopniu N2 stwierdzono u 55 osób, w stopniu N3 u 42, a w stopniu N0–N1 u 66. U 144 chorych rozpoznano raki HPV-zależne, zaś u pozostałych 76 HPV-niezależne.

Wyniki. Całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji oszacowano za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera. W grupie poddanej analizie 66,3% chorych przeżyło 3 lata, a 58,2% 5 lat. Czas przeżycia wolny od choroby wynosił w całej grupie odpowiednio 60,1% oraz 53%. Dominującym czynnikiem wpływającym na całkowity czas przeżycia okazało się zakażenie wirusem HPV. W grupie 144 chorych, u których potwierdzono zakażenie HPV, czas całkowitego przeżycia był znacząco dłuższy niż u pozostałych. Różnice okazały się istotne zarówno w analizie dwuwariantowej, jak też w wielowariantowej. Analogiczne zjawisko dotyczyło przeżycia wolnego od progresji, gdzie status HPV okazał się niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielowariantowej ($p = 0,000$). U chorych na raki HPV-niezależne stwierdzono znacząco częstsze przypadki progresji lokoregionalnej ($p = 0,001$). Czynnikiem, który znacząco wpływał na przeżycie całkowite, okazał się stopień sprawności. Stopień sprawności ECOG/WHO 0 okazał się niezależnym, korzystnym czynnikiem prognostycznym. Kolejnym istotnym czynnikiem okazała się pierwotna lokalizacja nowotworu. Chorzy z umiejscowieniem raka w migdałku podniebiennym żyli znacznie dłużej w porównaniu do pozostałych, co dotyczyło także przeżycia wolnego od progresji. Lokalizacja okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielowariantowej dotyczącej zarówno przeżycia całkowitego, jak i wolnego od progresji (odpowiednio $p = 0,014$ i $p = 0,003$). Korzystny wpływ na rokowanie w zakresie przeżyć całkowitych, jak i czasu wolnego od progresji, wiązał się również z niskim zróżnicowaniem histologicznym nowotworu, czyli cechą G3. Należy jednak zaznaczyć, że wpływ cechy G3 okazał się znacząco statystycznie jedynie w analizach dwuwariantowych

($p = 0,0018$ dla OS i $p = 0,005$ dla PFS). Stopień zróżnicowania nowotworu wykazywał ścisłą korelację ze statusem HPV i pierwotną lokalizacją raka. Istotnym, krytycznie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, okazał się brak całkowitej regresji nowotworu po 3 miesiącach od zakończenia leczenia. W analizach wielowariantowych brak regresji miał niezależne znaczenie i wiązał się z czterokrotnie wyższym ryzykiem zgonu ($p = 0,000$) oraz 5,5-krotnie wyższym ryzykiem progresji ($p = 0,000$). W analizie wielowariantowej w populacji chorych na raki HPV-zależne czynnikami o niezależnym korzystnym wpływie na przeżycia całkowite okazała się lokalizacja ogniska pierwotnego w migdałku, stopień sprawności ECOG/WHO 0 oraz całkowita regresja nowotworu po upływie 3 miesięcy. Z kolei w grupie raków HPV-niezależnych jedynym istotnym czynnikiem wiążącym się z lepszym przeżyciem całkowitym, było uzyskanie całkowitej regresji nowotworu. W tej subpopulacji odnotowano także znamienne wpływy chorób współistniejących, czego nie obserwowano u chorych na raki HPV-zależne. W rakach HPV-niezależnych niezależnymi czynnikami ryzyka przeżycia wolnego od progresji okazała się regresja po 3 miesiącach od zakończenia leczenia i skrajne zaawansowanie nowotworu. Analizowano również prognostyczne znaczenie oznaczeń molekularnych. Okazało się, że grupę o najlepszym rokowaniu stanowią przypadki, w których odnotowano zgodność ekspresji p16 z wykryciem wirusa w badaniu PCR. Wynika z tego, że wyłączenie oznaczenia ekspresji p16 ma ograniczone znaczenie prognostyczne i w definiowaniu grup o dobrym rokowaniu powinno być uzupełniane oznaczeniem DNA HPV w PCR. Wysokość skumulowanej dawki cisplatyny ogólnie nie wpływała na przeżycia całkowite, ale w całej analizowanej grupie stwierdzono jej wpływ na przeżycia wolne od progresji. Wpływ ten był widoczny u osób chorych na raki HPV-zależne, natomiast intensywność dawki cisplatyny nie miała znaczenia w rakach HPV-niezależnych.

Wnioski. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi u chorych na raki ustnej części gardła okazał się status HPV, stopień sprawności i z nim powiązane występowanie chorób współistniejących, lokalizacja nowotworu i powiązany z nią niski stopień zróżnicowania patomorfologicznego. Mniejsze znaczenie miało zaawansowanie kliniczne, za wyjątkiem przypadków skrajnego zaawansowania T4 i/lub N3. Profil chorego na raka ustnej części gardła z korzystnym rokowaniem uwzględnia zakażenie HPV, stopień sprawności ECOG/WHO 0, lokalizację w migdałku i niskie zróżnicowanie nowotworu. Odnotowano ścisłą, znamienne korelację pomiędzy zakażeniem HPV, lokalizacją raka w migdałku i niskim zróżnicowaniem. Niezależnymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi w przypadku raków HPV-zależnych okazała się lokalizacja w migdałku oraz stopień sprawności ECOG/WHO 0. Oba te czynniki nie miały znamiennego wpływu na przeżycia w przypadku raków HPV-niezależnych. W rakach HPV-zależnych nie odnotowano istotnego wpływu zaawansowania miejscowego i regionalnego na przeżycie w przeciwieństwie do raków HPV-niezależnych.

W obu podtypach raka ustnej części gardła krytycznym czynnikiem prognostycznym było uzyskanie całkowitej regresji nowotworu ocenianej po 3 miesiącach od leczenia. Wskazuje to na konieczność szybkiej weryfikacji patomorfologicznej przetrwałych zmian i wczesnego wdrożenia leczenia ratującego. Wykazano, że korzystne rokowanie znamienne wiąże się ze zgodnym oznaczeniem ekspresji białka p16 i wykryciem wirusa w badaniu PCR. Chorzy, u których nie wykazano zgodności w obu oznaczeniach molekularnych, cechowali się znamienne gorszym rokowaniem. Wskazuje to na celowość wykonywania obu oznaczeń molekularnych w kierunku infekcji HPV, przede wszystkim w badaniach dotyczących deeskalacji intensywności leczenia. W rakach HPV-niezależnych główną przyczynę niepowodzeń stanowią nawroty lub niewyleczenie lokoregionalne. Przypadki raków HPV-zależnych cechuje wysoka wyleczalność lokoregionalna niezależnie od stopnia zaawansowania zmian w węzłach chłonnych. W obserwacji po leczeniu chorych na raki HPV-niezależne szczególnie nacisk powinno się kłaść na systematyczną ocenę lokoregionalną, natomiast w rakach HPV-zależnych konieczna jest ocena pod kątem przerzutów odległych, również w odległym czasie po leczeniu. Wysokość skumulowanej dawki cisplatyny miała jedynie wpływ na przeżycia wolne od progresji w ocenie analizy dwuwariantowej. Znaczenie intensywności dawki cisplatyny jest bardziej istotne w przypadku raków HPV-zależnych, co potwierdza celowość szerokiego stosowania chemioradioterapii również w przypadkach o potencjalnie lepszym rokowaniu.

Słowa kluczowe: rak ustnej części gardła, wirus brodawczaka ludzkiego, leczenie skojarzone, dawka cisplatyny, czynniki prognostyczne i predykcyjne

Abstract

Introduction. Oral squamous cell carcinoma of the oropharynx represents an important clinical problem whose significance has increased steadily in recent years. In recent decades, viral agents, especially human papillomavirus (HPV), have played an increasingly important role in the etiopathogenesis of head and neck cancers. HPV infection plays a particular role in the development of cancers located in the oropharynx. Patients treated for viral etiological oropharyngeal cancer have a more favorable prognosis compared to patients with classic head and neck cancers. This has been confirmed by numerous studies in recent decades. These observations have given rise to controlled clinical trials with the intention of de-escalating the intensity of treatment based for years on concurrent chemoradiotherapy. All clinical trials to date have yielded negative results; i.e., it has been shown that reducing treatment intensity in a potentially better-prognosing population yields worse results than standard chemoradiotherapy. Furthermore, after a longer follow-up of patients with HPV-dependent cancers, it became apparent that in many cases the risk of progression increases over time. At the same time, technological advances in radiotherapy and the optimization of adjuvant manage-

ment have also translated into improved treatment outcomes in patients with HPV-independent oropharyngeal cancers. Emerging doubts about the real impact of HPV infection on the course of oropharyngeal cancer warrant an analysis of histoclinical predictive and prognostic factors in patients treated at a single center according to uniform therapeutic protocols.

Aim. The aim of this work is to:

- identify predictive and prognostic factors that influence survival time variables in patients treated for oropharyngeal cancer,
- to analyze the influence of selected histoclinical factors on survival time variables in relation to HPV status,
- evaluation of the prognostic significance of p16 protein expression and the presence of HPV DNA based on PCR,
- analysis of causes of treatment failure and definition of posttreatment follow-up according to HPV status,
- analysis of the effect of cumulative cisplatin administration on survival time variables, taking into account the dependence on HPV infection.

Material and methods. A retrospective analysis of a group of 220 patients treated with a radical approach for oropharyngeal cancer between 2007 and 2020 at the Department of Head and Neck Tumors of the M. Skłodowska-Curie National Cancer Institute, National Research Institute was performed. The diagnosis was based on histopathological examination of material taken by excisional biopsy of the primary focus or metastatic lymph node with determination of HPV infection status. The patients were qualified for radical irradiation with a single method, used as a standalone method, or combined with chemotherapy in a concurrent sequence. Some patients received induction chemotherapy prior to chemoradiotherapy due to advanced nodal lesions at baseline. The following data were included in the clinical characteristics of the patients: age, sex, location of the tumor in the oral part of the middle pharynx, clinical stage according to the TNM classification, histopathological differentiation of the cancer, comorbidities, ECOG/WHO performance status, HPV status with expression of the p16 protein. The predictive and prognostic significance of the aforementioned histoclinic factors was assessed. The treatment regimen and the cumulative dose of cisplatin the patient received were also analyzed. The survival time variables were evaluated: overall survival, progression-free survival, including local progression, and metastasis-free survival. The early response to treatment was also assessed; the degree of regression of the cancer 3 months after treatment (patient clinical assessment and imaging studies) and its impact on survival time variables. Survival time variables (OS, PFS) were estimated using Kaplan-Meier methods and compared using log-rank and Peto and Peto tests. Multivariate analysis was performed using the Cox proportional risk regression method, assessing the proportional risk assumption with the Schoenfeld residuals test. Bivariate interactions were only considered when testing specific hypotheses. The nonparametric cumulative

incidence function (CIF) of Kalbfleisch and Prentice was used to estimate CIF for locoregional progression and distant metastasis. This function is an appropriate summary statistic for the analysis of competing risk data. Fine and Grey's competing risk model was used to examine factors associated with locoregional progression or distant metastasis. The Grey's test compares the cumulative incidence function of direct incidence. The evaluation of factors influencing the risk of death, local progression, and distant metastasis within 24 months after completion of treatment was also subjected to a multivariate logistic regression analysis.

A group of 220 patients was analyzed. In all cases, treatment was carried out with a radical approach. There were 170 men and 50 women in the study group, ranging in age from 27 to 84 years. The mean age was 58.3 years. Performance grade 0 was found in 94 patients and grade I in the 126 others. Taking into account the anatomical division of the middle pharynx, the most common location for cancer development was the palatine tonsil, which was the site of tumor origin in 156 patients. The other primary focus locations were the base of the tongue in 35 patients or other structures of the oral pharynx in the other 29 patients. The majority of cases (116) were diagnosed as low-grade G3 squamous cell carcinoma, 102 patients were diagnosed as medium-grade G2 squamous cell carcinoma, and only three patients were diagnosed as high-grade G1 squamous cell carcinoma. The majority of patients included in this analysis were diagnosed with stage IV (170 patients) or stage III (33 patients) on the date of diagnosis. N2 stage lymph node metastases were found in 55 patients, N3 stage in 42 patients, and N0-N1 stage in 66 patients. 144 patients were diagnosed with HPV-dependent cancers and the remaining 76 patients with HPV-independent cancers.

Results. Overall survival and progression-free time were estimated using the standard Kaplan-Meier method. In the analyzed group, 66.3% of the patients survived 3 years and 58.2% survived 5 years. Disease-free survival time was 60.1% and 53% in the overall group, respectively. HPV infection appeared to be the dominant factor affecting overall survival time. In the 144 patients with confirmed HPV infection, the overall survival time was significantly longer than in the others. Differences were significant in both the bivariate and multivariate analysis. The same phenomenon was true for progression-free survival, where HPV status proved to be an independent prognostic factor in multivariate analysis ($p = 0.000$). Patients with HPV-independent cancers had a significantly higher incidence of locoregional progression ($p = 0.001$). The fitness level appeared to be a factor that significantly affected overall survival. A performance status of 0 proved to be an independent favorable prognostic factor. The location of the primary tumor proved to be another significant factor. Patients with the location of the cancer in the palatine tonsils lived significantly longer compared to the others, which also applied to progression-free survival. Location was shown to be an independent prognostic

factor in the multivariate analysis for both overall and progression-free survival ($p = 0.014$ and $p = 0.003$, respectively). A favorable effect on prognosis in terms of overall survival as well as progression-free time was also associated with low histological differentiation of the tumor, that is, the G3 feature. However, it should be noted that the effect of the G3 trait was statistically significant only in bivariate analyses ($p = 0.0018$ for OS and $p = 0.005$ for PFS). The degree of tumor differentiation showed a close correlation with HPV status and primary cancer location. The lack of complete tumor regression 3 months after treatment was found to be a significant critical adverse prognostic factor. In multivariate analyses, the lack of regression was independently significant and was associated with a four-fold higher risk of death ($p = 0.000$) and a five-and-a-half-fold higher risk of progression ($p = 0.000$). In multivariate analysis in the population of HPV-dependent cancers, factors with an independent favorable effect on overall survival appeared to be the location of the primary focus in the tonsil, the ECOG/WHO performance status 0 and complete tumor regression at 3 months. In contrast, in the HPV-independent cancer group, the only significant factor associated with better overall survival was the achievement of complete tumor regression. There was also a significant effect of comorbidities in this subpopulation of patients, which was not observed in HPV-dependent cancers. In HPV-negative carcinomas, regression after 3 months and extreme tumor progression appeared to be independent risk factors for progression-free survival. The prognostic significance of molecular assays was also analyzed. The group with the best prognosis was found to be the cases in which there was a concordance of p16 expression with the detection of the virus by PCR. Therefore, exclusive determination of p16 expression has limited prognostic importance and should be complemented by determination of HPV DNA by PCR in defining groups with a good prognosis. The amount of cumulative dose of cisplatin did not generally have an effect on overall survival, but it was found to have an effect on progression-free survival in the whole group analyzed. This effect was evident in the group of patients with HPV-dependent cancers, while the intensity of the cisplatin dose was not significant in HPV-independent cancers.

Conclusions. Independent prognostic factors in patients with oropharyngeal carcinoma appeared to be HPV status, performance status, and associated presence of comorbidities, tumor location and the associated low degree of pathomorphological differentiation. Of lesser importance was the clinical stage, except in cases of extreme T4 and/or N3. The profile of an oropharyngeal cancer patient with a favorable prognosis takes into account HPV infection, ECOG/WHO performance status 0, location in the tonsil, and low tumor differentiation. A close and significant correlation was observed between HPV infection, location in the tonsil, and low differentiation. Independent favorable prognostic factors for HPV-dependent cancers were found to be location in the tonsil and ECOG/WHO performance

status 0. Both of these factors did not significantly affect survival for HPV-independent cancers. In HPV-dependent cancers, there was no significant effect of local or regional stage on survival compared to HPV-independent cancers. In both subtypes of oropharyngeal cancer, the critical prognostic factor is the achievement of complete tumor regression assessed three months after treatment. This indicates the need for prompt pathomorphological verification of surviving lesions and early implementation of salvage treatment. A favorable prognosis has been shown to be significantly associated with a concordant determination of p16 protein expression and virus detection by PCR. Patients who did not show concordance in both molecular assays had a significantly worse prognosis. This indicates the desirability of performing both molecular assays for HPV infection, primarily in studies of deescalation of treatment intensity. In HPV-independent cancers, the main cause of failure is recurrence or locoregional failure. Cases of HPV-dependent cancers have a high locoregional cure rate regardless of the stage of lymph node lesions. In the post-treatment follow-up of patients with HPV-independent carcinomas, a particular emphasis should be placed on systematic locoregional evaluation, whereas in HPV-dependent carcinomas evaluation for distant metastases is also necessary at a distant time after treatment. The amount of cumulative dose of cisplatin only influenced progression-free survival when assessed by bivariate analysis. The significance of the intensity of the dose of cisplatin is more relevant for HPV-dependent cancers, confirming the advisability of extensive use of chemoradiotherapy also in cases with a potentially better prognosis.

Key words: oropharyngeal cancer, human papilloma virus infection, combining treatment, cumulative cisplatin dose prognostic and predictive factors

Wprowadzenie

Rak ustnej części gardła stanowi istotny problem kliniczny, którego znaczenie w ostatnich latach systematycznie rośnie [1–3]. Jest to związane ze wzrastającą liczbą zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) – jego szczepami patogennymi. I to przekłada się na wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. U osób leczonych z powodu raka ustnej części gardła o etiologii wirusowej obserwuje się korzystniejsze – w porównaniu do chorych na inne typy raków głowy i szyi – rokowania dotyczące przeżyć całkowitych i czasu wolnego od progresji. Potwierdziły to liczne analizy z pierwszej dekady obecnego wieku. Stanowiło to podstawę do podjęcia kontrolowanych badań klinicznych, których intencją była deeskalacja intensywności leczenia opartego od wielu lat na jednoczesnej chemioradioterapii [5–7]. Wszystkie dotychczasowe badania kliniczne dawały wyniki negatywne, czyli wykazywały, że gdy zmniejsza się intensywność leczenia w potencjalnie lepiej rokującej populacji, to daje to gorsze wyniki niż standardowa chemioradioterapia [9]. Co więcej, po dłuższej obserwacji chorych na raki HPV-zależne okazało się,

że u części z nich rośnie ryzyko progresji. Równocześnie postęp technologiczny radioterapii i optymalizacja postępowania wspomagającego przełożyły się na poprawę wyników leczenia również u chorych na HPV-niezależne raki ustnej części gardła. Z tego powodu została podjęta decyzja o przeprowadzaniu analiz histoklinicznych czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na raki ustnej części gardła leczonych w jednym ośrodku według jednolitego protokołu terapeutycznego. Celem tej analizy jest określenie subpopulacji pacjentów, u których zasadne byłoby rozważenie modyfikacji leczenia lub algorytmu badań kontrolnych po jego zakończeniu.

Epidemiologia

Nowotwory narządów głowy i szyi są istotnym problemem klinicznym i epidemiologicznym. Grupa ta obejmuje różne nowotwory umiejscowione w:

- jamie ustnej,
- gardle,
- krtani,
- jamie nosowej,
- zatokach obocznych nosa,
- podstawie czaszki,
- gruczołach ślinowych, oraz
- narządzie słuchu.

W Polsce odsetek zachorowań na te nowotwory niezmiennie od kilku lat waha się od 4,5% do 5,0%. Przekłada się to na około 5500 do 6000 nowych zachorowań (Krajowy Rejestr Nowotworów – KRN, 2020) i 3800 zgonów rocznie. Współczynnik zapadalności rejestrowanej wynosi 26,8/100 tys. Szczyt zapadalności przypada na grupę wiekową >55 lat i wynosi wśród mężczyzn 131,8/100 tys., a wśród kobiet 37,8/100 tys. Najniższą zapadalność na nowotwory głowy i szyi odnotowuje się u osób w wieku poniżej 18 r.ż. – zarówno w grupie mężczyzn jak i kobiet (Ministerstwo Zdrowia – MZ: 2018).

Ostatnio obserwuje się spadek zachorowań na raka krtani, ale rośnie liczba chorych na raka jamy ustnej i ustnej części gardła. Pomimo tendencji malejącej rak krtani pozostaje najczęściej występującym nowotworem narządów głowy i szyi. Podobnie jak w większości nowotworów, ryzyko zachorowania na nowotwory głowy i szyi zwiększa się z wiekiem. Sześćdziesiąt procent tych nowotworów u mężczyzn i 52% u kobiet rozpoznaje się w wieku 45–64 lat. Szczyt zachorowalności przypada w obu grupach pomiędzy 55 a 64 r.ż., po czym następuje spadek. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, w przypadku którego występują dwa szczyty zachorowań, między 15 a 35 r.ż. oraz po 60 r.ż. [10–12]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce na nowotwory złośliwe gardła mężczyźni chorują ponad cztery razy częściej niż kobiety. U mężczyzn zachorowalność rośnie, natomiast u kobiet utrzymuje się na stałym poziomie [10, 11]. U mężczyzn zaobserwowano dwukrotny wzrost zachorowań na nowotwory ustnej części gardła – w ostatnim dwudziestolecu, i ponad trzykrotny wzrost na raka nasady języka. W 2018 roku częstość

występowania raka migdałka podniebiennego, nasady języka i ustnej części gardła wynosiła u mężczyzn odpowiednio 0,6%, 0,2% i 0,3% a u kobiet 0,2%, 0,1% i 0,1% wszystkich nowotworów złośliwych [12]. Jest to związane z rosnącą rolą zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) jako czynnika etiologicznego. Na razie nie ma badań, które dotyczą populacji polskiej pod kątem infekcji HPV i jego udziału w rozwoju raka ustnej części gardła [12].

Patomorfologia i etiopatogeneza

Dziewięćdziesiąt pięć procent nowotworów narządów głowy i szyi stanowią raki płaskonabłonkowe. Dominuje lokalizacja w:

- krtani,
- ustnej części gardła,
- jamie ustnej,
- wardze,
- krtaniowej części gardła,
- zatokach obocznych, oraz
- jamie nosowej.

Głównymi czynnikami kancerogennymi w przypadku raków płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi są dym tytoniowy i alkohol. Mężczyźni, którzy spożywają więcej niż 3 jednostki alkoholu dziennie i kobiety, które spożywają ponad 2 jednostki alkoholu dziennie, są znacznie bardziej podatni na zachorowanie na raka głowy i szyi niż osoby stroniące od alkoholu [13]. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, obserwuje się nowe zjawisko określane jako „fenomen epidemiologiczny”, czyli wzrost liczby nowych zachorowań na nowotwory głowy i szyi u ludzi poniżej 40 r.ż., którzy nigdy nie palili, ani nie nadużywali alkoholu.

Do czynników wpływających na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów narządów głowy i szyi zalicza się również brak lub złą higienę jamy ustnej, przede wszystkim braki w uzębieniu, chorobę próchnicową czy nielezione choroby przyzębia. Źle dobrana proteza lub źle wykonany implant poprzez swoje ciągle mechaniczne drażnienie mogą być przyczyną powstania raka języka lub dna jamy ustnej w miejscu drażnienia [13].

W ciągu ostatnich dekad coraz większe znaczenie w etiopatogenezie raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi odgrywają czynniki wirusowe, w tym przede wszystkim wirus HPV. Zakażenie nim odgrywa szczególną rolę w przypadku rozwoju raków zlokalizowanych w ustnej części gardła:

- migdałki podniebienne,
- podniebienie miękkie,
- podstawa języka,
- tylna ściana gardła.

Charakterystyka histokliniczna raków powstających na podłożu zakażenia HPV wskazuje, że powinny być one traktowane jako odrębna jednostka chorobowa. Raki HPV-zależne występują zazwyczaj u osób młodszych, które nie nadużywają tytoniu i alkoholu. Istotną rolę w etiopatogenezie odgrywają zachowania seksualne. Nowotwory te zazwyczaj cechują się niższym stopniem zróżnicowania i większą dynamiką progre-

sji, w tym ryzykiem wczesnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i narządów odległych. Częstość występowania raków HPV-zależnych jest zróżnicowana w zależności od regionu świata. Najwięcej, bo 70% stwierdza się w Stanach Zjednoczonych, w Europie około 50% – z widocznymi różnicami pomiędzy krajami. W krajach Europy środkowej częstość występowania jest na poziomie 50% [14–17]. W Polsce dotychczas nie przeprowadzono zadawalających badań dotyczących epidemiologii infekcji wirusem HPV i jego wpływu na występowanie raka ustnej części gardła.

Raki płaskonabłonkowe charakteryzują się różnorodnymi zaburzeniami molekularnymi. Dynamiczny rozwój biologii molekularnej pozwala lepiej poznać i zrozumieć mechanizmy ich progresji. Najlepiej poznana i występująca w większości przypadków jest ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR). W wyniku aktywacji szlaku sygnałowego kinazy tyrozynowej związanej z receptorem dochodzi do wielu procesów inicjujących progresję nowotworu, m.in. do:

- proliferacji i migracji komórek,
- hamowanie apoptozy,
- naprawy uszkodzeń letalnych i subletalnych,
- stymulacji angiogenezy.

W rakach płaskonabłonkowych HPV-zależnych rzadsze są mutacje genu *TP53*, natomiast charakteryzują się one często ekspresją białek P16 i P18. Wśród raków narządów głowy i szyi (*head and neck squamous cell carcinoma* – HNSCC) występuje fenotyp zapalny z limfocytami T naciekającymi na guz, często zauważalna jest też ekspresja cząsteczek immunomodulujących. Receptory programowanej śmierci 1 (*programmed death receptor 1* – PD-1) hamują limfocyty T naciekające na guz, tłumią ich aktywację dzięki obecności ligandu receptora zaprogramowanej śmierci komórki 1 (*programmed cell death ligand-1* – PD-L1). PD-L1 (znany również jako homolog B7 1 [B7–H1]) należy do rodziny cząsteczek hamujących punkt kontrolny B7. W tkance niezłośliwej PD-L1 ulega ekspresji na limfocytach, komórkach śródbłonka i komórkach prezentujących antygen (np. makrofagach). Ich wiązanie z receptorem PD-1 na limfocytach T powoduje anergię, hamuje wzrost limfocytów T i wydzielanie cytokin [18]. Sugeruje się, że aktywacja szlaku PD-1 reguluje odpowiedzi limfocytów T. Ekspresję PD-L1 stwierdzono w komórkach kilku nowotworów, w tym w niedrobnokomórkowym raku płuc, czerniaku i płaskonabłonkowych rakach narządów głowy i szyi. Z patomorfologicznego punktu widzenia raki płaskonabłonkowe dzielą się na wysoko, średnio i nisko zróżnicowane (G1–G3). Wśród raków zależnych od czynników kancerogennych, takich jak palenie tytoniu i ekspozycja na alkohol, dominują te wysoko i średnio zróżnicowane, a w rakach HPV-zależnych częstszy jest udział raków nisko zróżnicowanych. Opisane w piśmiennictwie warianty morfologiczne raka płaskonabłonkowego, charakterystyczne dla infekcji HPV to: rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (*non-keratinizing squamous cell carcinoma* – NKSCC), rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący z dojrzwaniem (*non-keratinizing squamous*

cell carcinoma with maturation – NKSCCM) [19–21]. W raku HPV-zależnym częstość występowania tych dwóch wariantów morfologicznych waha się od 70% do 85% przypadków. Pozostałe 15–30% rozpoznawanych przypadków to inne podtypy raka płaskonabłonkowego. Do stosunkowo często wykrywanych wariantów morfologicznych raka płaskonabłonkowego HPV-zależnego zalicza się: raka limfatyczno-nabłonkowego (*lymphoepithelial carcinoma* – LEC), raka płaskonabłonkowego podstawnokomórkowego bazaloidnego (*basaloid squamous cell carcinoma* – BSCC), oraz raka płaskonabłonkowego brodawkowatego (*papillary squamous cell carcinoma* – PSCC) [25–27].

Czynniki ryzyka raka HPV-zależnego i raka HPV-niezależnego

Do infekcji HPV w obrębie rejonu głowy i szyi dochodzi przede wszystkim na drodze kontaktów seksualnych. Do czynników zwiększonego ryzyka zakażenia wirusem należą:

- wczesny wiek rozpoczęcia współżycia (przed 18 r.ż.),
- duża liczba partnerów seksualnych w ciągu życia,
- seks oralny i analny,
- tzw. „głęboki” pocałunek [28–31].

Zmiany w obyczajowości dotyczące zachowań seksualnych sprzyjają zakażeniom przez różne genotypy HPV. Zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego jest około 10% mężczyzn i 3,6% kobiet. U większości zarażonych osób dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa. W części przypadków zakażenie przechodzi w stadium przewlekłe. W tej sytuacji może dojść do rozwoju nowotworu zazwyczaj 10 lat od zakażenia. U chorych z rozpoznaniem raka HPV-niezależnego ustnej części gardła do czynników ryzyka zalicza się nadużywanie alkoholu i palenie papierosów. Rak HPV-niezależny związany z paleniem tytoniu i nadużywaniem alkoholu rozwija się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego pokrywającego migdałek podniebienny, nasadę języka, tylną ścianę gardła i podniebienie miękkie. Natomiast rak związany z HPV w większości przypadków wywodzi się z nabłonka krypt migdałka podniebiennego i migdałka językowego nasady języka. Obszary o bogatym utkaniu chłonnym są uprzywilejowane immunologicznie, co najprawdopodobniej sprzyja rozwojowi w tych miejscach raka związanego z etiologią wirusową [32, 34].

Budowa anatomiczna i mikroskopowa ustnej części gardła

W skład ustnej części gardła, nazywanej również gardłem środkowym (*oropharynx*), wchodzi:

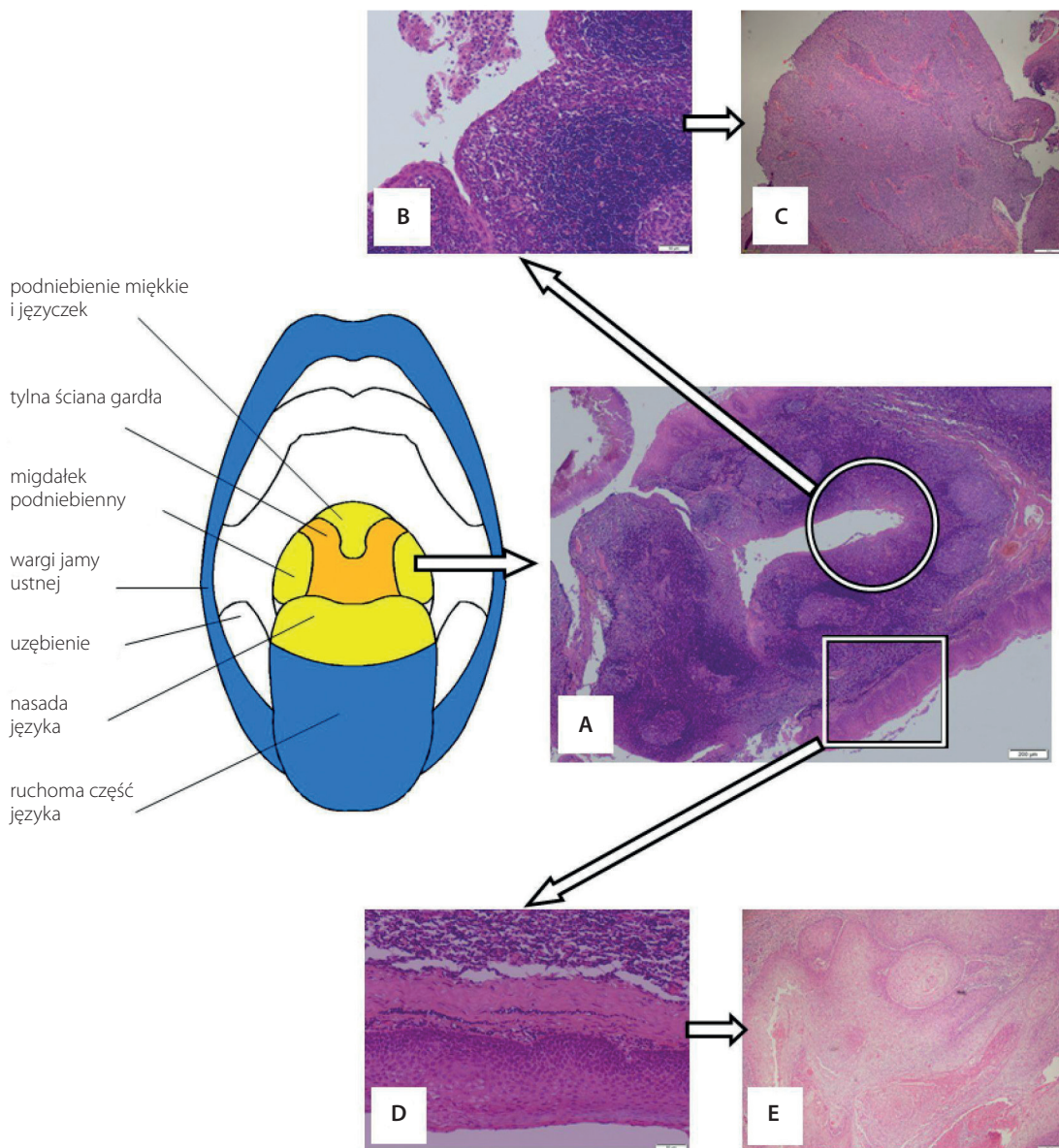
- ściana przednia utworzona z nasady języka i dolka zajętkowego,
- ściana boczna utworzona przez migdałek podniebienny, zatokę migdałka podniebiennego, łuki podniebiennie-językowe i łuki podniebiennie-gardłowe,
- ściana tylna,
- ściana górna utworzona przez podniebienie miękkie i języczek.

Migdałek podniebienny i migdałek językowy nasady języka zawierają tkankę limfatyczną i należą do pierścienia gardłowego chłonnego (pierścień Waldeyera). Migdałki, tak jak pozostałe struktury gardła środkowego, pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, nierogowaciejącym. Nabłonek ma postać siateczkowatą z bogatym utkaniem limfatycznym. Schemat budowy gardła środkowego oraz obraz mikroskopowy migdałka podniebiennego przedstawiono na rycinie 1.

Podczas infekcji HPV dochodzi do włączenia DNA wirusa do genomu gospodarza. Powoduje to utratę genu kodującego białko E2 i w konsekwencji prowadzi do zaburzenia kontroli nad działaniem onkoprotein E6 i E7. Transkrypty mRNA, które powstały wiążą się z proteiną p53 i hamują jej funkcję [35]. Najważniejszy hamowany mechanizm to proces apoptozy dzielących się komórek [36–37]. Nadekspresja p16 w raku wywołanym infekcją HPV pomaga ocenić status wirusa w tkance nowotworowej. W swojej pracy doktorskiej *Ocena udziału wirusa brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogennym w rozwoju raka gardła środkowego* M. Durzyńska przedstawiła mechanizm transformacji nowotworowej związanej z infekcją wirusem HPV (ryc. 2).

Metody oceny statusu HPV w raku ustnej części gardła

Istnieje wiele technik służących do wykrywania HPV. Biologia molekularna pozwala wykryć materiał genetyczny wirusa, którym może być DNA lub mRNA. Do metod opartych na immunohistochemii należy np. ocena nadekspresji białka p16. Warto pamiętać, że każda z metod ma określoną czułość i swoistość, których wartości są określane w stosunku do „złotego standardu”, czyli oceny E6/E7 mRNA metodą RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction*) [38, 39]. Poza tym poszczególne techniki znajdują zastosowanie w różnych typach materiału tkankowego [40, 41]. Rycina 2 przedstawia metody oceny HPV z uwzględnieniem rodzaju produktu, który jest przez nie wykrywany. Mimo wielu technik, które służą do oznaczenia statusu HPV, dotychczas nie osiągnięto konsensusu, która metoda jest najlepsza i czy diagnostyka HPV ma się opierać na jednej metodzie, czy na kilku połączonych [38, 39]. Obecnie większość towarzystw i organizacji naukowych rekomenduje stosowanie metody IHC (immunohistochemicznej) p16 jako wiarygodnego markera oceny aktywnej transkrypcyjnie infekcji HPV w raku gardła środkowego. W 2018 roku The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zaleciło ocenę HPV za pomocą IHC p16 – jako badanie wymagane [4]. Natomiast brytyjskie rekomendacje dotyczące diagnostyki są zgodne z wytycznymi The Royal College of Pathologist i sugerują, aby ocena IHC p16 była badaniem przesiewowym, w którym – w przypadku stwierdzenia silnej jądrowo-cytoplazmatycznej reakcji powyżej 70% – zalecane jest oznaczenie DNA HPV. Wytyczne brytyjskie nie zalecają rutynowego stosowania metody PCR (*polymerase chain reaction*) z blozków parafinowych z uwagi na możliwość kontaminacji i wyniki fałszywie dodatnie [43, 44].



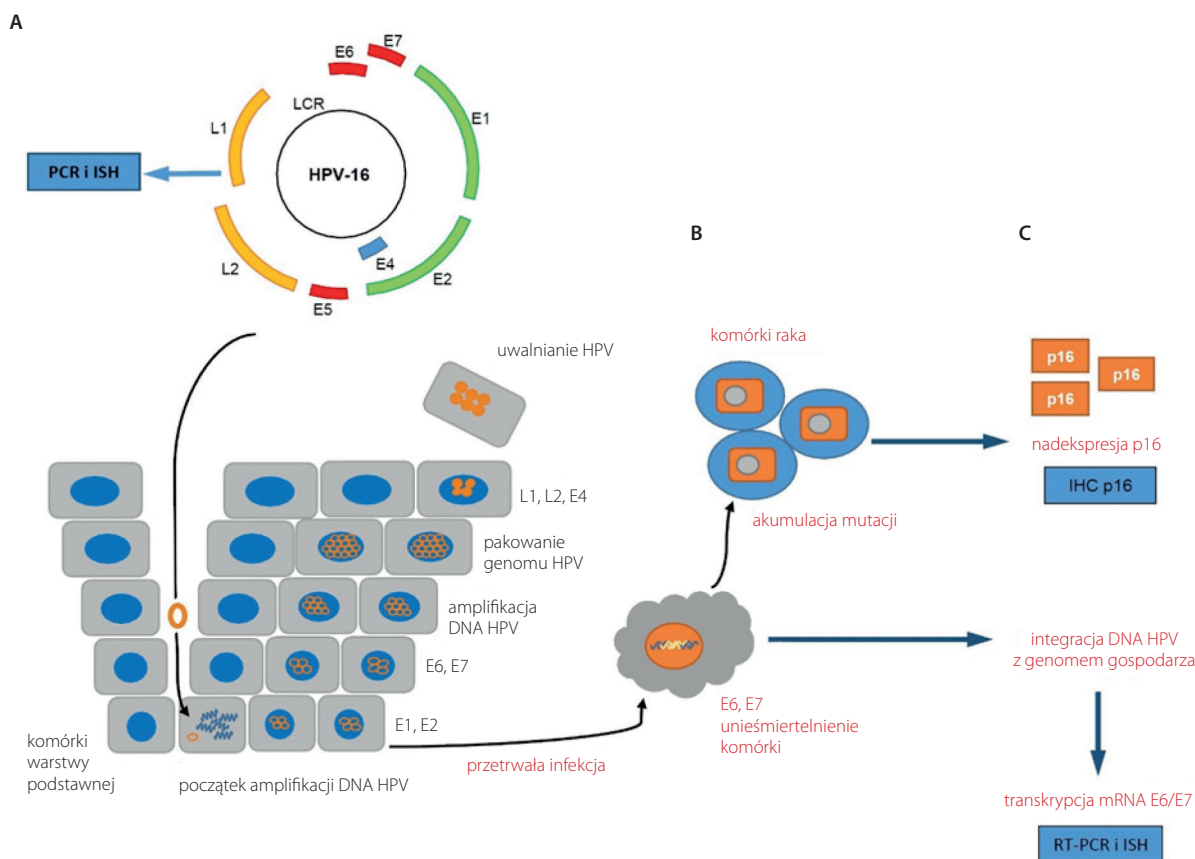
Rycina 1. Schemat budowy anatomicznej ustnej części gardła. Obraz mikroskopowy migdałka podniebiennego. Obraz mikroskopowy raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego i raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego. **A.** Migdałek podniebienny, HE (20x). **B.** Nabłonek krypt migdałka, HE (100x). **C.** Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący, HE (40x). **D.** Nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający, HE (100x). **E.** Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący, HE (40x). Za zgodą i dzięki uprzejmości dr. n. med. M. Durzyńskiej

Według wytycznych opracowanych w 2017 roku przez College of American Pathologists (CAP) w każdym przypadku nowo rozpoznanego raka płaskonabłonkowego ustnej części gardła, niezależnie od typu histopatologicznego, należy oznaczyć status HPV poprzez ocenę ekspresji IHC p16. Dodatkowe badania specyficzne dla wirusa HPV (ocena DNA lub mRNA) nie są konieczne, ale mogą być wykonane, gdy uzna tak patolog lub lekarz klinicysta oraz gdy wymagają tego testy kliniczne. Zalecenia CAP precyzują również kryteria oceny IHC p16 z podziałem na wyniki dodatnie i ujemne. Te kryteria są takie same, jak w rekomendacjach The Royal College of Pathologists [45]. Podobnie klasyfikację TNM (*tumor, nodules i metastases*) opracowane przez Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

i American Joint Committee on Cancer (AJCC) z 2017 roku zalecają wykorzystanie IHC p16, aby ocenić status HPV [46, 47].

Charakterystyka kliniczna chorych w zależności od statusu HPV

Raki HPV-zależne występują u młodszych pacjentów. Podobnie jak cała grupa raków płaskonabłonkowych ustnej części gardła, częściej rozwijają się u mężczyzn niż u kobiet [48]. Chorych na raka HPV-zależnego w momencie rozpoznania najczęściej charakteryzują zaawansowane przerzuty do węzłów chłonnych, często przy niewielkim zawansowaniu ogniska pierwotnego.



Rycina 2. Schemat budowy wirusa HPV oraz przebieg zakażenia i transformacji nowotworowej wywołanej infekcją. **A.** Budowa genomu HPV16. **B.** Przebieg zakażenia HPV. **C.** Transformacja nowotworowa w przebiegu infekcji HPV (czerwony druk). W niebieskich ramkach przedstawiono metody detekcji HPV z uwzględnieniem rodzaju produktu wykrywanego poszczególnymi technikami. Za zgodą i dzięki uprzejmości dr. n. med. M. Durzyńskiej

Raki HPV-zależne cechuje wyższa wrażliwość na napromienianie i chemioterapię. Może być to związane z niższym stopniem zróżnicowania nowotworu, a także odmiennym od pozostałych raków profilem molekularnym. Wyższa podatność raków HPV-zależnych na leczenie przekłada się, w porównaniu do pozostałych raków, na korzystniejsze wskaźniki przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) i czasu wolnego od progresji (*progression-free survival* – PFS) oraz niższe ryzyko zgonu [3]. Przykładowo odsetek dwu- i trzyletniego OS u chorych na raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego wynosi odpowiednio 95% i 82% vs. 62% i 57% przypadków. Podobnie odsetek pięcio- i dziesięcioletniego OS jest znamienne wyższy u chorych na raka wywołanego przez infekcję HPV (79% i 58% vs. 42% i 29%) [49]. U pacjentów chorych na raka o etiologii wirusowej zaobserwowano również wyższy odsetek dwu- i trzyletniego PFS – odpowiednio 86% i 74% vs. 51% i 43%. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że dodatni status HPV jest niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu o 64% niezależnie od wieku i stopnia zaawansowania guza. Już na początku lat 2000 pojawiły się pierwsze publikacje, które skupiały się na analizie czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła. Początkowo

były to badania retrospektywne. W 2008 roku Pedruzzi wraz z zespołem przeprowadził analizę czynników prognostycznych u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej i gardła, którzy byli leczeni radioterapią w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Większość nowotworów była zlokalizowana w migdałku podniebiennym (46,8%) lub na podstawie języka (28,0%). Najczęściej chorobę stwierdzano w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego – III lub IV (92,8%). Odsetek przeżyć 5-letnich całkowitych wynosił 17,6%, a wolnych od progresji 16,2%. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że niezależne czynniki prognostyczne to:

- stan sprawności określanej według skali Zubrod,
- choroby współistniejące,
- zaawansowanie kliniczne nowotworu ze szczególnym uwzględnieniem zaawansowania przerzutów do węzłów chłonnych.

Publikowane były również prace, których celem było określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła, i które wskazywały zakażenie wirusem HPV jako niezależny istotny czynnik wpływający zarówno na odsetek przeżyć całkowitych jak i przeżycia wolne od progresji. W 2010 roku

ukazała się publikacja, w której Kian Ang wraz z zespołem przedstawił retrospektywną analizę związku między zakażeniem wirusem HPV a przeżyciem u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej i gardła w stadium III lub IV, którzy zostali włączeni do badania RTOG 0129 z randomizacją. W badaniu porównywano przyspieszone napromienianie oraz leczenie skojarzone z chemioterapią opartą na cisplatynie z radioterapią frakcjonowaną standardowo. Modele proporcjonalnego ryzyka wykorzystano do porównania ryzyka zgonu wśród pacjentów z rakiem HPV-zależnym i z rakiem HPV-niezależnym. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,8 roku, 3-letni odsetek całkowitego przeżycia był podobny w grupie otrzymującej przyspieszoną radioterapię frakcjonowaną i w grupie otrzymującej standardową radioterapię frakcjonowaną (70,3% w porównaniu z 64,3%; $p = 0,18$). W analizowanej grupie u 63,8% pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła (206 z 323) stwierdzono zakażenie wirusem HPV. Wśród tych chorych obserwowano wyższe odsetki 3-letniego całkowitego przeżycia: 82,4%, w porównaniu z 57,1% wśród pacjentów z nowotworami HPV-ujemnymi ($p < 0,001$). Wykazano również negatywną korelację pomiędzy paleniem tytoniu przez chorych a ryzykiem zgonu i nawrotu choroby. Było to pierwsze badanie, które pozwoliło zakwalifikować chorych do grup prognostycznych o niskim, średnim lub wysokim ryzyku zgonu. W tej klasyfikacji uwzględniano 4 czynniki:

- status HPV,
- lata palenia tytoniu,
- zaawansowanie nowotworu pod względem nacieku pierwotnego,
- przerzuty do węzłów chłonnych.

Udowodniono, że status HPV guza jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym wpływającym na czas przeżycia całkowitego u chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła.

W kolejnej pracy, mającej na celu stratyfikację chorych w grupy prognostyczne, oceniano najważniejsze czynniki prognostyczne u pacjentów z rozpoznaniem rakiem ustnej części gardła leczonych napromieniowaniem lub chemioradioterapią. Te czynniki to:

- zakażenie wirusem HPV,
- historia palenia

– w połączeniu z innymi cechami pacjenta i nowotworu. Chodziło o to, aby opracować nomogram, który mógłby zapewnić zindywidualizowane prognozy wyników leczenia. Stwierdzono, że chorzy z rozpoznaniem raka HPV-zależnego w mniejszym procencie palili papierosy i nadużywali alkohol w porównaniu do grupy z rakiem HPV-niezależnym. Wykazywano w tej grupie mniejszą liczbę ciężkich chorób współistniejących ($p < 0,0001$). Ponadto obecność wirusa HPV korelowała dodatnio z niskim stopniem różnicowania G3 ($p < 0,006$), a nowotwory głównie zlokalizowane były w migdałkach i podstawie języka ($p = 0,001$). Nowotwory HPV-zależne charakteryzowały

się mniejszym zaawansowaniem miejscowym i nasilonymi przerzutami do węzłów chłonnych. Proponowany nomogram predykcyjny został zewnętrznie zwalidowany w niezależnej kohorcie kolejnych pacjentów z rakiem ustnej części gardła. W przypadku całkowitego przeżycia niezależnymi czynnikami przyczyniającymi się do niekorzystnego wyniku leczenia, były:

- płeć męska,
- niski poziom hemoglobiny przed leczeniem (mediana 8,5),
- wyższy stopień T,
- zaawansowanie przerzutów do węzłów chłonnych N2b–N3,
- negatywny status HPV,
- wiele chorób współistniejących.

W przypadku przeżycia wolnego od progresji istotnymi niezależnymi czynnikami prognostycznymi były:

- płeć męska,
- wiele chorób współistniejących,
- wyższy stopień T,
- stopień zaawansowania regionalnego N2b–N3,
- negatywny status HPV [51].

Te czynniki predykcyjne i prognostyczne, szczególnie rola infekcji HPV, zostały potwierdzone w kilku prospektywnych badaniach klinicznych [52, 53]. W ostatnim czasie opublikowano prace wskazujące czynnik molekularny jako potencjalnie predykcyjny i prognostyczny. Najnowsze badania udowadniają, że chorzy na HPV-zależnego raka ustnej części gardła, u których rozpoznanie postawiono na podstawie wyników molekularnych określonych podwójnie zarówno IHC p16 jak i DNA HPV (metodą ISH lub/i PCR), mają lepsze rokowanie nie tylko w porównaniu do pacjentów o wynikach IHC p16–/DNA HPV–, ale również w porównaniu do grup o wynikach IHC p16+/DNA HPV– oraz IHC p16–/DNA HPV+ [54–56]. Stwierdzono, że chorzy z grupy IHC p16+/DNA HPV– charakteryzują się dwukrotnym wzrostem odsetka zgonów w porównaniu do chorych IHC p16+/DNA HPV+ [54].

Ponadto odsetek pięcioletnich przeżyć całkowitych u chorych IHC p16+/DNA HPV– jest niższy w porównaniu do chorych o wynikach IHC p16+/DNA HPV+, ale wyższy w porównaniu do chorych IHC p16–/DNA HPV+ oraz IHC p16–/DNA HPV– [57, 58]. Porównanie najważniejszych cech klinicznych chorych na raka HPV-zależnego i raka HPV-niezależnego zostały przedstawione w tabeli I (Załącznik nr 1. Dodatkowe tabele).

Różnice w charakterystyce i przebiegu klinicznym HPV-zależnych raków ustnej części gardła i pozostałych przełożyły się na modyfikację najnowszej wersji zaleceń TNM opublikowanych przez UICC i AJCC na początku 2017 roku (tab. II [Załącznik nr 1. Dodatkowe tabele]). Według nich nowotwory HPV-zależne są odrębną jednostką chorobową. Zastosowano także różne kryteria oceny zaawansowania guza i przerzutów do węzłów chłonnych oraz stopni zaawansowania klinicznego w zależności od statusu HPV.

Z kolei w tabeli III (Załącznik nr 1. Dodatkowe tabele) przedstawiono najnowszą klasyfikację WHO nowotworów ustnej

części gardła. Tabele IV–VI (Załącznik nr 1. Dodatkowe tabele) przedstawiają kliniczne i patomorfologiczne cechy tych nowotworów.

Nadrzędnym celem procesu diagnostycznego jest precyzyjne ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania TNM, ponieważ wpływa to na dobór odpowiedniego leczenia. Rozpoznanie raka zawsze opiera się na badaniu histopatologicznym przeprowadzonym z biopsji wycinkowej z nacieku pierwotnego lub biopsji gruboigłowej z przerzutowego węzła chłonnoego. Obligatoryjnym badaniem jest ustalenie statusu HPV [13]. Obecnie większość towarzystw i organizacji naukowych rekomenduje stosowanie metody IHC p16 jako wiarygodnego markera oceny aktywnej transkrypcyjnie infekcji HPV w raku gardła środkowego. Aby ustalić stopień zaawansowania klinicznego, konieczne jest – obok badania przedmiotowego – wykonanie badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa (TK) z kontrastem i/lub rezonans magnetyczny z kontrastem. Wskazane jest również wykonanie TK płuc i/lub jamy brzusznej, aby wykluczyć przerzuty odległe – szczególnie, gdy istnieją masywne przerzuty do węzłów chłonnych. W niektórych sytuacjach klinicznych powinna być wykonana pozytonowa tomografia komputerowa (*positron emission tomography* – PET) [13].

Leczenie chorych na raki ustnej części gardła z uwzględnieniem statusu HPV

Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. We wczesnych stopniach T1–2N0 leczeniem z wyboru jest radykalna radioterapia zapewniająca wysokie prawdopodobieństwo wyleczenia przy zachowaniu korzystnego efektu czynnościowo-estetycznego. W ostatnich latach w części ośrodków preferowane jest leczenie operacyjne przy użyciu chirurgii robotowej, które umożliwia uniknięcie napromieniania rejonu głowy i szyi – pod warunkiem wykonania resekcji R0. W większości przypadków napromienianie jest niezbędnym uzupełnieniem chirurgii, a radioterapię uznaje się za leczenie z wyboru. Najczęściej realizowana jest ona za pomocą technik wysokokonformalnych, takich jak radioterapia z modulacją intensywności dawki napromieniania (*intensity modulated radiation therapy* – IMRT), realizowana w sposób statyczny lub dynamiczny (techniki dynamiczne – łukowe). Technika IMRT pozwala precyzyjnie zdefiniować dawkę w obszarze leczenia, jednocześnie maksymalnie chronić struktury krytyczne. Modulacja natężenia wiązki promieniowania oznacza zmiany (niejednorodność) mocy dawki w poprzecznym przekroju wiązki podczas ekspozycji. Dzięki temu można uzyskać niejednorodne rozkłady dawki w objętości napromienianej, podać wysoką dawkę w rejonie nacieku nowotworowego i oszczędzić tkanki zdrowe. Najczęściej stosowane są dawki frakcyjne standardowe konwencjonalne (dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy, 5 x w tygodniu – aż do dawki całkowitej 70 Gy). Dzięki modulacji intensywności napromieniania możliwe jest jednoczesne podanie w różnych obszarach zróżnicowanych dawek frakcyjnych – technika jed-

noczesnego zintegrowanego boostu (*simultaneous integrated boost* [SIB – IMRT]). Skraca to całkowity czas leczenia, a tym samym zwiększa potencjalnie efekt biologiczny napromieniania.

W przypadkach raków miejscowo i regionalnie zaawansowanych, niezależnie od statusu HPV, standardem jest jednoczesna radiochemioterapia. Napromienianie realizowane jest przy użyciu takich samych technik jak w nowotworach o mniejszym stopniu zaawansowania, przy czym szczególna uwaga skupiona jest nie tylko na określeniu obszaru makroskopowego nacieku, ale również na zdefiniowaniu obszarów średniego i niskiego ryzyka występowania nacieku mikroskopowego. Standardowo radioterapia kojarzona jest z cisplatyną (DDP), która podawana jest w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie. Przekłada się to na skumulowaną dawkę 200 mg/m² w skojarzeniu z napromienianiem przyspieszonym oraz 300 mg/m², gdy radioterapia realizowana jest w dawce frakcyjnej standardowej, w ciągu 7 tygodni. Stosowane w niektórych ośrodkach frakcjonowanie dawki DDP (cotygodniowe dawki 35 lub 40 mg/m²) nie poprawia tolerancji leczenia, natomiast według niektórych opracowań, jest mniej skuteczne. Podobnie zastępowanie cisplatyny karboplatyną może skutkować gorszymi wynikami. Warunkiem bezpiecznej chemioradioterapii jest bardzo dobry lub dobry stopień sprawności fizycznej chorego: 0–1 wg ECOG/WHO. Obecnie nie ma kryteriów wiekowych, które limitowałyby podanie chemioterapii. Wykazano znamienne korzyści terapeutyczną z dodania chemioterapii do napromieniania u pacjentów powyżej 71 roku życia. Jeżeli jednak stwierdza się upośledzenie stopnia sprawności fizycznej chorego, zarówno tolerancja jak i wyniki jednoczesnej radiochemioterapii są znacząco gorsze. Dlatego wtedy metoda ta nie powinna być stosowana, preferowane jest wyłączone napromienianie. Gdy istnieją kliniczne przeciwskazania do podania cisplatyny, takie jak upośledzenie czynności nerek, narządu słuchu lub występowanie neuropatii, dobrą opcją jest zastąpienie jej przez inhibitor EGFR – cetuksymab. Kojarzenie napromieniania z cetuksymabem oparte o dane wysokiej wiarygodności jest skuteczniejsze od wyłączonej radioterapii, ale mniej skuteczne od standardowej chemioradioterapii [59, 60].

W ciągu ostatnich dekad wtórnie do postępu w zakresie biologii molekularnej podejmowane były próby modyfikacji standardu leczenia chorych na zaawansowane raki ustnej części gardła. Dominowały dwie koncepcje:

- poprawa skuteczności przeciwnowotworowej poprzez intensyfikację chemioradioterapii,
- poprawa zysku terapeutycznego poprzez zmniejszenie toksyczności leczenia przy zachowaniu chemioradioterapii.

Wydaje się, że istnieje grupa chorych, która mogłaby odnieść korzyść z intensyfikacji chemioradioterapii poprzez dodanie chemioterapii indukcyjnej. Dotychczasowe próby zmierzające do zintensyfikowania terapii systemowej w miejscowo zaawansowanym raku głowy i szyi były w dużej mierze postrzegane jako nieefektywne, ponieważ brakowało udokumentowanej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego,

a toksyczność takiego leczenia była większa w porównaniu ze standardem jednoczesnej radiochemioterapii [63, 64].

Należy pamiętać, że HPV-zależny rak ustnej części gardła jest odrębną jednostką chorobową ze względu na lepsze rokowanie co do przeżyć całkowitych oraz czasu wolnego od progresji w porównaniu z HPV-niezależnym rakiem ustnej części gardła. Zastosowanie konformalnych technik radioterapii, takich jak IMRT, zmniejszyło toksyczność związaną z napromienianiem w leczeniu nowotworów głowy i szyi, jednak dysfagia, kserostomia i zwłóknienie tkanek podskórnych na szyi pozostają nadal dużym problemem klinicznym, który obniża jakość życia chorych. Wśród młodszych pacjentów, którzy mają lepsze rokowania, prowadzono badania kliniczne w celu deeskalacji leczenia i zmniejszenia jego skutków ubocznych. Polegało to na:

- redukcji dawki napromieniania w zależności od efektu chemioterapii indukcyjnej,
- zamianie cisplatyny na mniej toksyczny cetuksymab,
- zmniejszeniu dawki radioterapii uzupełniającej po zabiegach operacyjnych w zależności od wyniku histopatologicznego,
- zastąpieniu radiochemioterapii zabiegami chirurgicznymi przezustnymi [61].

Zestawienie badań klinicznych dotyczących deeskalacji leczenia u chorych na raka HPV-zależnego zostało przedstawione w tabeli VII (Załącznik nr 1. Dodatkowe tabele). Dotychczasowe badania kliniczne nie przyniosły na tyle zadawalających wyników, które byłyby podstawą do zmiany standardu leczenia.

Jednak niezależnie od niepowodzeń należy odnotować wyraźną poprawę indeksu terapeutycznego chemioradioterapii, jaka nastąpiła w ciągu ostatnich dwóch dekad. Było to wynikiem rozwoju technologii i zastosowania nowoczesnych technik napromieniania oszczędzających tkanki zdrowe oraz opracowania standardów leczenia wspomagającego. Potwierdzają to 20% różnice w kilkuletnich przeżyciach całkowitych i czasie wolnym od progresji między chorymi, którzy otrzymywali chemioradioterapię w trakcie badań rejestracyjnych w latach 90., a leczonymi obecnie, gdy radioterapia stanowi ramię kontrolne dla badanych schematów. Niezadawalające wyniki leczenia raków ustnej części gardła mogą być tłumaczone przez odrębną wewnątrznowotworową i międzynowotworową heterogenność raków narządów głowy i szyi. W 2016 r. leczenie humanizowanym przeciwciałem anti-PD-1 (np. pembrolizumabem i niwolumabem) w przypadku nawrotowego i przerzutowego raka narządów głowy i szyi zostało zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych i odpornościowych może służyć jako biomarker odpowiedzi terapeutycznej. Obecnie rośnie wiedza na temat procesów molekularnych, które indukują ekspresję PD-L1 i PD-L2 lub modulują stabilność białka. Zwiększenie skuteczności połączenia standardowych terapii, takich jak radioterapia, chemioterapia, skojarzona radiochemioterapia i przeciwciała przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), cetuksymabu z przeciwciałami anti-PD-1, anti-

-PD-L1, nie zostało potwierdzone w dotychczas prowadzonych badaniach klinicznych dotyczących leczenia radykalnego [61, 62]. Zależność szlaków sygnałowych i ich wpływ na przebieg choroby i wyniki leczenia wymagają dalszych badań klinicznych.

W przypadku raka ustnej części gardła w I i II stopniu klinicznego zaawansowania rokowanie jest dość dobre. Pięcioletnie przeżycia kształtują się na poziomie 70–85%. W wyższych stopniach zaawansowania klinicznego – III i IV – po zastosowaniu standardowego leczenia, czyli jednoczesnej radiochemioterapii, 5-letnie przeżycia wynoszą 40–60%. Raki ustnej części gardła HPV-zależne rokują zdecydowanie lepiej od raków o innej etiologii. Odsetek dwu- i trzyletniego przeżycia całkowitego u chorych na raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego wynosi odpowiednio 95% i 82% vs. 62% i 57% przypadków. Podobnie odsetek pięcioletniego OS jest znacząco wyższy u chorych na raka wywołanego przez infekcję HPV (79% i 58% vs. 42% i 29%) [46]. U chorych na raka o etiologii wirusowej zaobserwowano również wyższy odsetek dwu- i trzyletniego czasu wolnego od progresji, który wynosi odpowiednio 86% i 74% vs. 51% i 43%. Niepowodzenia dotyczą najczęściej niewyleczenia lokoregionalnego, szczególnie w leczeniu chorób w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego lub wznowy lokoregionalnej. Ryzyko progresji odległej, czyli pojawienia się przerzutów odległych, wzrasta wraz z zawansowaniem przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N3) oraz zróżnicowaniem komórkowym (cecha G3).

Cel

Celem tej pracy jest:

- określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych, które wpływają na zmienne czasu przeżycia chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła,
- analiza wpływu wybranych czynników histoklinicznych na zmienne czasu przeżycia w zależności od statusu HPV,
- ocena znaczenia prognostycznego ekspresji białka p16 i obecności DNA HPV w oparciu o PCR,
- analiza przyczyn niepowodzeń leczenia i próba określenia algorytmu obserwacji po leczeniu zależnie od zakażenia HPV,
- analiza wpływu podania skumulowanej dawki cisplatyny na zmienne czasu przeżycia z uwzględnieniem zależności od zakażenia HPV.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę grupy 220 chorych leczonych z założeniem radykalnym z powodu raka ustnej części gardła – w latach 2007–2020, w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego. Podstawę rozpoznania stanowiło badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnego z określeniem statusu zakażenia HPV i ekspresji białka p16. Zakres badań obrazowych niezbędnych dla ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania obejmował:

- TK (w razie wątpliwości dotyczących rozległości naciekania tkanek miękkich zalecano wykonanie MR),
- USG szyi z oceną układu chłonnego,
- biopsję aspiracyjną gruboigłową podejrzanych węzłów chłonnych,
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach lub TK klatki piersiowej,
- USG jamy brzusznej,
- badanie PET-TK w przypadku wątpliwości diagnostycznych oraz gdy konieczne było poszukiwanie ogniska pierwotnego.

Chorzy kwalifikowani byli do napromieniania z założeniem radykalnym, stosowanym jako metoda samodzielna lub skojarzona z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej. U części osób przed chemioradioterapią zastosowano indukcyjną chemioterapię ze względu na wyjściowo zaawansowane zmiany węzłowe. Szczegółowy opis metod leczenia przedstawiono poniżej. W charakterystyce klinicznej chorych uwzględniono następujące dane:

- wiek,
- płeć,
- lokalizację guza w obrębie ustnej części gardła środkowego,
- stopień klinicznego zaawansowania według klasyfikacji TNM,
- stopień histopatologicznego zróżnicowania raka,
- choroby współistniejące,
- stopień sprawności fizycznej według ECOG/WHO,
- status HPV z ekspresją białka p16,
- stężenie albumin oraz hemoglobiny w osoczu mierzone przed rozpoczęciem leczenia.

Wymienione czynniki histokliniczne włączono do analizy ich znaczenia predykcyjnego i prognostycznego. Analizie poddano również schemat leczenia oraz skumulowaną dawkę cisplatyny, którą otrzymał chory. Ocenie poddano zmienne czasu przeżycia: przeżycie całkowite, wolne od progresji, w tym progresji miejscowej, i przeżycie wolne od przerzutów. Oceniono również odpowiedź na leczenie – regresję raka w badaniu kontrolnym wykonywanym 3 miesiące od leczenia (ocena kliniczna chorego i badania obrazowe). W następnym etapie zbadano także wpływ stopnia regresji na zmienne czasu przeżycia.

Badanie histopatologiczne – ocena statusu HPV

Metodyka przygotowania materiału

Badania oceny statusu HPV były wykonywane w Zakładzie Patologii Nowotworów NIO-PIB w Warszawie przez dr M. Durzyńską. Preparaty barwione hematoksyliną-eozyną zwerfikowano w celu oceny odsetka utkania nowotworowego oraz określenia jakości materiału. Sprawdzone rozpoznania histopatologiczne pod kątem oceny podtypu morfologicznego raka płaskonabłonkowego. W każdym przypadku oceniono stopień histologicznego zróżnicowania złośliwości (G) w skali trójstopniowej, wg ogólnie przyjętych kryteriów dla raka płaskonabłonkowego.

Badanie immunohistochemiczne białka p16

Badanie wykonano na skrawkach parafinowych o grubości 4 µm, skrojonych z bloczków parafinowych i nałożonych na szkiełka podstawowe sialinizowane. Zastosowano zautomatyzowany system Ventana BenchMark ULTRA wg zalecanego przez producenta protokołu barwienia, z przeznaczonymi do tego celu odczynnikami. Użyto przeciwciała monoklonalnego CIntec p16 Histology (klon E6H4) (Roche Diagnostics) z ultraView Universal DAB Detection Kit. Po odparafinowaniu skrawków przez 48 minut trwał proces odkrywania antygenu z fabrycznie rozcieńczonym roztworem Cell Conditioning 1. Następnie preparat inkubowano z pierwszym przeciwciałem przez 12 minut w 36°C. W końcowym etapie przez 4 minuty materiał barwiono hematoksyliną II i przez kolejne 4 minuty wybarwiano przy użyciu systemu wizualizacyjnego. Odczyn immunohistochemiczny oceniano na całej powierzchni preparatu metodą półilościową, pod powiększeniem 100x. Charakterystykę otrzymanej reakcji barwnej, lokalizację oraz odsetek wybarwionych komórek raka według przedstawionych kryteriów analizowano, uwzględniając następujące cechy: budowę, intensywność wybarwienia, lokalizację oraz odsetek wybarwionych komórek raka (tab. I). Za wynik IHC p16 dodatni uznano równoczesne spełnienie czterech kryteriów:

- reakcja barwna silnie intensywna,
- rozlana,
- cytoplazmatyczno-jądrowa,
- widoczna w ≥70% komórek raka.

Gdy wyniki nie spełniały któregokolwiek z powyższych kryteriów, efekt badania uznawano za ujemny.

Tabela I. Charakterystyka otrzymanej reakcji barwnej, lokalizacja oraz odsetek wybarwionych komórek

Cecha wybarwienia	Kryteria					
budowa	mozaikowa		brzeżna		rozlana	
intensywność	słaba		średnia		silna	
lokalizacja	jądrowa		cytoplazmatyczna		cytoplazmatyczno-jądrowa	
odsetek komórek	0%	1–49%	50–69%	70–79%	80–89%	90–100%

Badanie DNA HPV metodą ISH

Badania zostały wykonane na skrawkach parafinowych o grubości 4 µm skrojonych z bloczków parafinowych i nałożonych na szkiełka podstawowe sialinizowane. Zastosowano zautomatyzowany system Ventana BenchMark ULTRA wg zalecanego przez producenta protokołu barwienia z przeznaczonymi do tego celu odczynnikami. Wynik badania metodą hybrydyzacji *in situ* (*in situ hybridization* – ISH) był oceniany jako dodatni po wykryciu w mikroskopie świetlnym reakcji barwnej typu episomalnego, zintegrowanego lub mieszanego – bez względu na liczbę widocznych niebieskich sygnałów w jądrze komórek raka oraz odsetek zajętych komórek.

Badanie DNA HPV metodą PCR

Badanie DNA HPV przy użyciu zautomatyzowanego systemu Cobas 4800

Platforma Roche Cobas 4800 służy do oceny DNA HPV z materiału na podłożu płynnym i składa się z dwóch urządzeń. Wykorzystywana jest do zautomatyzowanego przygotowania próbek w celu ekstrakcji DNA HPV i DNA komórkowego. Aby to zrobić, próbki poddawane są trawieniu, a następnie lizie w obecności czynnika chaotropowego. Uwolnione kwasy nukleinowe wirusa i komórkowego DNA β-globiny są oczyszczane. Następnie przy użyciu techniki PCR amplifikuje się docelowe sekwencje DNA z wykorzystaniem zarówno par primerów komplementarnych dla HPV i β-globiny, która stanowi kontrolę wewnętrzną. W teście Cobas 4800 wykorzystywane są primery o długości około 200 nukleotydów w obrębie polimorficznego regionu L1 genomu HPV. Odczynnik Master Mix do testu Cobas 4800 HPV zawiera pary primerów dla DNA 14 genotypów HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 69, 66 i 68. Test wykorzystuje technologię reakcji PCR w czasie rzeczywistym. Po amplifikacji następuje detekcja z użyciem oznaczonych fluorescencyjnie sond oligonukleotydowych swoistych dla HPV i β-globiny. Automatyczna analiza klasyfikuje próbki jako negatywne, bez walidacji, dodatnie na HPV16, dodatnie na HPV18 lub dodatnie na inny z pozostałych 12 genotypów HR-HPV wysokiego ryzyka bez jego wyszczególnienia.

Leczenie

W analizowanej grupie chorych stosowano, zależnie od sytuacji klinicznej, wyłącznie napromienianie, jednoczesną chemioradioterapię lub indukcyjną chemioterapię z następowym napromienianiem lub chemioradioterapią.

Techniki radioterapii

W napromienianiu stosowano technikę konformalną, opartą na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia. Zastosowanie techniki z modulacją intensywności dawki napromieniania (*intensity modulated radiation therapy* – IMRT) umożliwiło podanie wysokiej i jednorodnej dawki w objętości napromienianej

i jednocześnie ochronę tkanek prawidłowych. Stosowano dwa schematy frakcjonowania. Frakcjonowaniem konwencjonalnym 2 Gy podawano dawkę całkowitą 70 Gy na obszar makroskopowego nacieku nowotworowego i przerzutowych węzłów chłonnych w czasie 7 tygodni napromieniania. Na obszar zwiększonego ryzyka nacieku mikroskopowego stosowano dawkę frakcyjną 1,8 Gy do dawki całkowitej 63 Gy. Na obszar napromieniany elektywnie – dawkę frakcyjną od 1,7 Gy do dawki całkowitej 59,5 Gy. Drugi schemat napromieniania był schematem radioterapii przyspieszonej jednoczesnego zintegrowanego boostu (*simultaneous integrated boost-IMRT* – SIB-IMRT). Według tego schematu na obszar makroskopowych nacieków nowotworowych i przerzutowych węzłów chłonnych stosowano dawkę frakcyjną 2,25 Gy do dawki całkowitej 67,5 Gy. Dawkę frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 60 Gy podawano na obszar zwiększonego ryzyka istnienia nacieków mikroskopowych, a dawkę frakcyjną 1,8 Gy do dawki całkowitej 54 Gy na obszar napromieniany elektywnie.

Określenie objętości do dozymetrii

W trakcie opracowania planu leczenia w oparciu o planowanie IMRT określano objętości napromieniane, które powinny otrzymać odpowiednie dawki całkowite.

- GTV (*gross tumor volume*) – makroskopowo widoczny nowotwór, określony w badaniu klinicznym oraz udokumentowany badaniem TK, MR lub PET-TK, zarówno w zakresie ogniska pierwotnego jak i przerzutów do węzłów chłonnych.
- CTV (*clinical target volume*) – obejmował GTV z obszarem ryzyka subklinicznego naciekania (z marginesem 5–10 mm w zakresie tkanek miękkich; przy naturalnych barierach, np. kość, margines węzły).
- CTV (*clinical target volume*) – obejmował także elektywnie węzły chłonne szyi (zakres napromieniania elektywnego zależał od cechy N, cechy T oraz stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka).
- PTV (*planning target volume*) – obejmował CTV z marginesem 3 mm uwzględniającym ruchomość pacjenta i ewentualne błędy w ułożeniu.

W trakcie wyznaczania objętości do napromieniania określano również narządy krytyczne znajdujące się w obszarze napromienianym oraz szacowano dawkę, którą pacjent otrzyma w trakcie leczenia.

Jednoczesna chemioradioterapia realizowana była przy użyciu technik napromieniania takich jak opisano je w podrozdziale *Techniki radioterapii*. Jednocześnie chorzy otrzymywali DDP w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie. Przekładało się to na podanie skumulowanej dawki DDP 200 mg/m² przy zastosowaniu schematu przyspieszonego lub 300 mg/m² w leczeniu konwencjonalnym. Jeśli istniały przeciwwskazania do podawania DDP (upośledzenie funkcji nerek, słuchu lub neuropatia), chorzy kwalifikowani byli do leczenia z zastosowaniem cetuksymabu. Pierwsza dawka podawana była tydzień

przed rozpoczęciem napromieniania i wynosiła 400 mg/m², następne – po 250 mg/m² podawano co tydzień w trakcie radioterapii. Indukcyjna chemioterapia stosowana była u chorych z wyjściowo masywnymi przerzutami regionalnymi i składała się z trzech lub czterech kursów leczenia według schematu PF, a u części chorych TPF.

Aby osiągnąć lepszą tolerancję leczenia u każdego chorego, stosowano wypracowane w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi NIO-PIB standardy leczenia wspomagającego. W celu zapewnienia odpowiedniego żywienia, w trakcie tak toksycznego leczenia jak napromienianie skojarzone z chemioterapią, przed jego rozpoczęciem zakładano pacjentom przeszskórną endoskopową gastrostomię (*percutaneous endoscopic gastrostomy* – PEG). Wyjątek stanowili chorzy, którzy nie wyrażali zgody na tę procedurę. Od momentu rozpoczęcia leczenia każdy pacjent – niezależnie od stanu odżywienia – otrzymywał dodatkowo odżywki doustne podnoszące o 800–1000 kcal dzienną kaloryczność posiłków. Każdy chory był monitorowany pod kątem odczynów popromiennych błon śluzowych i skórnych. Stosowano także odpowiednie leki i wyroby medyczne na każdym etapie tworzenia się odczynów. Niezmiernie ważne było również monitorowanie układu krzepnięcia oraz zasada włączania antybiotykoterapii przy nasilonych odczynach błon śluzowych i skórnych (III lub IV stopień choroby) lub wystąpieniu neutropenii i/lub wzrostu wskaźników stanu zapalnego.

Badania kontrolne

Efekty terapeutyczne oceniono w oparciu o badanie przedmiotowe oraz badania obrazowe. Pierwsze badanie kontrolne przeprowadzono 4–6 tygodni po zakończonym leczeniu. W trakcie tego badania oceniano regresję miejscową i regionalną oraz przede wszystkim gojenie się odczynów popromiennych. Kolejna kontrola odbywała się 3 miesiące po zakończonym leczeniu. Wówczas za pomocą badania przedmiotowego oceniano regresję nacieku nowotworowego i wykonywano badanie obrazowe TK/MR twarzoczaszki z kontrastem. Kolejne badania kontrolne odbywały się według ustalonego schematu – w pierwszych 12–36 miesiącach po leczeniu co 2–3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, a po 5 latach raz w roku. Badania obrazowe zlecane były co 12 miesięcy według rekomendacji NCCN lub w krótszych odstępach czasowych – zależnie od sytuacji klinicznej. PET/TK wykonywano, gdy stwierdzono podejrzenie zmiany w badaniu przedmiotowym, niejasne były wyniki TK/MR lub podejrzewano, że pojawiły się przerzuty odległe.

Statystyka

Statystyka opisowa oraz tabele i wykresy liczości

Statystyka opisowa dotyczyła wyliczenia średniej, tabele i wykresy zawierały liczbę obserwowanych chorych w poszczególnych grupach oraz wskaźniki struktury w ujęciu procentowym.

Czas obserwacji

Do oszacowania czasu obserwacji odnoszono się począwszy od daty zakończenia leczenia pierwotnego. Całkowity czas przeżycia obliczono jako czas do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniej wizyty, kiedy pacjent był widziany żywy (obserwacje ocenzone). Czas wolny od progresji obliczono jako czas do pierwszej obserwowanej progresji choroby (miejscowej lub regionalnej, lub przerzutów odległych) lub śmierci. W przypadku, gdy nie zaobserwowano progresji/śmierci, cenzurowany czas obserwacji obliczano do ostatniej wizyty, kiedy nie stwierdzono progresji. Rodzaj pierwszej progresji (nawrót lokoregionalny lub przerzuty odległe) brano pod uwagę w analizie ryzyka.

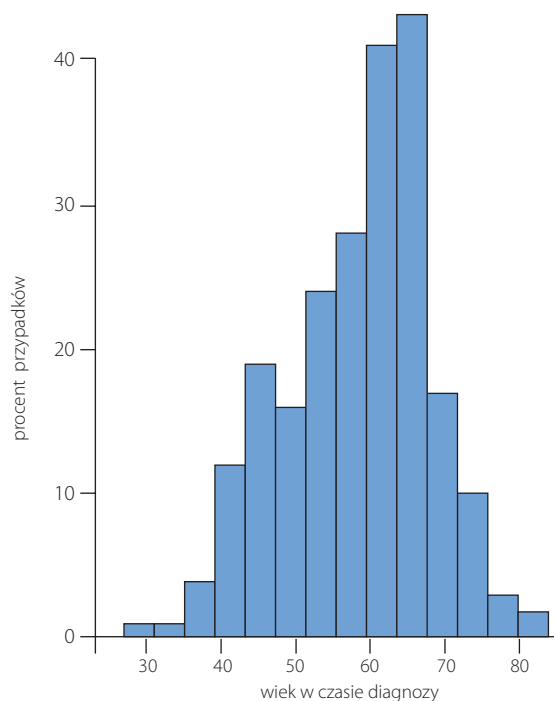
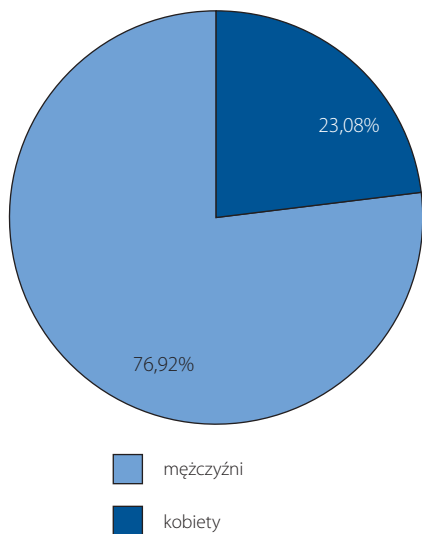
Metody

Zmienne czasu przeżycia (OS, PFS) oszacowano na podstawie metod Kaplana-Mayera i porównano za pomocą testów log-rank oraz Peto i Peto. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono metodą proporcjonalnej regresji ryzyka – Coxa, oceniając założenie proporcjonalnego ryzyka z uwzględnieniem testu reszt Schoenfelda. Interakcje dwuwariantowe były brane pod uwagę tylko przy sprawdzaniu określonych hipotez. Do oszacowania skumulowanej częstości występowania (*cumulative incidence function* – CIF) dla progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych wykorzystano nieparametryczną funkcję skumulowanej częstości występowania (*cumulative incidence function* – CIF) Kalbfleischa i Prentice'a. Funkcja ta jest właściwą statystyką podsumowującą dla analizy konkurencyjnych danych dotyczących ryzyka. Jest ona szacowana przez modelowanie funkcji zagrożenia specyficznego dla przyczyny wszystkich przyczyn. Do badania czynników związanych z progresją lokoregionalną lub przerzutami odległymi wykorzystano model konkurencyjnego ryzyka Fine'a i Greya. Test Greya porównuje skumulowaną funkcję częstości występowania bezpośrednio. Ocena czynników wpływających na ryzyko zgonu, progresji miejscowej i przerzutów odległych w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia została poddana również wielowariantowej analizie regresji logistycznej. Poziom istotności statystycznej określono na poziomie $p < 0,05$.

Materiał

Charakterystyka materiału klinicznego

Badanie przeprowadzono na grupie 220 chorych leczonych – w latach 2007–2020 – z powodu raka ustnej części gardła w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego. Intencją terapii było leczenie radykalne. W badanej grupie było 170 mężczyzn i 50 kobiet, co stanowiło odpowiednio 76,92% oraz 23,08% osób poddanych analizie. Wiek chorych kształtował się pomiędzy 27 a 84 rokiem życia. Średnia wieku wynosiła 58,3 roku (ryc. 3).



Rycina 3. Stopień sprawności według skali WHO w analizowanej grupie chorych

Stan sprawności WHO 0 określono u 94 chorych, natomiast stopień sprawności WHO 1 stwierdzono u 126 osób. Największą liczbę w bardzo dobrym stopniu sprawności (68,27%) stanowili chorzy w wieku 24–49 lat. Natomiast w przedziale wiekowym 50–64,9 i >65 r.ż. najwięcej było chorych w 1 stopniu sprawności według klasyfikacji WHO – odpowiednio (62,54%) oraz (64,52%) (ryc. 4).

Pacjentki w stanie ogólnym bardzo dobrym (WHO 0) stanowiły 45,1% badanej grupy, natomiast mężczyzn, których stan ogólny został określony jako bardzo dobry, było 42,01%. Stopień sprawności 1 wynosił odpowiednio 54,9% wśród kobiet i 57,99% w grupie mężczyzn (ryc. 5).

Kolejnym parametrem, który był brany pod uwagę, była liczba chorób współistniejących. W całym analizowanym materiale u 40% chorych nie stwierdzano żadnych chorób współistniejących. Tę najliczniejszą grupę stanowiły osoby w wieku 27–49 lat – było to 70% leczonych w tym przedziale wiekowym. Z kolei wśród chorych w wieku 50–64 lat około 40% osób nie zgłaszało chorób współistniejących, jedną lub dwie stwierdzano u odpowiednio 30% i 20% pacjentów. Wśród osób w wieku >65 r.ż. 50% było obciążonych jedną chorobą współistniejącą (ryc. 6).

W badanej grupie kobiet było mniej niż mężczyzn. Jednak najwięcej chorób współistniejących diagnozowano u pci żeńskiej (ryc. 7).

Charakterystyka kliniczna i patomorfologiczna nowotworu

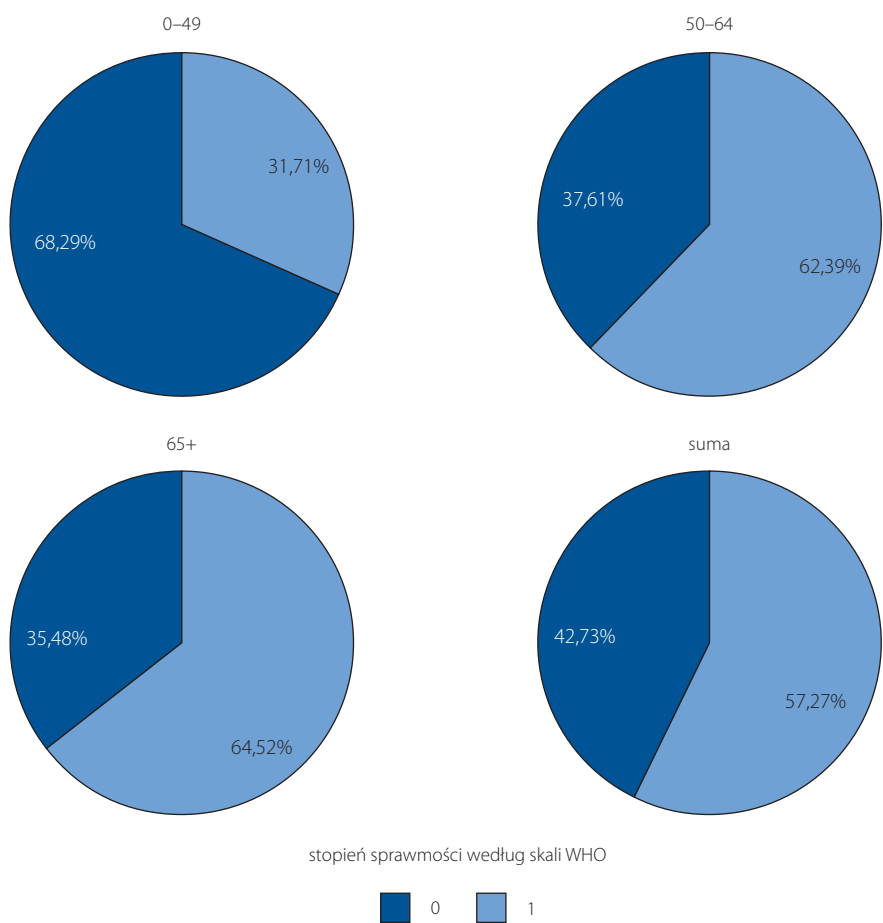
Uwzględniając podział anatomiczny gardła środkowego, najczęstszą lokalizacją rozwoju raka był migdałek podniebienny,

który był miejscem wyjścia nowotworu u 156 chorych. Częstość występowania nowotworu w pozostałych lokalizacjach przedstawiała się następująco: raka podstawy języka zdiagnozowano u 35 chorych, a u pozostałych 29 były to inne struktury ustnej części gardła. W większości przypadków (116) zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego o niskim stopniu zróżnicowania komórkowego G3, u 102 chorych rozpoznano raka o średnim stopniu zróżnicowania komórkowego G2, a jedynie u 3 osób raka płaskonabłonkowego o wysokim stopniu zróżnicowania komórkowego G1. U większości pacjentów włączonych do tej analizy w dniu diagnozy stwierdzano nowotwór w IV (170 osób) lub III (38 osoby) stopniu zaawansowania. Jedynie u 12 chorych stwierdzono zaawansowanie w II i I stopniu. Zaawansowanie miejscowe i nacieki nowotworowe oceniono:

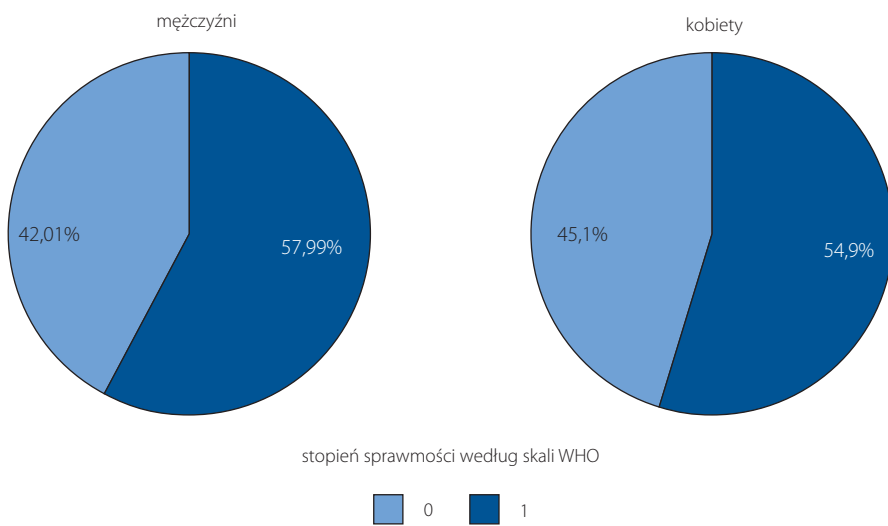
- u 85 chorych – w stopniu T3,
- u 68 chorych – w stopniu T2,
- u 53 chorych – w stopniu T4,
- u 14 chorych – we wczesnym stopniu zaawansowania T1.

Przerzuty do węzłów chłonnych w stopniu N2 stwierdzono u 102 osób, w stopniu N3 u 52, a w stopniu N0–N1 u 66. Obecność wirusa HPV w tkance nowotworowej stwierdzono u 144 chorych, u pozostałych 76 wynik był ujemny.

Większość z badanej grupy zakwalifikowano do jednoczesnej chemioradioterapii. Natomiast 15 pacjentów, którzy z przyczyn medycznych nie mogli otrzymywać chemioterapii opartej na DDP, zakwalifikowano do leczenia skojarzonego z cetuksymabem. Ze względu na zaawansowanie miejscowe nowotworu u 56 osób zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego leczenie rozpoczęto od indukcyjnej chemioterapii.



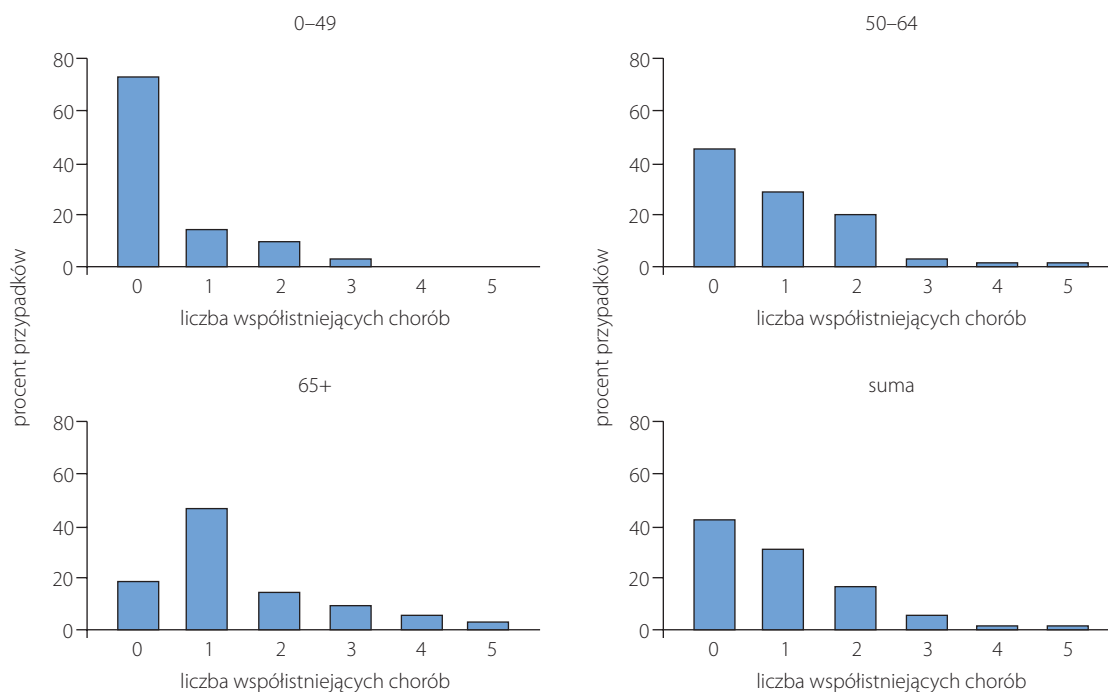
Rycina 4. Stopień sprawności według skali WHO – grupy wiekowe pacjentów



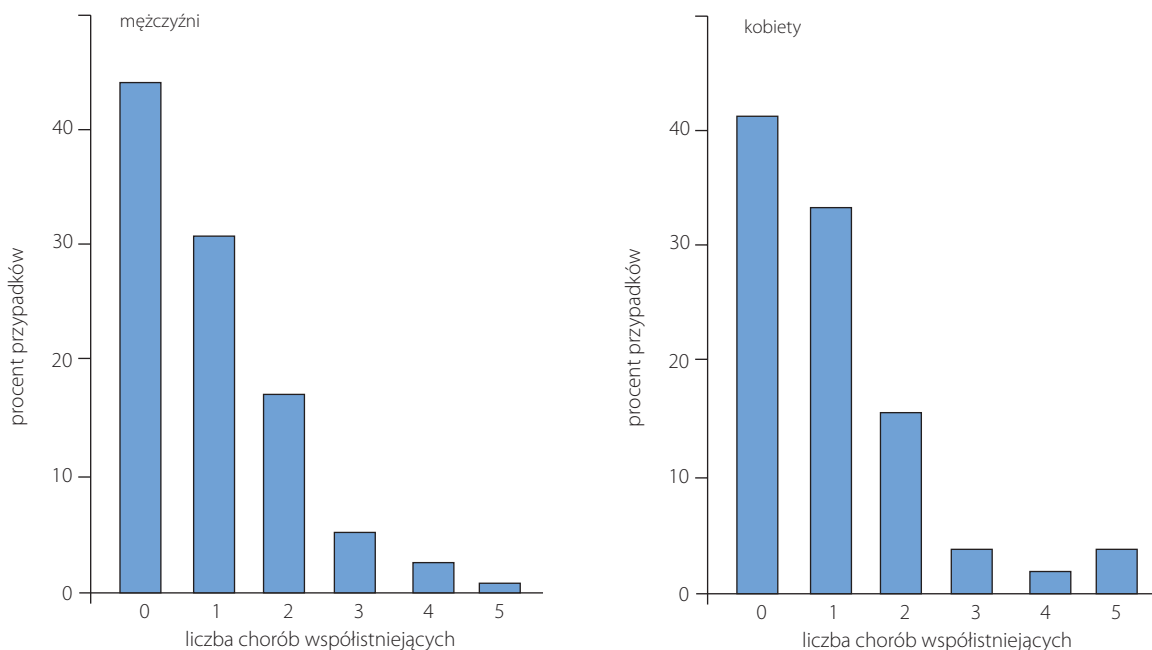
Rycina 5. Stopień sprawności według skali WHO – płeć pacjentów

Z tej grupy 50 chorych kontynuowało leczenie jednoczesną chemioradioterapią, a tylko 6 osób było poddawanych samodzielnemu napromienianiu. Dane zbiorcze dotyczące charakterystyki histoklinicznej analizowanej grupy chorych przedstawiono w tabeli II.

Parametrem klinicznym, który również oceniano w badanej grupie chorych, był poziom wyjściowy hemoglobiny i albumin w dniu rozpoczęcia leczenia. Średni poziom hemoglobiny u tych osób wynosił 13,9 – zależał od stanu ogólnego chorego, ale nie zależał od płci. Najmniejsze różnice w poziomie hemoglobiny



Rycina 6. Liczba chorób współistniejących w różnych przedziałach wiekowych



Rycina 7. Liczba chorób współistniejących wśród badanych kobiet i mężczyzn

były wśród osób, u których oceniono stopień sprawności jako bardzo dobry (WHO 0). Podobnie przedstawiał się poziom albumin w przed rozpoczęciem leczenia. Średnia wartość wynosiła 41,6 w całej badanej grupie chorych. Występowały różnice w poziomach albumin w zależności od stanu ogólnego pacjenta, niezależnie od płci – lecz nie były znaczne (ryc. 8).

Charakterystyka histokliniczna zależnie od statusu HPV

Zakażenie wirusem HPV stwierdzono u 144 chorych, przy czym u 106 – na podstawie zgodnych oznaczeń ekspresji p16 i DNA HPV, natomiast u 38 wynik był niejednorodny – DNA HPV+ lub ekspresja białka p16 >70%. Zakażenie wirusem HPV występowało w młodszej wiekowej grupie

Tabela II. Charakterystyka histokliniczna badanej grupy

Liczba chorych (n = 220)	
pleć	
kobiety	50
mężczyźni	170
wiek	
(min., maks.)	(27, 84)
średnia wieku	58,3
stopień sprawności WHO	
0	94
1	126
liczba chorób współistniejących	
0	95
1–2	106
3–5	19
HPV	
tak	144
nie	76
pierwotna lokalizacja nowotworu	
migdałek	156
podstawa języka	35
ustna część gardła (inne okolice)	29
zróżnicowanie komórkowe nowotworu	
G1	2
G2	102
G3	116
zaawansowanie miejscowe	
T1–T2	82
T3–T4	138
N0–N1	66
N2–N3	154
zastosowane leczenie	
samodzielna radioterapia	38
DDP	111
cetuksymab	15
chemioterapia indukcyjna + napromienianie	6
chemioterapia indukcyjna z następową radiochemioterapią	50

N – zaawansowanie choroby w węzłach chłonnych; HPV – *human papilloma virus*; DDP – cisplatyna

chorych. Mieli oni lepszą sprawność fizyczną, stwierdzano u nich mniejsze obciążenie chorobami współistniejącymi w porównaniu z chorymi, u których nie wykazano infekcji wirusem HPV. W tej grupie chorych rak był umiejscowiony w migdałku podniebiennym. Charakterystykę histokliniczną badanej grupy szczegółowo przedstawiono w tabeli III.

Porównanie zaawansowania regionalnego u chorych na raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego przedstawiono w tabeli IV.

Przerzuty do węzłów chłonnych (cecha N2–N3) występowały u 78,87% chorych na raka HPV-zależnego i wiązały się z niskim zróżnicowaniem komórkowym (81,37%). Natomiast cecha N2–N3 wśród chorych z rozpoznaniem raka HPV-niezależnego stwierdzana była jedynie u 53,25% osób. Zróżnicowanie komórkowe nowotworu było procentowo podobne w grupie chorych z rozpoznaniem raka HPV-niezależnego: G1–2 oraz G3 (tab. V, VI). W grupie z rozpoznaniem raka HPV-zależnego u 28,57% chorych stwierdzano skrajnie wysokie zaawansowanie kliniczne: IVB–IVC, natomiast w grupie chorych na raki HPV-niezależne procent ten był mniejszy – 10,67% (tab. VII).

Wyniki

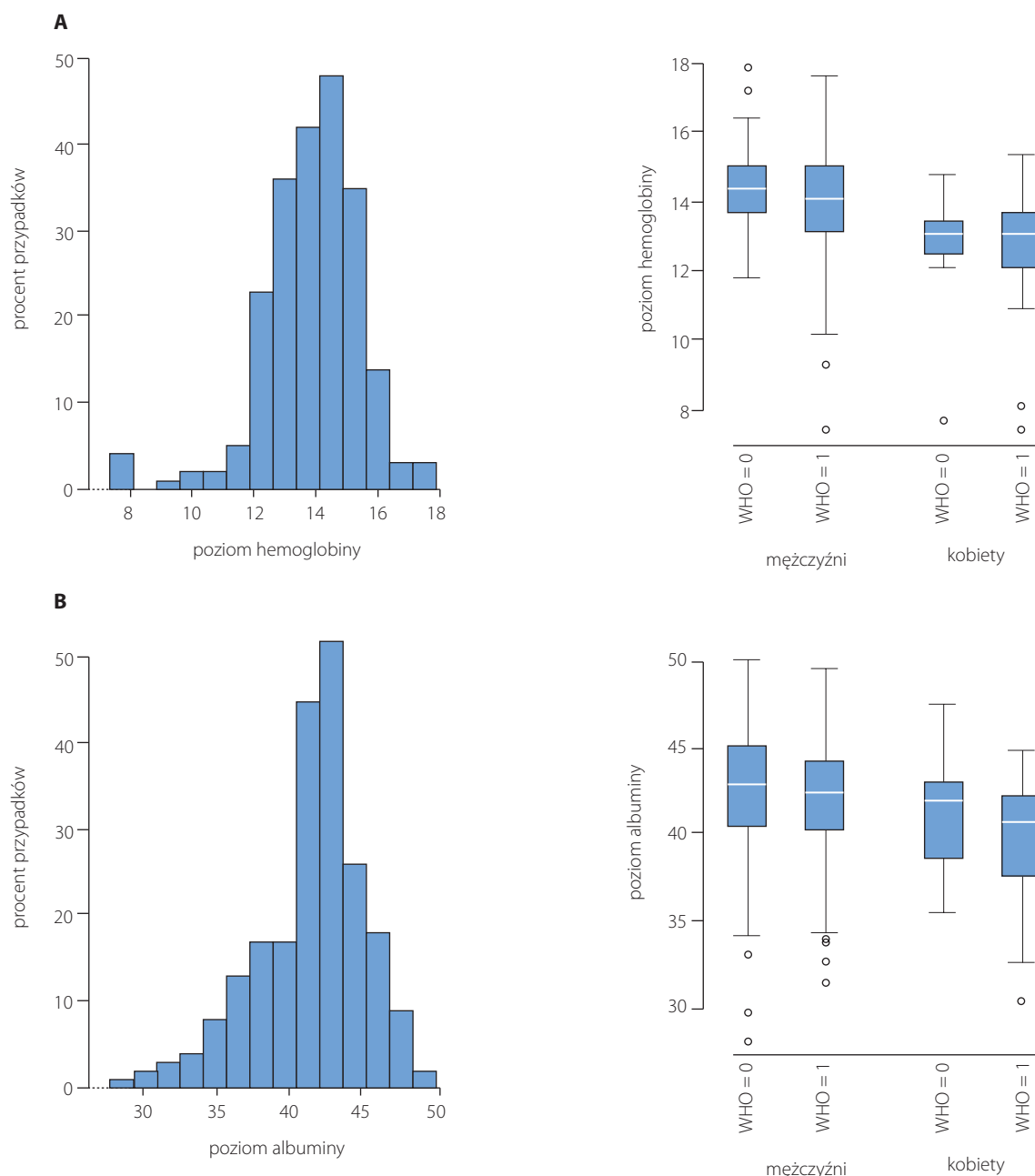
Pełną analizę przeprowadzono w grupie 220 chorych. Charakterystyka kliniczna i patomorfologiczna badanej grupy opisana została w rozdziale *Material i metody*. Analizowano całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji w zależności od wybranych czynników histoklinicznych. Całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji oszacowano za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera. Mediana OS po 12 miesiącach wynosiła 84,5%, a PFS – 74,9%. W grupie poddanej analizie 66,3% chorych przeżyło 3 lata, a 58,2% 5 lat. Czas przeżycia wolny od progresji wynosił w całej grupie odpowiednio 60,1% oraz 53% (tab. VIII).

Ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na przeżycia całkowite

Wpływ histoklinicznych czynników prognostycznych na całkowity czas przeżycia oceniono metodą Kaplana-Meiera (tab. IX).

Analizowane czynniki związane z całkowitym przeżyciem zostały przedstawione jako krzywe Kaplana-Meiera. Wykresy wykonano dla czynników istotnie związanych z OS w analizie jednozmiennej (ryc. 9–16). Dominującym czynnikiem wpływającym na całkowity czas przeżycia okazała się obecność infekcji wirusem HPV, czyli etiologia wirusowa nowotworu. W grupie 144 chorych, u których potwierdzono w tkance nowotworowej DNA wirusa HPV16, czas całkowitego przeżycia był dłuższy niż w grupie chorych, u których nie potwierdzono infekcji wirusem HPV.

Czynnikiem wpływającym w sposób znamieny statystycznie na odsetek przeżyć całkowitych okazała się sprawność ogólna chorych. U osób w stanie ogólnym bardzo dobrym WHO 0 odsetek przeżyć całkowitych był znacząco wyższy niż u osób w gorszym stanie fizycznym (ryc. 10).



Rycina 8. Poziom hemoglobiny (A) i albumin (B) na początku leczenia, ogólnie oraz według płci i stopnia sprawności WHO

Kolejnym analizowanym czynnikiem prognostycznym była liczba chorób współistniejących. Lepsze rokowanie co do długości życia miały osoby, które nie były obciążone dużą liczbą chorób współistniejących (ryc. 11). Najczęściej dobry stan ogólny chorych związany był z mniejszą liczbą chorób współistniejących.

Kolejnymi analizowanymi czynnikami prognostycznymi była lokalizacja nowotworu oraz zróżnicowanie komórkowe nowotworu. Wśród chorych, u których miejscem wyjścia nowotworu był migdałek podniebienny, stwierdzano wyższy odsetek przeżyć całkowitych w porównaniu z osobami, u których miejscem wyjścia nowotworu były inne struktury ustnej części gardła (ryc. 12).

Analizując pozostałe czynniki, wykazano wyższy odsetek przeżyć całkowitych związanych z niższym zróżnicowaniem komórkowym – cechą G3. W grupie chorych, u których diagnozowano raka płaskonabłonkowego o wyższym stopniu zróżnicowania – G1 i G2, obserwowano niższy odsetek przeżyć całkowitych (ryc. 13).

Następnym, niezmiernie ważnym czynnikiem, który był analizowany pod kątem przeżyć całkowitych, były parametry mówiące o zaawansowaniu klinicznym nowotworu. Oceniano zaawansowanie kliniczne miejscowe – cecha T, jak również wpływ wielkości przerzutów do węzłów chłonnych – cecha N – na czas przeżycia chorych. Zauważono, że zarówno zaawan-

Tabela III. Charakterystyka histokliniczna badanej grupy w zależności od statusu HPV

Zmienna	Charakterystyka	Rak HPV-niezależny – 76 osób	Rak HPV-zależny – 144 osoby
grupa wiekowa	0–49	8	33
	50–64	45	72
	+65	23	39
płeć	kobieta	15	35
	mężczyzna	61	109
pierwotna lokalizacja guza	migdałek podniebienny	46	110
	inna lokalizacja w ustnej części gardła	30	34
stopień sprawności WHO	0	17	77
	I	59	67
liczba chorób współistniejących	0	26	69
	1–2	42	64
	3–5	8	11
zróżnicowanie komórkowe nowotworu	G1	2	1
	G2	62	40
	G3	12	103
zaawansowanie kliniczne	I	3	11
	II	19	48
	III	31	54
	IV	23	31
cecha T	T1–T2	22	63
	T3–T4	54	81
cecha N	0	12	11
	1	24	19
	2	33	66
	3	7	48

Tabela IV. Porównanie zaawansowania regionalnego w grupie chorych na raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego

Cecha N		Rak		Cała grupa
		HPV-niezależny	HPV-zależny	
N0–N1	N	36	30	66
	%	46,75	21,13	30,14
N2–N3	N	40	114	154
	%	53,25	78,87	69,86
suma	N	76	144	220
	%	100,00	100,00	100,00

N – zaawansowanie choroby w węzłach chłonnych

Tabela V. Porównanie cechy N (N0–N1 vs. N2–N3) ze stopniem zaawansowania G1–G2 vs. G3 (rak HPV-niezależny)

Cecha N		Stopień zaawansowania		Cała grupa
		G1–G2	G3	
N0–N1	N	32	4	36
	%	50,00	30,77	46,75
N2–N3	N	32	9	41
	%	50,00	69,23	53,25
suma	N	64	13	77
	%	100,00	100,00	100,00

N – zaawansowanie choroby w węzłach chłonnych

Tabela VI. Porównanie cechy N (N0–N1 vs. N2–N3) ze stopniem zaawansowania G1–G2 vs. G3 (rak HPV-zależny)

Cecha N		Stopień zaawansowania		Cała grupa
		G1–G2	G3	
N0–N1	N	11	19	30
	%	27,50	18,63	21,13
N2–N3	N	29	85	114
	%	72,50	81,37	78,87
suma	N	40	104	144
	%	100,00	100,00	100,00

N – zaawansowanie choroby w węzłach chłonnych

Tabela VII. Porównanie rozkładu zaawansowania klinicznego w stopniu IV (*clinical stage* – CS) vs. inne – w grupie HPV+/-

Stopień zaawansowania		Rak		Cała grupa
		HPV-niezależny	HPV-zależny	
I–IVA	N	68	100	168
	%	89,33	71,43	77,67
IVB–IVC	N	8	44	52
	%	10,67	28,57	22,33
suma	N	76	144	220
	%	100,00	100,00	100,00

N – zaawansowanie choroby w węzłach chłonnych

Tabela VIII. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w badanej grupie 220 chorych

	12 miesięcy	36 miesięcy	60 miesięcy
PFS	74,9% (68,7–80,2%)	60,1% (52,6–66,9%)	53,0% (44,4–60,9%)
OS	84,5% (79,0–88,7%)	66,3% (58,5–73,0%)	58,2% (49,2–66,2%)

Tabela IX. Całkowity czas przeżycia oszacowany za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera

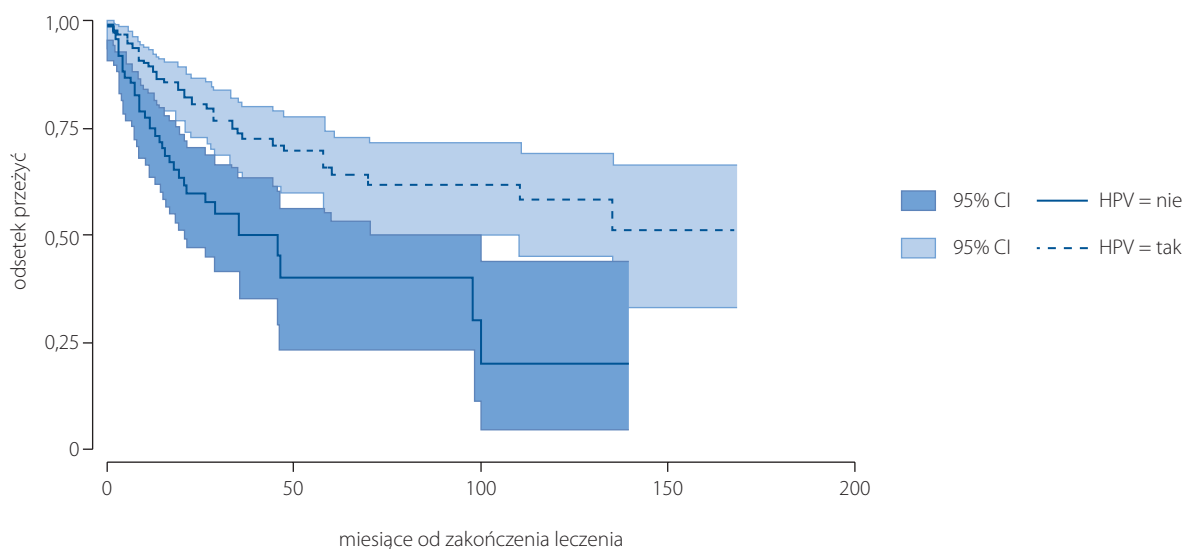
Czynnik	Charaktery- styka	Liczba pa- cjen- tów	Media- na OS (miesią- ce)	Górna gra- nica 95% przedziału ufności dla mediany	Dolna gra- nica 95% przedziału ufności dla mediany	Szaco- wana średnia	Średnia ograni- czona	Górna gra- nica 95% przedziału ufności dla średniej ograniczonej	Dolna gra- nica 95% przedziału ufności dla średniej ograniczonej	War- tość p
grupa wiekowa	0–49	41				452,8	121,7	96,9	146,4	0,773
	50–64	117	98,2	47,0		175,4	92,4	77,4	107,4	
	65+	62	135,4	28,2		85,3	85,3	66,2	104,3	
płeć	mężczyzna	170	98,2	47,0		167,8	92,0	77,2	106,7	0,152
	kobieta	50		46,4		237,2	112,6	90,4	134,9	
HPV	nie	76	46,0	21,0	100,3	77,7	60,1	42,6	77,5	0,000
	tak	144		110,4		239,1	111,1	96,3	125,9	



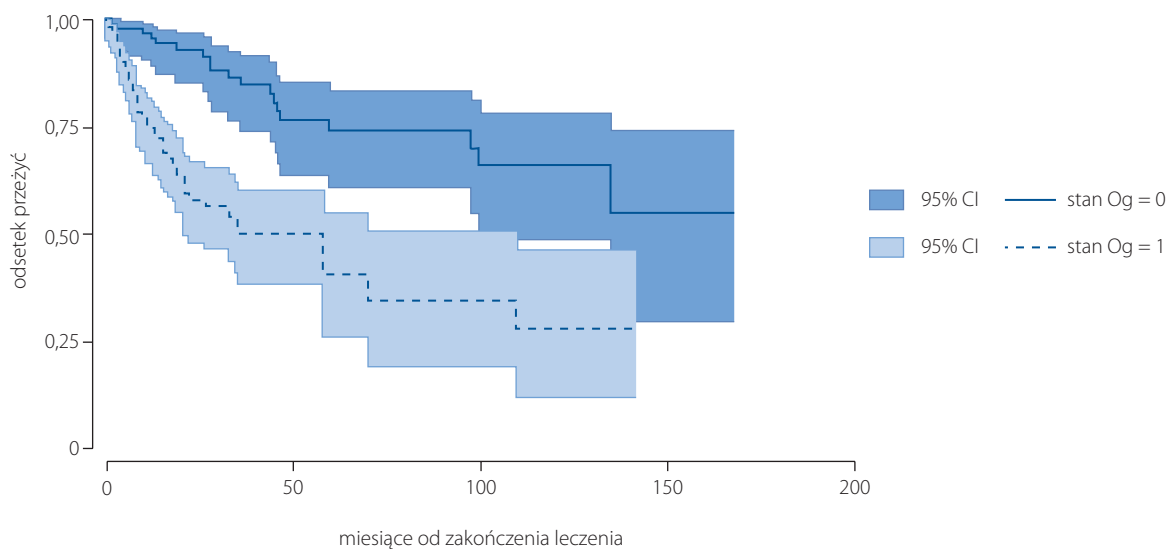
Tabela IX cd. Całkowity czas przeżycia oszacowany za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera

Czynnik	Charaktery- styka	Liczba pa- cjen- tów	Media- na OS (miesią- ce)	Górna gra- nica 95% przedziału ufności dla mediany	Dolna gra- nica 95% przedziału ufności dla mediany	Szaco- wana średnia	Średnia ograni- czona	Górna gra- nica 95% przedziału ufności dla średniej ograniczonej	Dolna gra- nica 95% przedziału ufności dla średniej ograniczonej	Wartość p
pierwotna lokalizacja guza	migdałek	155	135,4	100,3		212,8	107,4	92,8	122,0	0,002
	inny	64	35,2	21,1	98,2	87,8	62,7	40,9	84,4	
stopień sprawności WHO	0	94		100,3		279,7	124,5	107,7	141,3	0,000
	1	125	58,3	21,6	110,4	96,1	64,6	49,2	80,0	
liczba chorób współistniejących	0	96	135,4	46,0		189,1	100,3	83,4	117,3	0,058
	1–2	105	100,3	47,0		160,9	86,5	68,1	104,9	
	3–5	19	58,3	5,2		36,0	36,0	23,9	48,1	
stopień zróżnicowania komórkowego	G1–G2	104	98,2	46,0		152,3	87,9	69,4	106,4	0,018
	G3	116	135,4	60,3		204,0	104,1	88,3	119,9	
cecha T	T1–T2	81	135,4	70,5		158,8	98,9	82,4	115,4	0,027
	T3–T4	134	58,3	35,2		174,2	89,2	71,8	106,6	
cecha N	N0–N1	65	135,4	46,4		168,3	95,2	74,5	115,9	0,966
	N2–N3	153	98,2	47,0		175,7	94,3	78,6	110,1	
zaawansowanie kliniczne	I–III	45	70,5	46,0		151,9	92,7	68,1	117,3	0,167
	IVA	122	110,4	58,3		218,5	102,5	85,6	119,3	
	IVB–IVC	47	35,2	22,7		87,4	65,1	42,4	87,7	
	I–IV	167	110,4	58,4		183,3	99,8	85,4	114,2	
	IVB–IVC	47	35,2	22,7		87,4	65,1	42,4	87,7	
stadium choroby	wczesna choro- ba	13	135,4			115,3	115,3	88,5	142,0	0,529
	choroba za- awansowana miejscowo	205	100,3	58,3		189,8	95,9	82,7	109,1	
całkowita regresja	nie	209	110,4	70,5		193,6	101,4	88,2	114,5	0,000
	tak	11	8,7	2,4	60,3	37,8	31,4	8,1	54,6	
leczenie	tylko RTH	39	58,3	26,8		101,3	58,8	42,4	75,1	0,003
	indukcja + RTH	6	10,0	6,9		23,2	18,1	3,5	32,8	
	jednoczasowa CRT	125	135,4	98,2		207,0	105,9	90,6	121,2	
	indukcja + jednoczasowa CRT	50		33,5		218,3	91,0	63,6	118,3	

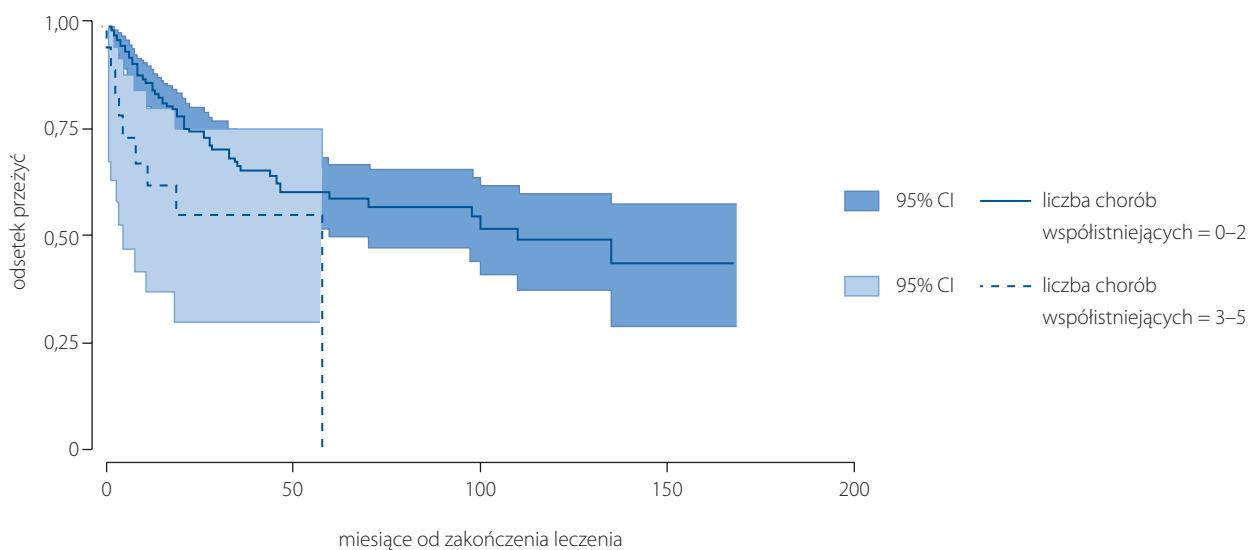
HPV – human papilloma virus; cecha T – stopień zaawansowania guza; cecha N – stopień zaawansowania choroby w węzłach chłonnych; RTH – radioterapia; CRT – chemioradioterapia



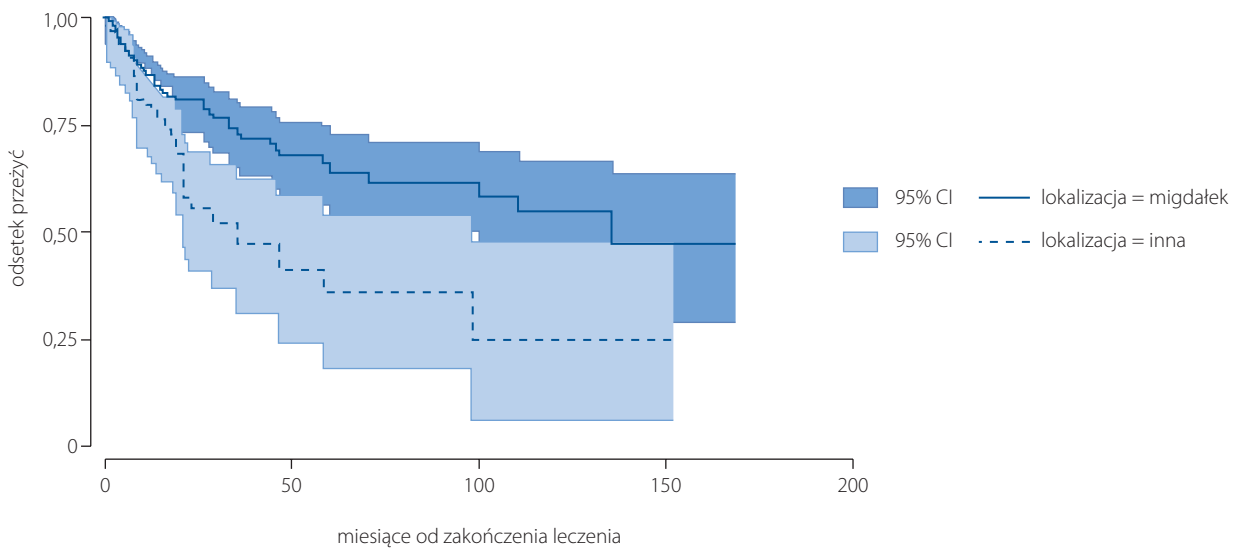
Rycina 9. Przeżycia całkowite w zależności od statusu HPV



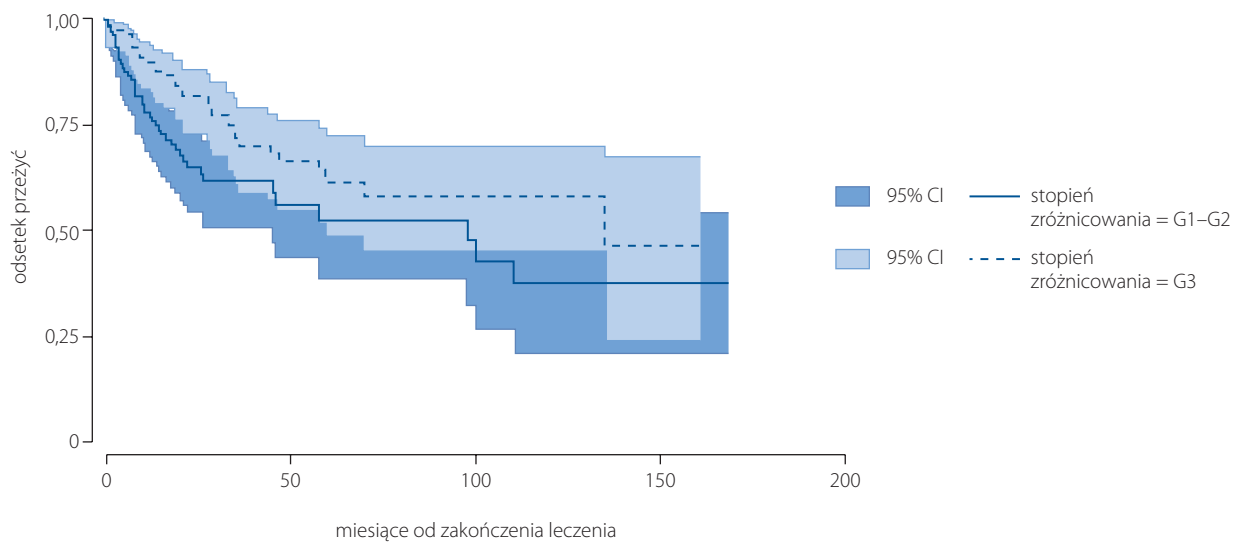
Rycina 10. Przeżycia całkowite w zależności od stopnia sprawności fizycznej według skali WHO



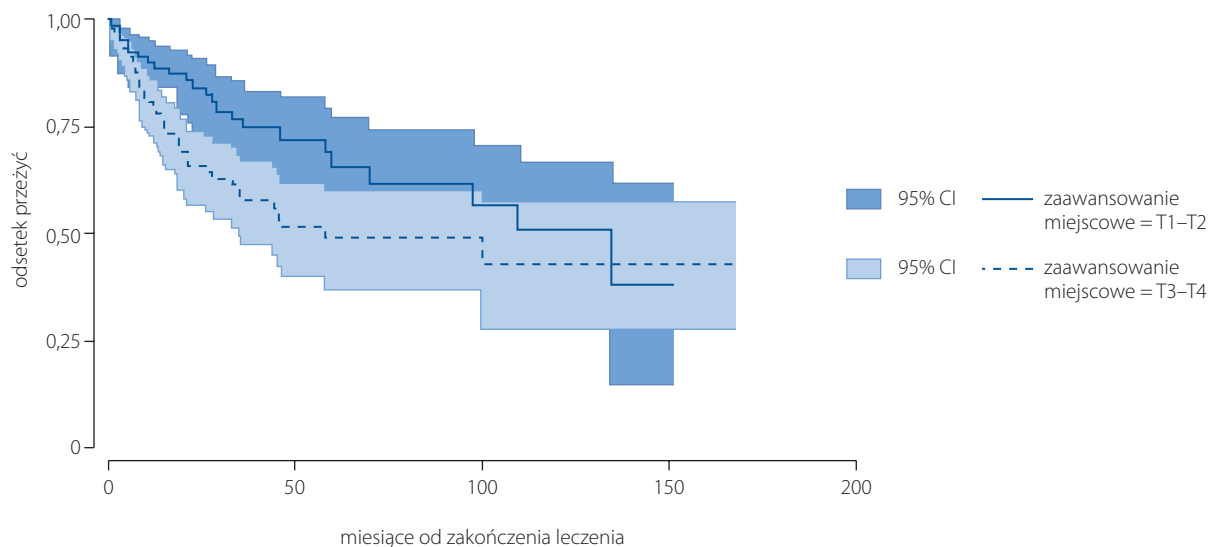
Rycina 11. Przeżycia całkowite według liczby chorób współistniejących u badanych pacjentów



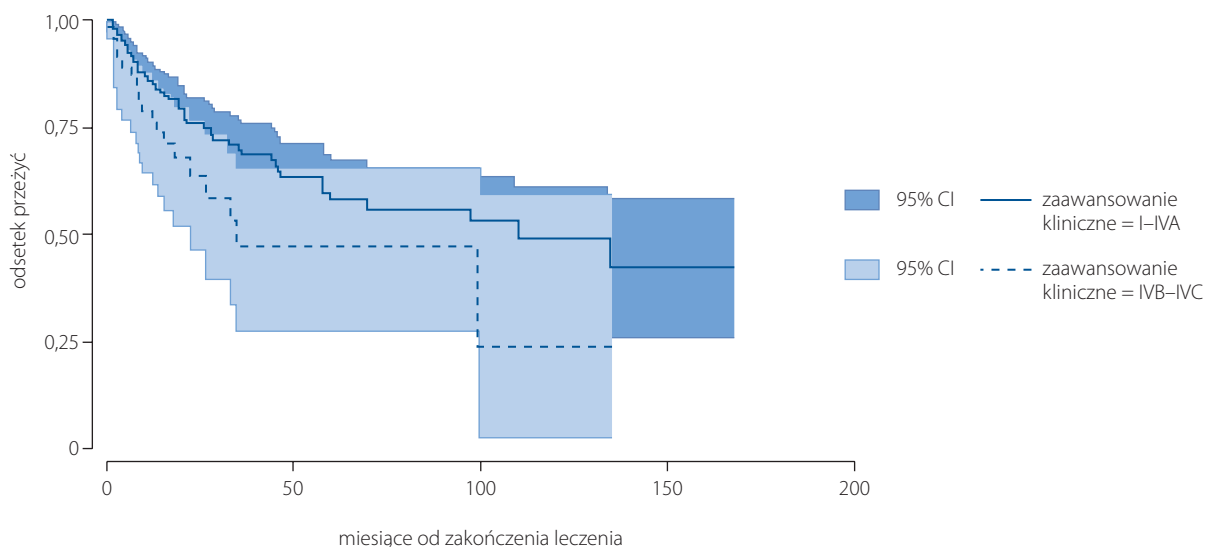
Rycina 12. Przeżycia całkowite według pierwotnej lokalizacji guza



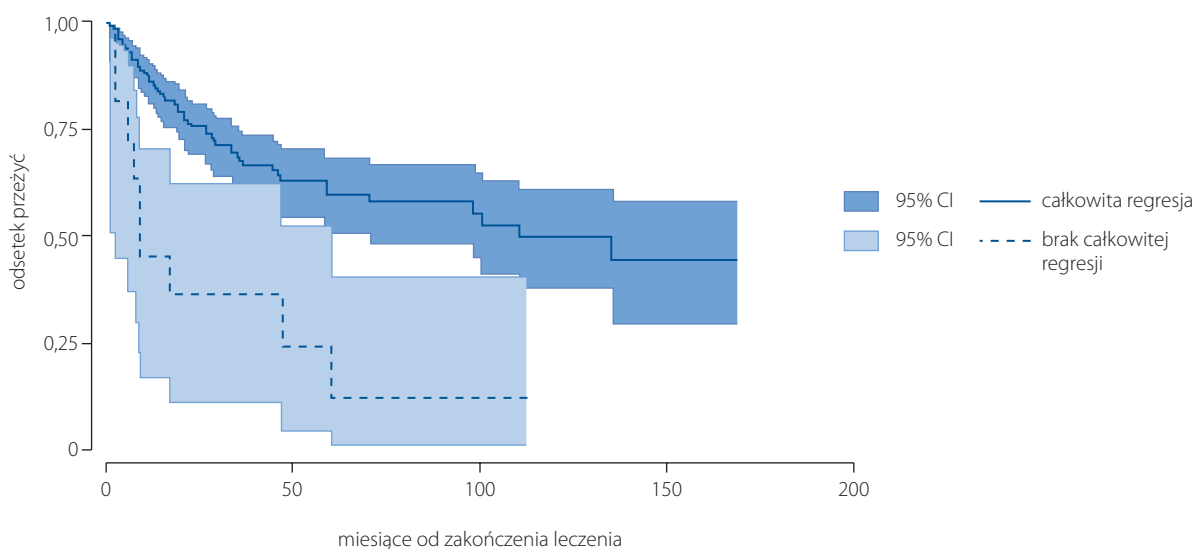
Rycina 13. Przeżycia całkowite według stopnia zróżnicowania komórkowego nowotworu



Rycina 14. Przeżycia całkowite zależne od zaawansowania miejscowego (cecha T)



Rycina 15. Przeżycia całkowite zależne od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu



Rycina 16. Przeżycia całkowite w zależności od stopnia regresji guza w badaniu po 3 miesiącach od zakończenia leczenia

sowanie miejscowe związane z cechą T3–T4, jak i masywne przerzuty do węzłów chłonnych określone jako stopień N3, zmniejszają odsetek przeżyć całkowitych (ryc. 14, 15).

Dominującym czynnikiem wpływającym na całkowity czas przeżycia okazała się odpowiedź na zastosowane leczenie, oceniona jako całkowita regresja po 3 miesiącach obserwacji lub przetrwały nacieki nowotworowe. W grupie chorych, u których nie stwierdzono całkowitej regresji lokoregionalnej po trzech miesiącach od leczenia, odsetek przeżyć całkowitych wynosił mniej niż 45% w czasie obserwacji dwuletniej i spadał do 10% w obserwacji pięcioletniej (ryc. 16).

W oparciu o analizę jednozmienną wykonano model proporcjonalnego ryzyka według Coxa. Celem analizy było określenie niezależnych czynników prognostycznych w za-

kresie przeżycia całkowitego w badanej grupie pacjentów (tab. X).

Niezależnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego w analizowanej grupie chorych okazała się infekcja wirusem HPV, czyli wirusowa etiologia nowotworu ($p = 0,013$). Kolejnym, niezmiernie ważnym aspektem okazała się lokalizacja pierwotna nowotworu ($0,014$). Chorzy, u których stwierdzano punkt wyjścia nowotworu w migdałku podniebiennym, żyli statystycznie dłużej niż chorzy, u których nowotwór wywodził się z pozostałych struktur ustnej części gardła. Bardzo dobry stopień sprawności WHO 0 wiązał się również z dłuższym czasem przeżycia całkowitego ($p = 0,001$). Niezmiernie ważnym, niezależnym czynnikiem prognostycznym okazał się brak czynnego procesu nowotworowego w badaniu kontrol-

Tabela X. Niezależne czynniki prognostyczne wpływające na odsetek przeżyć całkowitych

Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie stand.	Wartość z	Wartość p	95% przedział ufności dla stosunku ryzyka (HR)	
HPV						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	0,5	0,1	-2,49	0,013	0,3	0,9
lokalizacja						
migdałek	1,0	(podstawa)				
inny	1,9	0,5	2,46	0,014	1,1	3,1
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	2,7	0,8	3,39	0,001	1,5	4,7
liczba chorób współistniejących						
0–2	1,0	(podstawa)				
3–5	2,0	0,7	1,97	0,049	1,0	4,1
całkowita regresja						
tak	1,0	(podstawa)				
nie	4,5	1,7	4,09	0,000	2,2	9,4
zaawansowanie kliniczne						
I–VAT	1,0	(podstawa)				
IVB–IVC	2,0	0,6	2,49	0,013	1,2	3,5

nym po 3 miesiącach od leczenia, czyli całkowita regresja miejscowa ($p = 0,000$). Niższe zaawansowanie kliniczne oraz mniejsza liczba chorób współistniejących miały również wpływ na długość przeżycia ($p = 0,013$, $p = 0,049$). Wartości te były znamienne statystycznie. Analizowano również parametry takie jak wiek, płeć, poziom hemoglobiny, poziom albumin. Niższe wartości hemoglobiny oraz albumin korelowały z gorszym stanem ogólnym, lecz nie wykazano bezpośredniego znamienego statystycznie wpływu tych danych na przeżycia całkowite.

Ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na przeżycia wolne od progresji

W analizie dwuwariantowej oceniano wpływ wybranych czynników histoklinicznych na odsetek przeżyć wolnych od progresji (tab. XI).

Analizowane czynniki związane z przeżyciem wolnym od progresji przedstawione zostały jako krzywe Kaplana-Meiera. Wykresy zostały sporządzone dla czynników istotnie związanych z PFS w analizie jednozmiennej.

Czynnikiem, który wpływa w sposób znamieny statystycznie na długość przeżyć bez progresji nowotworu, okazała się infekcja wirusem HPV, czyli wirusowa etiologia nowotworu (ryc. 17). Różnica przeżyć bez progresji nowotworu pomiędzy dwiema grupami była znamieną statystycznie ($p = 0,000$). Wśród chorych, u których potwierdzono obecność zakażenia HPV, odsetek 3-letnich przeżyć bez progresji nowotworu wynosił 75%, a przeżyć długoletnich był na poziomie 60–65%. W odróżnieniu od tej lepiej rokującej grupy odsetek 3-letnich przeżyć bez progresji nowotworu w grupie chorych na raka HPV-niezależnego był na poziomie 50%, a następnie w obserwacji 5-letniej spadał do 25–30%.

Tabela XI. Czas przeżycia wolny od progresji oszacowany za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera

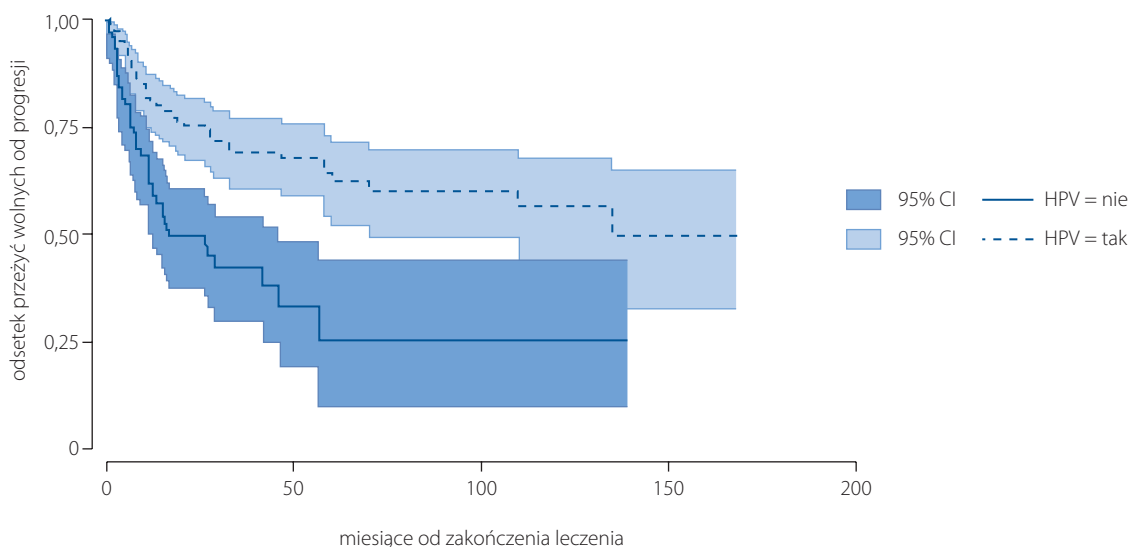
Czynnik	Charakterystyka	Liczba pacjentów	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji	Górna granica 95% przedziału ufności dla mediany	Dolna granica 95% przedziału ufności dla mediany	Szacowana średnia	Średnia ograniczona	Górna granica 95% przedziału ufności dla średniej ograniczonej	Dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej ograniczonej	Wartość p
grupa wiekowa	0–49	41	.	.	.	514,2	124,6	102,0	147,3	0,364
	50–64	117	58,4	29,1	.	158,6	83,0	68,2	97,7	
	65+	62	135,4	28,2	.	80,2	80,2	61,8	98,7	
płeć	M	170	58,4	33,1	.	162,9	85,7	71,4	100,1	0,180
	K	50	.	135,4	.	226,8	108,2	86,9	129,6	
HPV	nie	76	17,0	11,6	46,4	74,8	49,7	31,3	68,1	0,000
	tak	144	135,4	70,5	.	226,6	106,9	92,2	121,5	
pierwotna lokalizacja guza	migdałek	156	135,4	70,5	.	206,9	102,7	88,2	117,1	0,001
	inny	64	21,3	13,4	58,3	92,0	58,0	37,3	78,6	
stopień sprawności WHO	0	95	.	135,4	.	307,3	123,4	106,6	140,2	0,000
	1	125	21,3	13,7	70,5	84,3	57,5	43,3	71,8	
liczba chorób współistniejących	0	96	110,4	33,1	.	177,0	94,0	77,1	110,9	0,010
	1–2	105	.	47,0	.	191,2	85,1	66,6	103,5	
	3–5	19	15,3	3,2	.	28,3	28,3	16,5	40,2	
stopień zrośnięcia komórkowego	G1–G2	104	46,4	15,5	.	138,1	77,6	59,5	95,7	0,005
	G3	116	135,4	60,3	.	193,7	99,7	84,0	115,5	
cecha T	T1–T2	81	110,4	58,4	.	148,4	92,2	75,6	108,8	0,026
	T3–T4	139	47,0	21,3	.	183,5	85,6	69,5	101,7	
cecha N	N0–N1	65	70,5	29,1	.	147,3	87,1	66,7	107,5	0,911
	N2–N3	155	60,3	33,3	.	179,5	89,7	74,3	105,1	
zaawansowanie kliniczne	I–III	45	70,5	41,9	.	139,0	87,2	63,0	111,4	0,066
	IVA	122	110,4	47,0	.	203,9	95,7	79,2	112,1	
	IVB–IVC	53	18,6	11,6	.	154,6	68,9	49,1	88,7	
	I–IVA	167	110,4	56,9	.	169,6	93,2	79,1	107,3	
	IVB–IVC	53	18,6	11,6	.	154,6	68,9	49,1	88,7	
stadium choroby	wczesna choroba	13	135,4	6,5	.	105,3	105,3	74,3	136,4	0,593
	choroba zaawansowana miejscowo	207	60,3	41,9	.	185,1	90,2	77,4	103,0	
całkowita regresja	nie	209	135,4	58,3	.	191,0	96,3	83,5	109,1	0,000
	tak	11	2,4	1,8	47,0	29,3	25,0	4,0	46,0	
leczenie	tylko RTH	39	58,3	14,3	.	86,0	52,3	36,3	68,4	0,005
	indukcja + RTH	6	6,4	3,3	.	19,8	14,7	-1,1	30,5	
	jednoczesowa CRT	125	135,4	56,9	.	199,2	99,7	84,4	115,0	
	indukcja + jednoczesowa CRT	50	.	17,3	.	245,4	91,5	68,8	114,2	

HPV – human papilloma virus; cecha T – stopień zaawansowania guza; cecha N – stopień zaawansowania choroby w węzłach chłonnych; RTH – radioterapia; CRT – chemioradioterapia

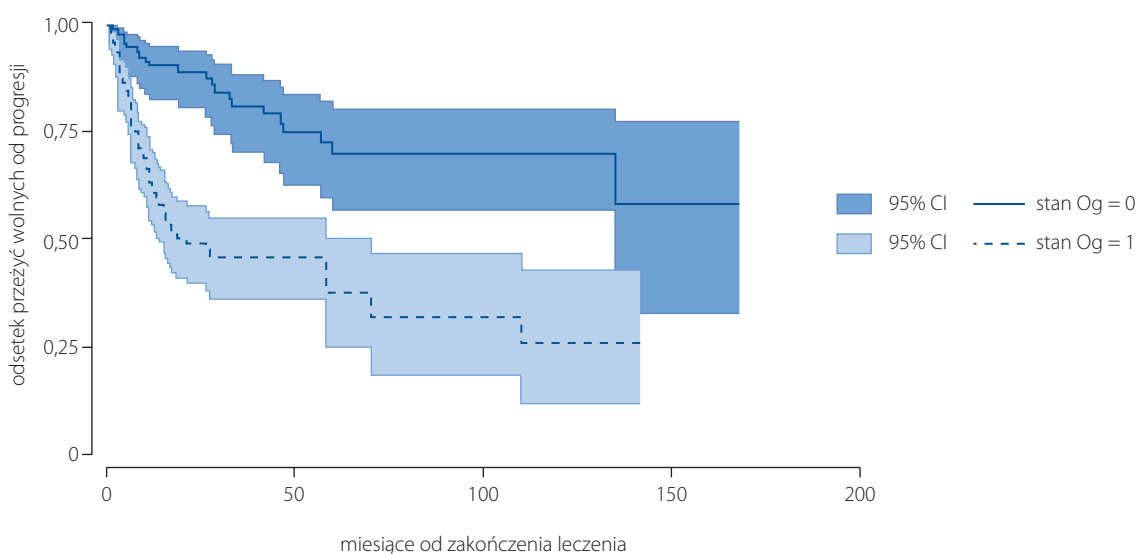
Kolejnym czynnikiem wpływającym na dłuższy czas przeżycia bez progresji nowotworu okazał się stopień sprawności oceniany według klasyfikacji WHO (ryc. 18). Dwuletnie przeżycia bez progresji nowotworu w grupie chorych w lepszym stopniu sprawności WHO 0 były na poziomie 85–90%, natomiast chorzy w gorszym stanie ogólnym przeżycia 2- i 3-letnie bez progresji nowotworu mieli na poziomie 75% i odpowiednio 50% ($p = 0,000$). Kolejnym analizowanym czynnikiem prognostycznym była pierwotna lokalizacja nowotworu oraz jego zróżnicowanie komórkowe. Wyższe odsetki przeżyć bez czynnego procesu nowotworowego uzyskano u chorych, u których nowotwór był zlokalizowany w migdałku. Natomiast u chorych, u których punkt wyjścia nowotworu był w innych strukturach ustnej części gardła, rokowania były gorsze ($p = 0,001$) (ryc. 19).

Równie istotnym czynnikiem wpływającym na odsetek przeżyć bez progresji okazało się zróżnicowanie komórkowe nowotworu (ryc. 20). W grupie chorych z rozpoznaniem raka niskozróżnicowanego (G3) obserwowano dłuższe przeżycia bez progresji nowotworu ($p = 0,005$). Pomimo mniejszych różnic w porównaniu z czynnikami prognostycznymi omawianymi powyżej, wpływ zróżnicowania komórkowego nowotworu jest znamieny statystycznie i wydaje się równie ważny (ryc. 21).

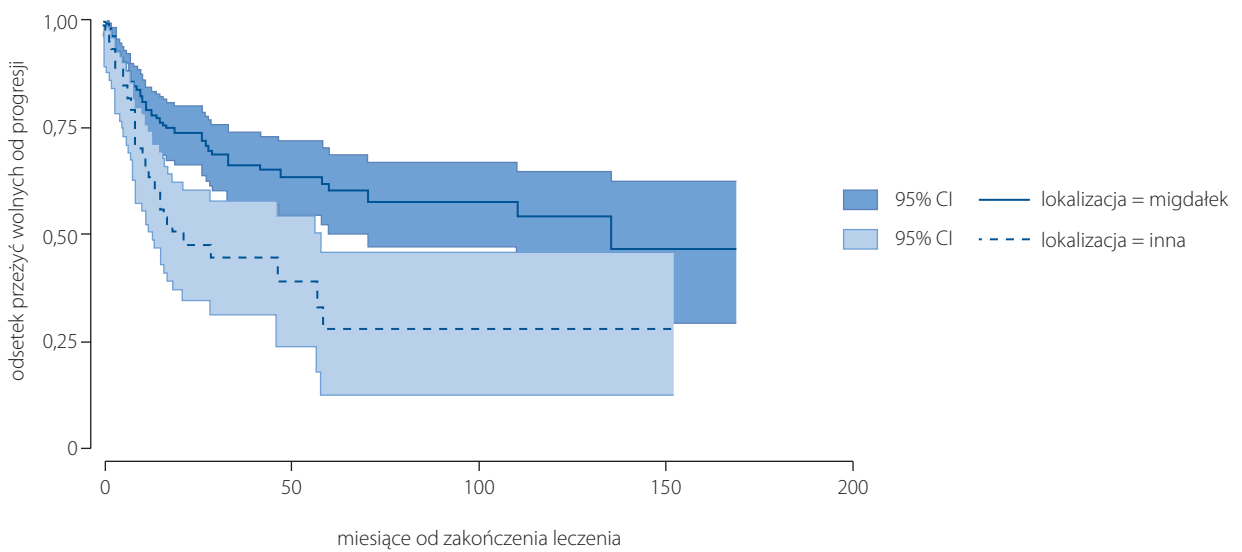
Wyższe odsetki przeżyć wolnych od progresji stwierdzono w grupie chorych, u których uzyskano całkowitą regresję nacieku nowotworowego – zarówno miejscowego jak i węzłowego (grupa chorych bez resztkowej choroby w okresie 3-miesięcznej obserwacji). Wynik jest znamieny statystycznie ($p = 0,000$) (ryc. 21). Ważnymi czynnikami prognostycznymi okazały się pierwotne zaawansowanie



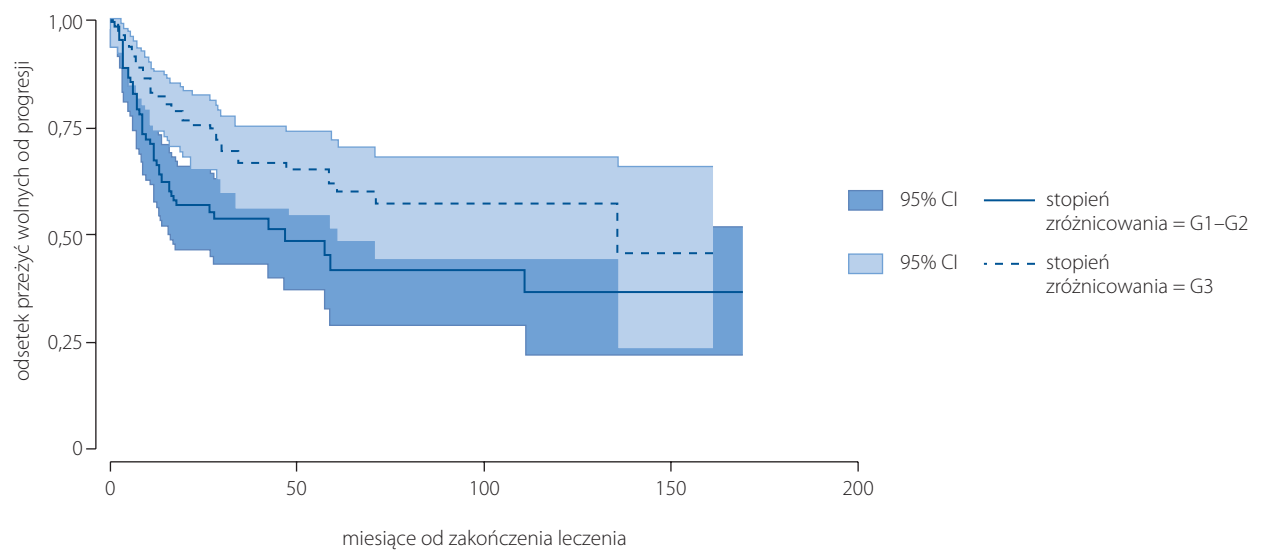
Rycina 17. Przeżycia wolne od progresji w zależności od statusu HPV



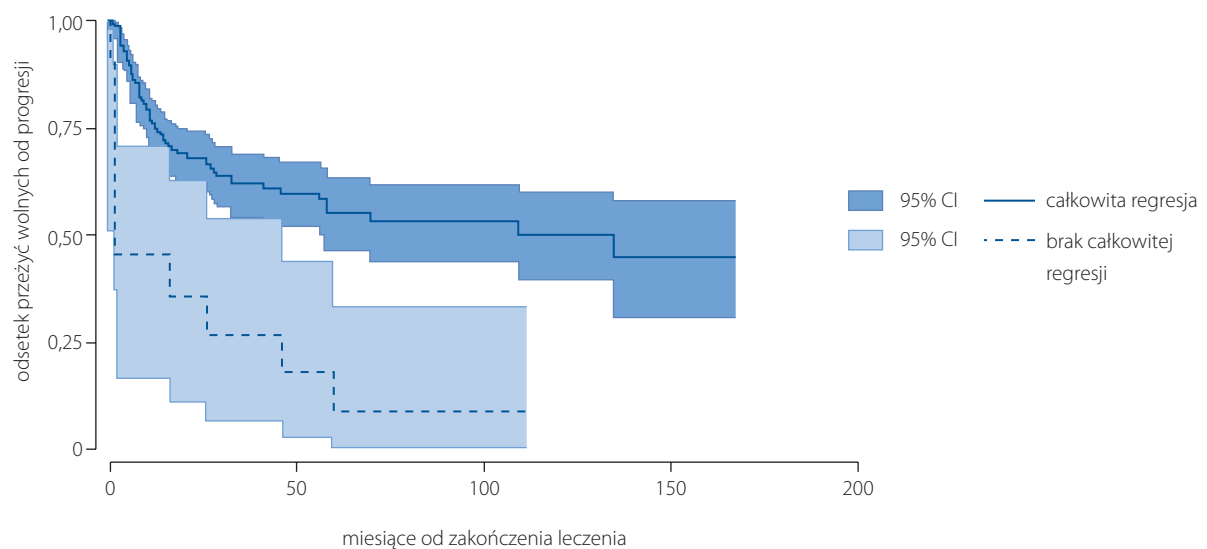
Rycina 18. Przeżycia wolne od progresji w zależności od stopnia sprawności WHO



Rycina 19. Przeżycia wolne od progresji w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu



Rycina 20. Przeżycia wolne od progresji w zależności od zróżnicowania komorkowego

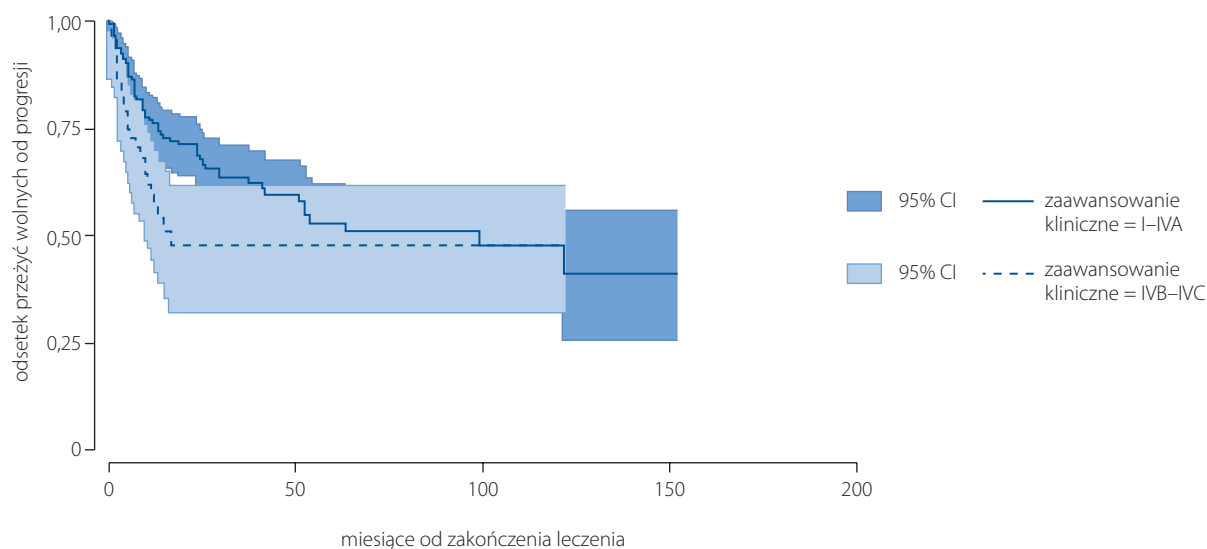


Rycina 21. Przeżycia wolne od progresji w zależności od odpowiedzi na leczenie

nowotworu oraz rodzaj przeprowadzonego leczenia. Osoby z nowotworami ustnej części gardła zaawansowanymi lokalnie, u których wyjściowe zaawansowanie choroby oceniano na stopień kliniczny IVB–C, miały gorsze rokowanie co do długości przeżyć wolnych od progresji w stosunku do chorych, u których stwierdzano niższy stopień zaawanso-

wania klinicznego. Różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,000$) (ryc. 22).

W oparciu o analizę jednozmienną wykonano model proporcjonalnego ryzyka według Coxa. Celem było określenie niezależnych czynników prognostycznych w zakresie przeżycia wolnego od progresji (tab. XII).



Rycina 22. Przeżycia wolne od progresji w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Tabela XII. Niezależne czynniki prognostyczne wpływające na odsetek przeżyć wolnych od progresji

Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
HPV						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	0,4	0,1	-3,18	0,001	0,3	0,7
lokalizacja						
migdałek	1,0	(podstawa)				
inna	2,0	0,5	2,94	0,003	1,3	3,2
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	2,7	0,7	3,62	0,000	1,6	4,6
liczba chorób współistniejących						
0–2	1,0	(podstawa)				
3–5	2,4	0,8	2,76	0,006	1,3	4,5
całkowita regresja						
tak	1,0	(podstawa)				
nie	7,7	2,8	5,59	0,000	3,8	15,7
zaawansowanie kliniczne						
I–VAT	1,0	(podstawa)				
IVB–IVC	2,9	0,8	3,77	0,000	1,7	4,9

Niezależnymi czynnikami, które wpływały korzystnie na długość przeżycia wolnego od progresji, okazały się:

- stopień sprawności WHO 0 ($p = 0,000$),
 - zakażenie wirusem HPV ($p = 0,001$),
 - lokalizacja pierwotna guza w migdałku podniebiennym ($p = 0,003$),
 - zaawansowanie kliniczne choroby I–IVA ($p = 0,000$),
 - całkowita regresja nowotworu po leczeniu ($p = 0,000$).
- Czynniki, które również miały znaczenie, to:
- liczba chorób współistniejących ($p = 0,006$),
 - zróżnicowanie komórkowe nowotworu ($p = 0,005$),
 - zastosowane leczenie ($p = 0,005$).

Inne czynniki, takie jak wiek, płeć, wyjściowy poziom Hb i albumin nie miały znaczącego wpływu na czas przeżycia do progresji nowotworu.

Czynniki związane z częstością występowania progresji uwzględniające zgony jako zdarzenie konkurencyjne

Dodatkowo przeanalizowano skumulowaną częstość występowania (*cumulative incidence function* – CIF) progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych. W celu dokładniejszej oceny czynników związanych z progresją lokoregionalną lub przerzutami odległymi wykorzystano model konkurencyjnego ryzyka Fine'a i Greya. Wyniki wieloczynnikowej analizy zdarzeń konkurujących z progresją lokoregionalną przedstawia tabela XIII.

Dominującym czynnikiem wpływającym na wystąpienie progresji miejscowej jest brak regresji 3 miesiące po zastosowanym leczeniu ($p = 0,000$). Wykazano również korzystny prognostyczny wpływ zakażenia wirusem HPV ($p = 0,001$). Istotnym czynnikiem prognostycznym w analizie ryzyka pojawiania się

Tabela XIII. Wielowymiarowe współczynniki ryzyka dla progresji lokoregionalnej z konkurującymi zgonami lub progresją odległą

Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
HPV						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	0,3	0,1	-3,14	0,002	0,1	0,6
lokalizacja						
migdałek	1,0	(podstawa)				
inna	2,5	0,8	2,80	0,005	1,3	4,6
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	2,1	0,9	1,90	0,058	1,0	4,7
cecha N						
N0–N1	1,0	(podstawa)				
N2	0,9	0,4	-0,18	0,854	0,4	2,0
N3	4,2	2,0	3,11	0,002	1,7	10,5
cecha T						
T1–T2	1,0	(podstawa)				
T3	3,2	1,5	2,47	0,013	1,3	7,9
T4	5,2	2,7	3,20	0,001	1,9	14,3
całkowita regresja						
tak	1,0	(podstawa)				
nie	16,0	8,5	5,22	0,000	5,7	45,4

progresji miejscowej choroby okazało się zaawansowanie miejscowe – cecha T4 oraz cecha N3 ($p = 0,001$). Wykazano również, że na rokowanie wpływają pierwotna lokalizacji nowotworu w migdałku ($p = 0,05$) oraz stan ogólny chorego ($p = 0,058$).

Kolejny etap analizy statystycznej dotyczył oceny czynników wpływających na progresję odległą, czyli wystąpienie przerzutów odległych. Wyniki wieloczynnikowej analizy zdarzeń konkurujących z progresją odległą przedstawione zostały w tabeli XIV.

W przeciwieństwie do oceny czynników wpływających na zaistnienie progresji miejscowej nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu braku całkowitej regresji, zakażenia wirusem HPV ani lokalizacji pierwotnej nowotworu na częstość wystąpienia przerzutów odległych. Jedynym zauważalnym czynnikiem prognostycznym wykazującym trend do znamienności statystycznej był stan ogólny WHO 1 ($p = 0,061$). Ciekawym spostrzeżeniem jest również fakt, że istnieje zauważalny trend do znamienności statystycznej zawiązania węzłowego (cecha N2) na częstość wystąpienia przerzutów odległych ($p = 0,094$). Te dane obrazują ryciny 23, 24.

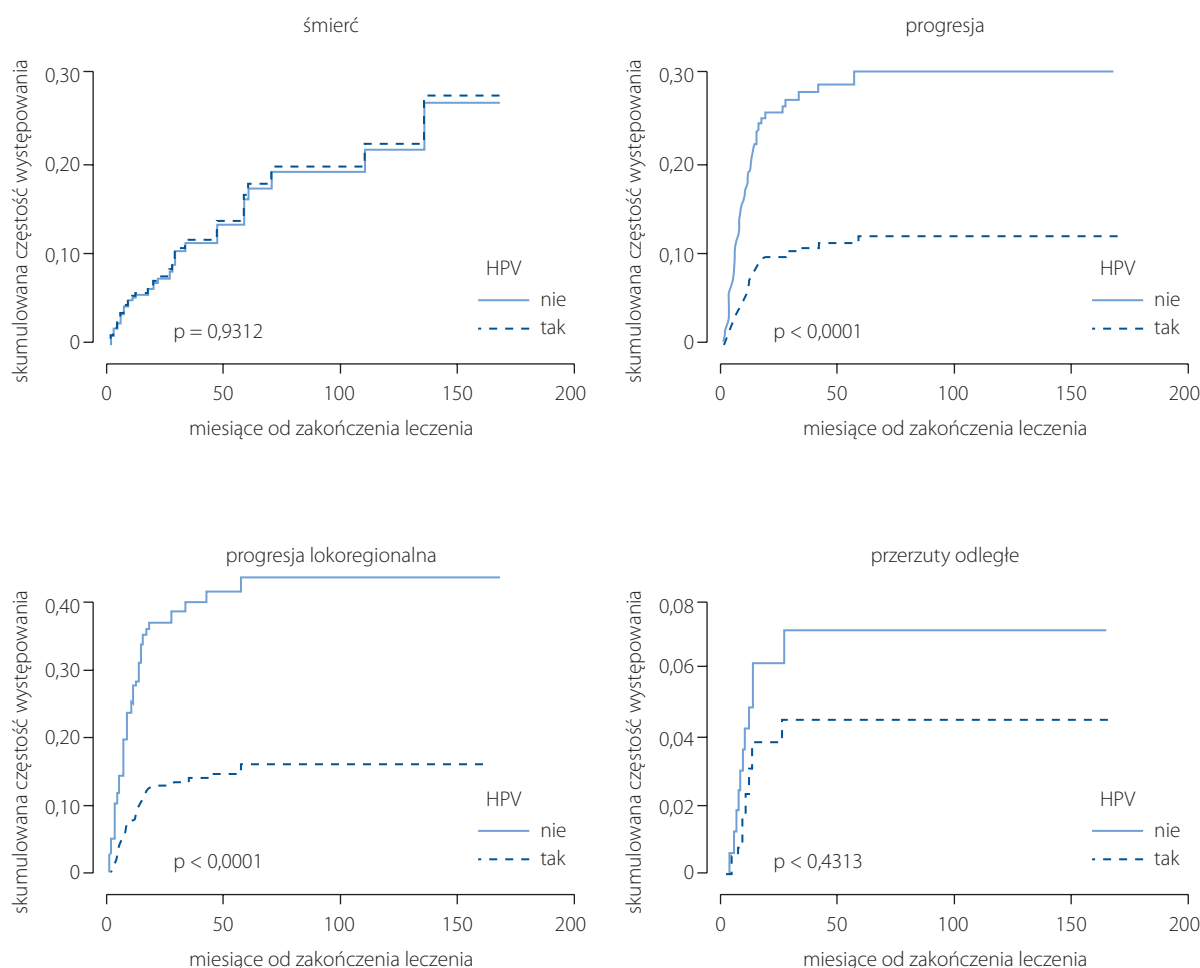
Analizując wykresy z ryciny 23, można zauważyć znamienne statystycznie wpływ zakażenia wirusem HPV na częstość występowania progresji miejscowej ($p = 0,0001$) i brak znamienne statystycznego wpływu na pojawienie się przerzutów odległych ($p = 0,4313$).

Stosując model konkurencyjnego ryzyka Fine'a i Greya wykazano znamienne statystycznie korzystny wpływ lokalizacji nowotworu w migdałku na częstość występowania progresji lokoregionalnej i odległej jako zdarzenia całkowitego ($p = 0,0066$) oraz progresji miejscowej ($p = 0,0011$). Nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu lokalizacji nowotworu na częstość występowania przerzutów odległych. Ciekawym spostrzeżeniem jest tendencja do większego ryzyka występowania przerzutów odległych u chorych, u których stwierdzono lokalizację nowotworu w migdałku (ryc. 24).

Opierając się na powyższej analizie, wykazano korzystny wpływ sprawności fizycznej chorych, ocenianej według WHO, na ich przeżycia całkowite ($p = 0,069$) oraz częstość występowania progresji ocenianej całościowo ($p < 0,0001$). U osób w dobrym stanie ogólnym WHO 0 występowało mniejsze

Tabela XIV. Wielowymiarowe współczynniki podryzyka dla przerzutów odległych z konkurencyjnymi zgonami lub progresją lokoregionalną

Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
HPV						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	0,5	0,4	-0,81	0,416	0,1	2,4
lokalizacja						
migdałek	1,0	(podstawa)				
inna	0,5	0,4	-0,87	0,383	0,1	2,6
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	3,9	2,8	1,87	0,061	0,9	16,0
cecha N						
N0-N1	1,0	(podstawa)				
N2	6,0	6,4	1,68	0,094	0,7	48,3
N3	5,4	7,3	1,25	0,213	0,4	76,1
cecha T						
T1-T2	1,0	(podstawa)				
T3	0,7	0,4	-0,55	0,584	0,2	2,5
T4	0,5	0,4	-0,86	0,389	0,1	2,6
całkowita regresja						
tak	1,0	(podstawa)				
nie	1,1	1,0	0,11	0,913	0,2	7,0



Rycina 23. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według statusu HPV

prawdopodobieństwo wznowy miejscowej ($p = 0,0003$) oraz wykazano tendencję do znamienności statystycznej w ocenie prawdopodobieństwa przerzutów odległych (ryc. 25).

Prognostyczne znaczenie zaawansowania klinicznego nowotworu (według klasyfikacji TNM) wykazano dla prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy określanej całościowo, a przede wszystkim dla wznowy lokoregionalnej. Większe miejscowe zaawansowanie nowotworu (cecha T) przekładało się na wyższe ryzyko wystąpienia wznowy ($p = 0,005$), zwłaszcza miejscowej ($p = 0,001$). Zawansowanie miejscowe (T4) nie miało tak znaczącego wpływu na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych (ryc. 26).

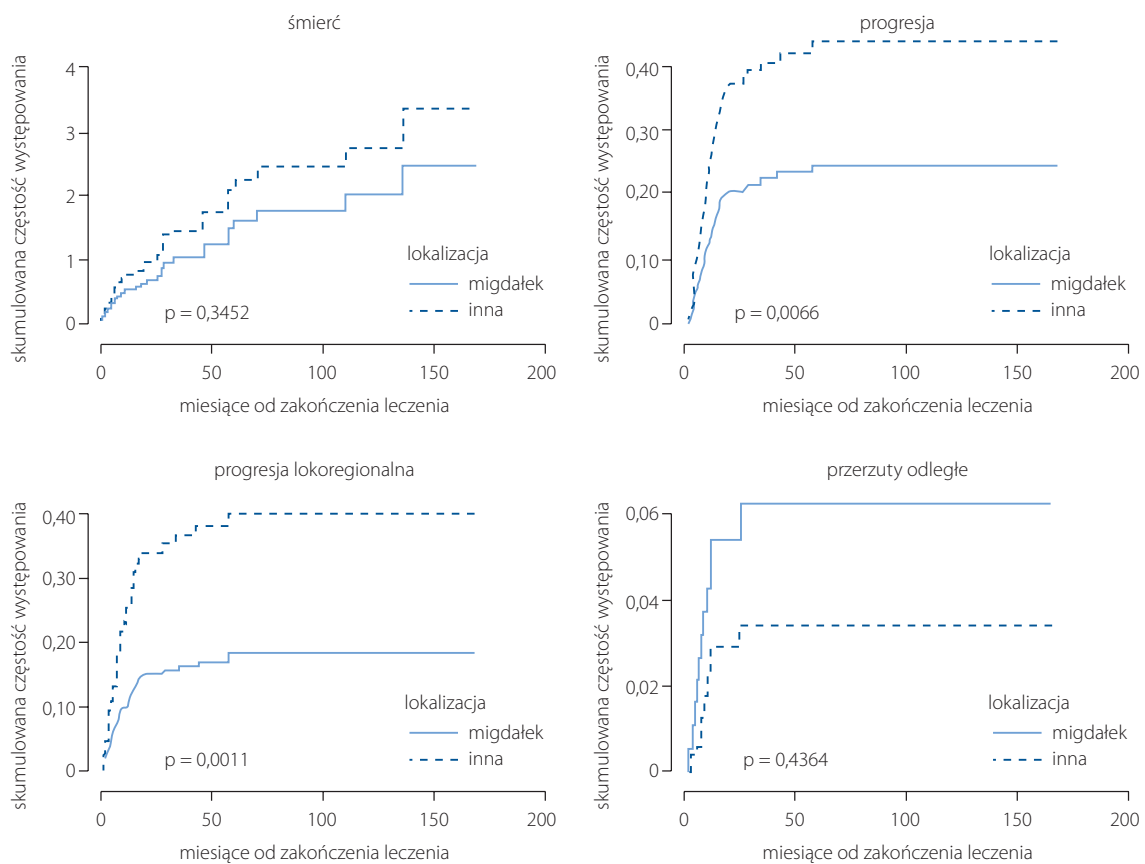
W przeciwieństwie do całości analizowanego materiału, nie zauważono znamiennego statystycznie wpływu braku regresji całkowitej – w badaniu po 3 miesiącach od zakończenia leczenia – na śmiertelność chorego ($p = 0,27$). Brak całkowitej regresji miejscowej wiązał się z ryzykiem progresji choroby ($p = 0,057$), przede wszystkim miejscowej ($p = 0,010$). Natomiast nie zauważono wpływu znamiennego statystycznie na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych (ryc. 27). W badanej grupie chorych przeprowadzono również analizę oznaczeń

molekularnych wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia i ich ewentualnego wpływu na zmienne przeżyć.

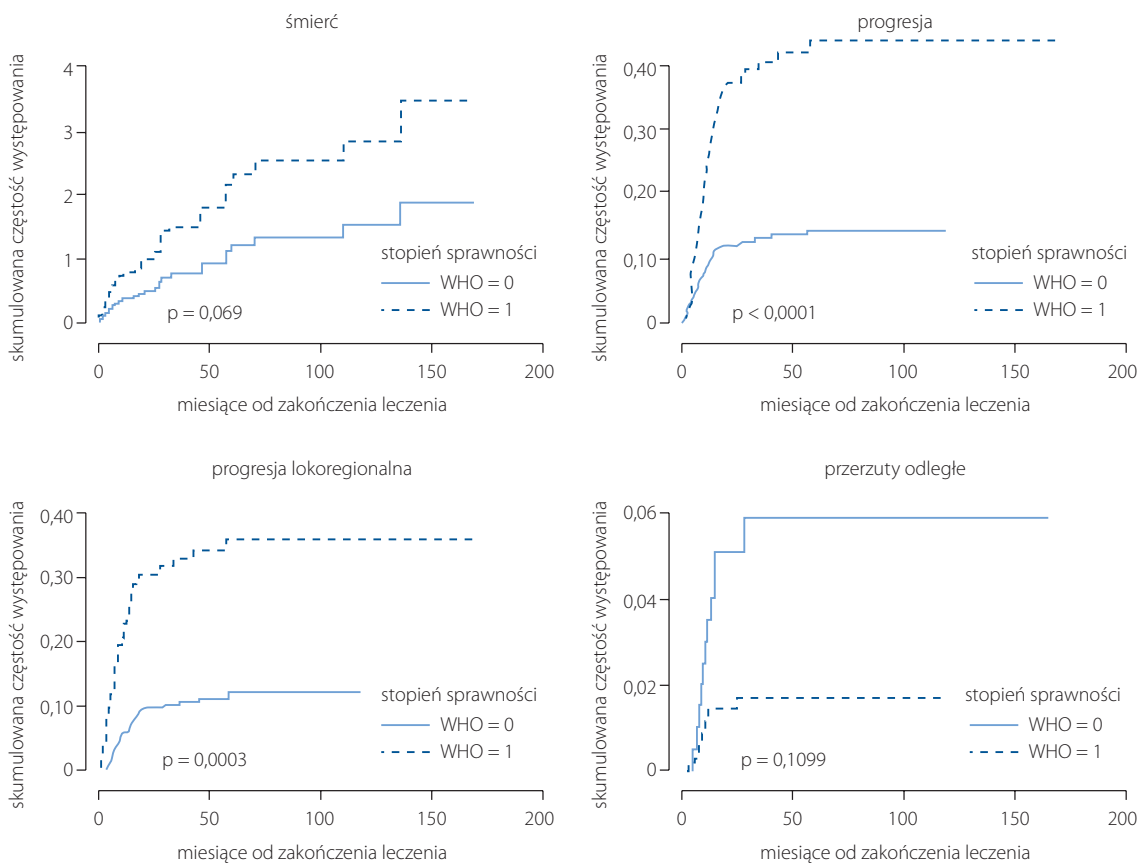
Ryciny 28 i 29 przedstawiają krzywe przeżycia zależnie od oznaczeń molekularnych. Wykazano, że zgodność ekspresji p16 i DNA HPV przekłada się na znamienne lepsze przeżycia całkowite i wolne od progresji w tej grupie chorych w porównaniu do grupy z niehomogennym obrazem molekularnym.

Ocena czynników wpływających na ryzyko zgonu, progresji miejscowej i przerzutów odległych w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia została również poddana wielowariantowej analizie regresji logistycznej. Z analizowanej grupy wyłączono 52 chorych, u których czas obserwacji był krótszy niż 24 miesiące. W grupie, w której analizowano regresję logistyczną, w pierwszych 24 miesiącach od zakończenia leczenia zmarły 54 osoby. Zgon z przyczyn nienowotworowych wystąpił u 16 chorych. Grupę 161 chorych, których czas obserwacji przekraczał 24 miesiące, zbadano w celu wyodrębnienia niezależnych czynników predykcyjnych, które wpływają na wczesne przeżycie całkowite (tab. XV i XVI).

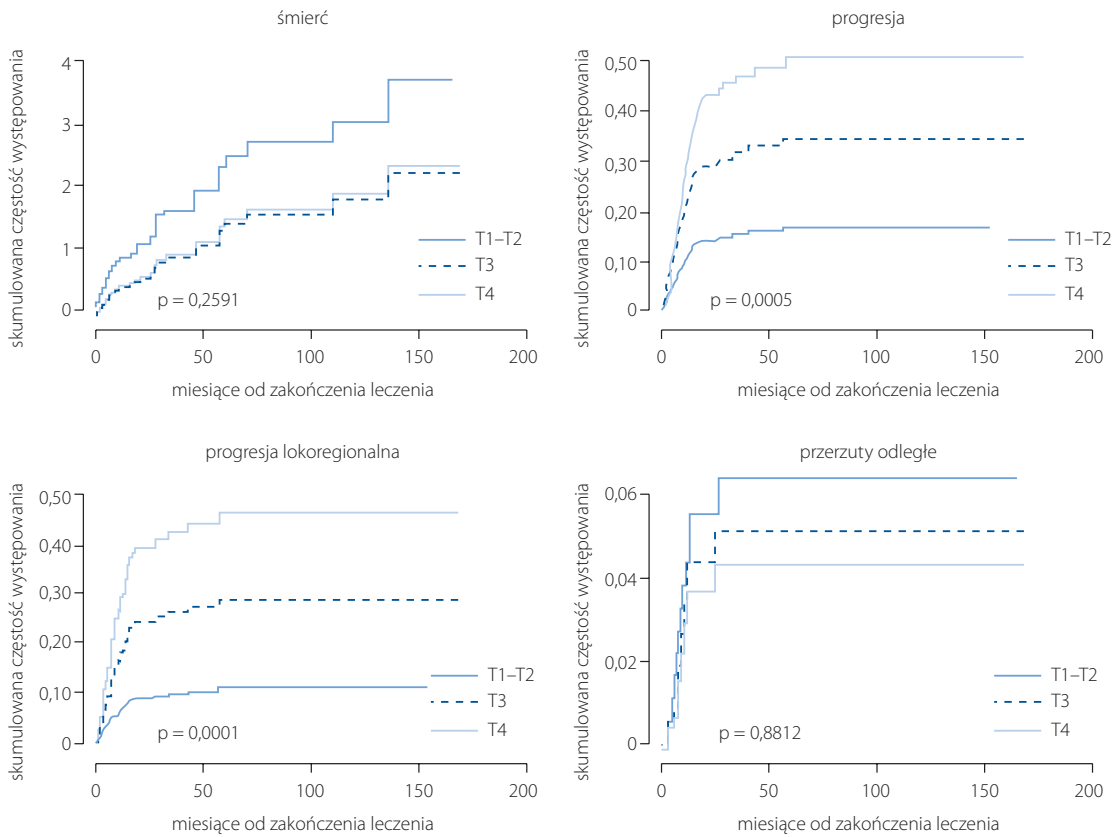
Wielowariantowy test regresji logistycznej potwierdził, że nadzwyczaj istotne, prognostyczne znaczenie w aspekcie



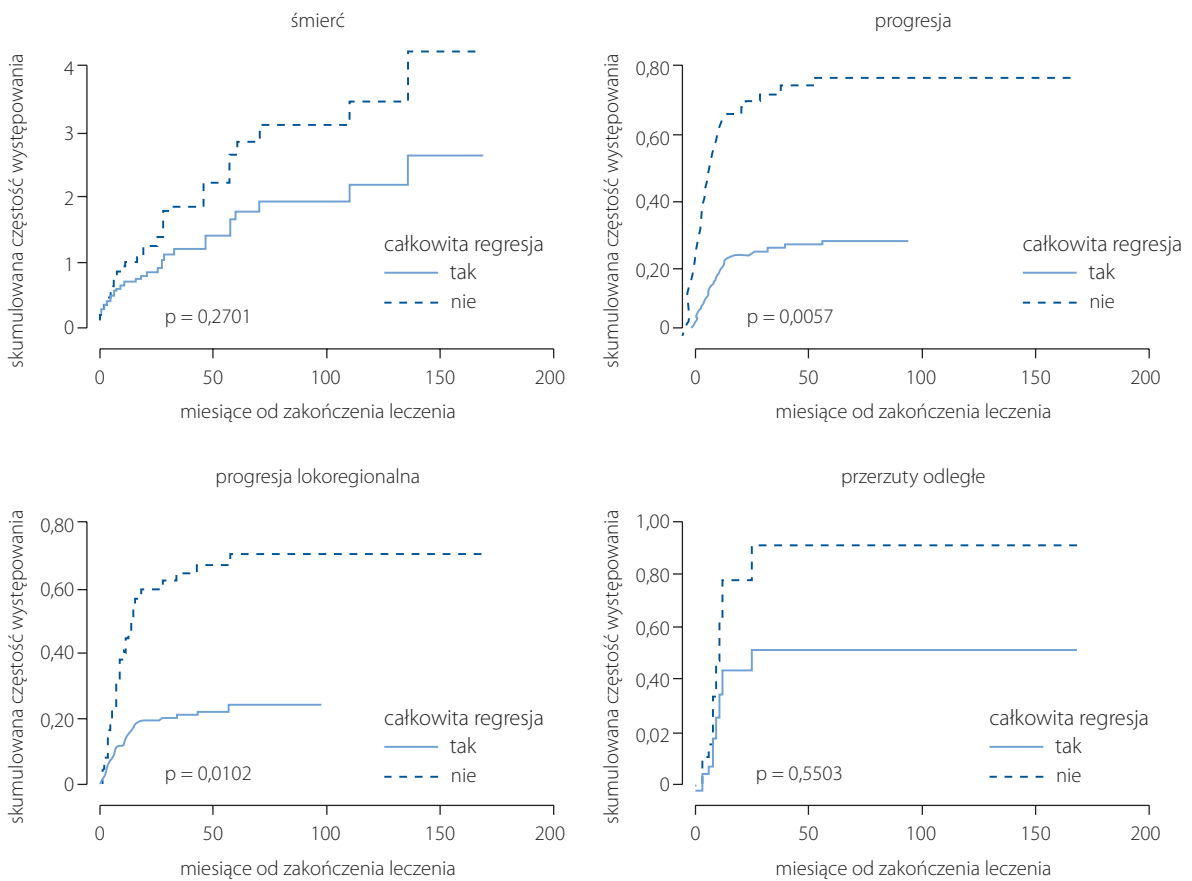
Rycina 24. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według lokalizacji nowotworu



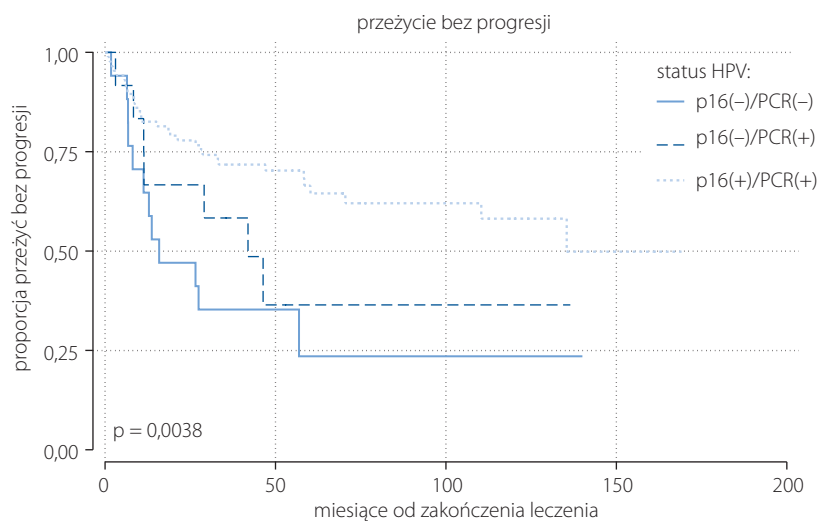
Rycina 25. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń, według stopnia sprawności WHO



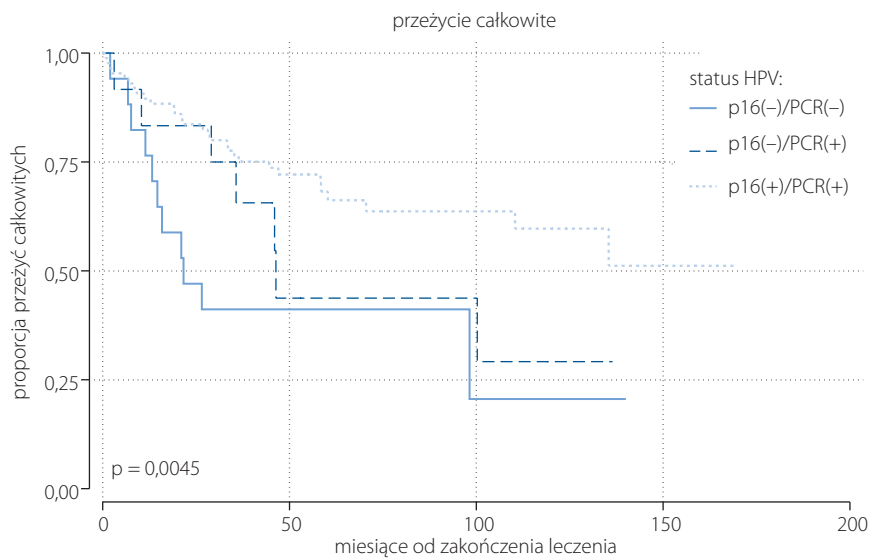
Rycina 26. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń, według stanu zaawansowania T



Rycina 27. Funkcja skumulowanej zapadalności dla każdego z konkurujących zdarzeń, według stanu regresji po 3 miesiącach od leczenia



Rycina 28. Krzywe przeżycia wolnego od progresji w grupie p16+, HPV+, w grupie HPV + p16-, w grupie HPV-, p16-



Rycina 29. Krzywe przeżycia całkowitego w grupie p16+, HPV+, w grupie HPV+, p16-, w grupie HPV-, p16-

Tabela XV. Wynik wieloczynnikowego testu regresji logistycznej

Czynnik	Charakterystyka	Żyjący (n)	Zmarli (n)	Żyjący (%)	Zmarli (%)	Wartość p
grupa wiekowa	0–49	18	10	16,8	18,5	0,603
	50–64	64	28	59,8	51,9	.
	65+	25	16	23,4	29,6	.
płeć	mężczyzna	82	44	76,6	81,5	0,482
	kobieta	25	10	23,4	18,5	.
HPV	nie	32	29	29,9	53,7	0,003
	tak	75	25	70,1	46,3	.
pierwotna lokalizacja guza	migdałek	85	30	80,2	55,6	0,001
	inna	21	24	19,8	44,4	.

Tabela XV cd. Wynik wieloczynnikowego testu regresji logistycznej

Czynnik	Charakterystyka	Żyjący (n)	Zmarli (n)	Żyjący (%)	Zmarli (%)	Wartość p
stopień sprawności WHO	0	63	6	59,4	11,1	0,000
	1	43	48	40,6	88,9	.
	łącznie	106	54	100,0	100,0	.
liczba chorób współistniejących	0	56	23	52,3	42,6	0,261
	1–2	43	23	40,2	42,6	.
	3–5	8	8	7,5	14,8	.
zróżnicowanie komórkowe	G1–G2	48	35	44,9	64,8	0,017
	G3	59	19	55,1	35,2	.
TNM – T	1	10	0	9,6	0,0	0,003
	3	34	25	32,7	46,3	.
	4	18	17	17,3	31,5	.
cecha T	T1–T2	52	12	50,0	22,2	0,003
	T3	34	25	32,7	46,3	.
	T4	18	17	17,3	31,5	.
TNM – N	0	17	7	16,2	13,0	0,126
	1	19	11	18,1	20,4	.
	2	31	7	29,5	13,0	.
	3	12	13	11,4	24,1	.
	2a	4	4	3,8	7,4	.
	2b	13	5	12,4	9,3	.
	2c	9	7	8,6	13,0	.
cecha N	N0–N1	36	18	34,3	33,3	0,100
	N2	57	23	54,3	42,6	.
	N3	12	13	11,4	24,1	.
zaawansowanie kliniczne	I–IVA	88	37	86,3	69,8	0,014
	IVB–IVC	14	16	13,7	30,2	.
całkowita regresja	nie	103	47	96,3	87,0	0,029
	tak	4	7	3,7	13,0	.

przeżyć całkowitych, mają zakażenie wirusem HPV oraz stopień sprawności chorego. Potwierdzono również znaczenie prognostyczne zaawansowania klinicznego choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, jak i odpowiedzi na leczenie opisywanej jako całkowita regresja lokoregionalna lub jej brak. Wyższy odsetek przeżyć dwuletnich potwierdzono również u chorych z rozpoznaniem raka migdałka podniebiennego. Wielowariantowy test regresji logistycznej został także zastosowany, aby określić czynniki prognostyczne, które wpływają na pojawienie się progresji choroby – zarówno lokoregionalnej jak i odległej – w ciągu pierwszych 24 miesięcy od zakończonego leczenia. Z analizowanej grupy zostali wyłączeni chorzy,

u których nie wystąpiły progresja lokoregionalna oraz przerzuty odległe, i którzy byli obserwowani krócej niż przez 24 miesiące z powodu zakończenia badania (n = 52) lub śmierci z przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową (n = 16). Do analizowanej grupy włączono 153 pacjentów. Chorzy, którzy zmarli z powodu progresji lokoregionalnej przed 24 miesiącem, i nie mieli przerzutów odległych (n = 33), nie zostali uwzględnieni w analizie czynników wpływających na progresję odległą. Osoby, które zmarły z powodu przerzutów odległych w pierwszych 24 miesiącach od leczenia, zostały wyłączone z analizy czynników wpływających na pojawienie się progresji lokoregionalnej (n = 7) (tab. XVII).

Tabela XVI. Niezależnie czynniki prognostyczne związane ze śmiertelnością w obserwacji 24-miesięcznej, wyniki regresji logistycznej

Czynnik	Charakterystyka	Skorygowany iloraz szans (AOR)	95% przedział ufności dla AOR	x	Wartość p
HPV	nie	(podstawa)			
	tak	0,4	0,2	1,0	0,062
pierwotna lokalizacja guza	migdalek	(podstawa)			
	inna	3,3	1,4	7,8	0,008
stopień sprawności WHO	0	(podstawa)			
	1	10,6	3,8	29,7	0,000
zaawansowanie kliniczne	I–IVA	(podstawa)			
	IVB–IVC	3,2	1,2	8,8	0,022
całkowita regresja	nie	(podstawa)			
	tak	6,3	1,2	33,5	0,032

Tabela XVII. Czynniki niezależnie wpływające na progresję lokoregionalną w obserwacji 24-miesięcznej, wyniki regresji logistycznej

Czynnik	Charakterystyka	Skorygowany iloraz szans (AOR)	95% przedział ufności dla AOR	x	Wartość p
HPV	nie	(podstawa)			
	tak	0,2	0,1	0,7	0,015
pierwotna lokalizacja guza	migdalek	(podstawa)			
	inna	5,9	1,8	19,7	0,004
stopień sprawności WHO	0	(podstawa)			
	1	14,5	3,6	58,8	0,000
cecha T	T1–T2	(podstawa)			
	T3	4,4	1,1	17,7	0,039
	T4	26,5	5,2	135,4	0,000
cecha N	N0–N1	(podstawa)			
	N2	2,2	0,6	8,5	0,265
	N3	38,7	6,0	249,3	0,000
całkowita regresja	nie	(podstawa)			
	tak	14,0	1,3	153,9	0,031

Wyniki wieloczynnikowego testu regresji logistycznej wykazały, że stopień sprawności oraz zaawansowanie miejscowe według TNM są niezależnymi czynnikami, które wpływają na ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej. Chorzy w bardzo dobrym stopniu sprawności WHO 0 znajdują się w grupie mniejszego ryzyka nawrotu lokoregionalnego ($p = 0,000$). Natomiast u chorych z nowotworem zaawansowanym miejscowo, zarówno w zakresie ogniska pierwotnego (cecha T4) oraz przerzutowych węzłów chłonnych (cecha N3), istnieje większe ryzyko progresji ($p = 0,000$). Stwierdzono również statystycznie znamienne wpływy zakażenia wirusem HPV na

ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej w pierwszych 24 miesiącach od zakończenia leczenia ($p = 0,015$). Zakażenie wirusem HPV wiązało się z mniejszym ryzykiem nawrotu miejscowego. Znaczenie prognostyczne miała także pierwotna lokalizacja nowotworu. Mniejsze ryzyko wystąpienia wznowy lokoregionalnej dotyczyło umiejscowienia ogniska pierwotnego w migdałku ($p = 0,004$) (tab. XVII).

Wyniki przedstawione w powyższych dwóch tabelach wskazują różnice między czynnikami prognostycznymi wystąpienia progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych. Istotnym czynnikiem prognostycznym, podobnie jak w po-

przedniej analizie, okazał się stopień sprawności fizycznej według skali WHO. Przewiduje zarówno progresję lokoregionalną, jak i przerzuty odległe. Prognostyczne znaczenie wyższego zaawansowania miejscowego (cecha T) wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia progresji lokoregionalnej, natomiast nie miało wpływu na pojawienie się przerzutów odległych. Wyniki analizy regresji logistycznej wykazały wpływ istnienia zaawansowanych przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N3) na zwiększone ryzyko pojawienia się zarówno progresji lokoregionalnej ($p = 0,000$) jak i przerzutów odległych ($p = 0,013$). Stwierdzono natomiast, że cecha cN2 wpływa na zwiększenie ryzyka pojawienia się progresji odległej ($p = 0,029$), ale nie wykazano jej wpływu na częstość progresji lokoregionalnej ($p = 0,26$). Przeprowadzony wielowariantowy test regresji logistycznej wykazał zakażenie wirusem HPV i lokalizację nacieku pierwotnego w migdałku jako niezależne czynniki prognostyczne zwiększające wystąpienie progresji lokoregionalnej, które jednak nie wpływają na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych (tab. XVIII).

Porównanie grupy chorych z HPV-zależnym i HPV-niezależnym rakiem ustnej części gardła

Dotychczasowa analiza badanego materiału wykazała, że zakażenie wirusem HPV jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie. Raki HPV-zależne w ustnej części gardła różnią się od pozostałych raków znacząco lepszym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji. Wyniki uzyskane przy użyciu wielowariantowego modelu

Coxa w zakresie wskaźników przeżyć całkowitych i wolnych od progresji osobno dla grupy chorych na raki HPV-zależne i HPV-niezależne przedstawiono w tabelach: XIX–XXII.

Ponadto okazało się, że zakażenie wirusem HPV wiąże się ze znacząco lepszymi wskaźnikami przeżycia całkowitego, jak i wolnego od progresji. Ryzyko zgonu u chorych na raki HPV-niezależne było wyższe w ciągu całego czasu obserwacji (zwłaszcza w dwóch pierwszych latach) niż u chorych na raki HPV-zależne. Analogiczne zjawisko dotyczyło występowania progresji choroby. Krzywe przeżycia przedstawiono na rycinie 30.

Przeprowadzono także odrębną analizę czynników o potencjalnie prognostycznym znaczeniu odrębnie dla raków HPV-zależnych i HPV-niezależnych. Wzięto pod uwagę lokalizację ogniska pierwotnego, zróżnicowanie komórkowe raka, zaawansowanie miejscowe, zaawansowanie regionalne, stopień sprawności oraz wczesną odpowiedź na leczenie. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że w grupie chorych na raki HPV-zależne lepsze rokowanie wiązało się z pierwotną lokalizacją nowotworu w migdałku. Zjawiska tego nie stwierdzono w przypadku pacjentów z rakami HPV-niezależnymi. Krzywe przeżycia przedstawiono na rycinie 31.

W kolejnej analizie sprawdzono, jakie znaczenie prognostyczne ma zaawansowanie nowotworu. Tu także porównano chorych na raki HPV-zależne i HPV-niezależne (ryc. 32, 33).

W porównywanych grupach chorych nie odnotowano różnic dotyczących przeżycia całkowitego i wolnego od progresji w zależności od zaawansowania miejscowego nowotworu (cecha T). Różnice te wystąpiły, gdy analizowano obie grupy

Tabela XVIII. Czynniki niezależnie wpływające na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w obserwacji 24-miesięcznej, wyniki regresji logistycznej

Czynnik	Charakterystyka	Skorygowany iloraz szans (AOR)	95% przedziału ufności dla AOR	x	Wartość p
HPV	nie	(podstawa)			
	tak	0,3	0,1	1,3	0,116
pierwotna lokalizacja guza	migdałek	(podstawa)			
	inna	0,9	0,2	4,6	0,931
stopień sprawności WHO	0	(podstawa)			
	1	7,7	1,5	39,5	0,015
cecha T	T1–T2	(podstawa)			
	T3	1,4	0,3	7,1	0,655
	T4	1,7	0,3	8,6	0,536
cecha N	N0–N1	(podstawa)			
	N2	12,4	1,3	119,4	0,029
	N3	25,2	2,0	318,9	0,013
całkowita regresja	nie	(podstawa)			
	tak	1,4	0,1	27,3	0,811

Tabela XIX. Przeżycia całkowite w grupie chorych na raki HPV-zależne

Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
pierwotna lokalizacja guza						
migdalek	1,0	(podstawa)				
inna	2,6	0,9	2,83	0,005	1,3	5,2
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	4,5	1,7	4,00	0,000	2,2	9,4
liczba chorób współistniejących						
0–2	1,0	(podstawa)				
3–5	1,3	0,7	0,50	0,615	0,5	3,5
całkowita regresja						
tak	1,0	(podstawa)				
nie	4,6	2,6	2,67	0,008	1,5	14,1
zaawansowanie kliniczne						
IVBC						
I–IVA	1,0	(podstawa)				
IVB–IVC	1,5	0,5	1,17	0,241	0,8	3,1

Tabela XX. Przeżycia całkowite w grupie chorych na raki HPV-niezależne

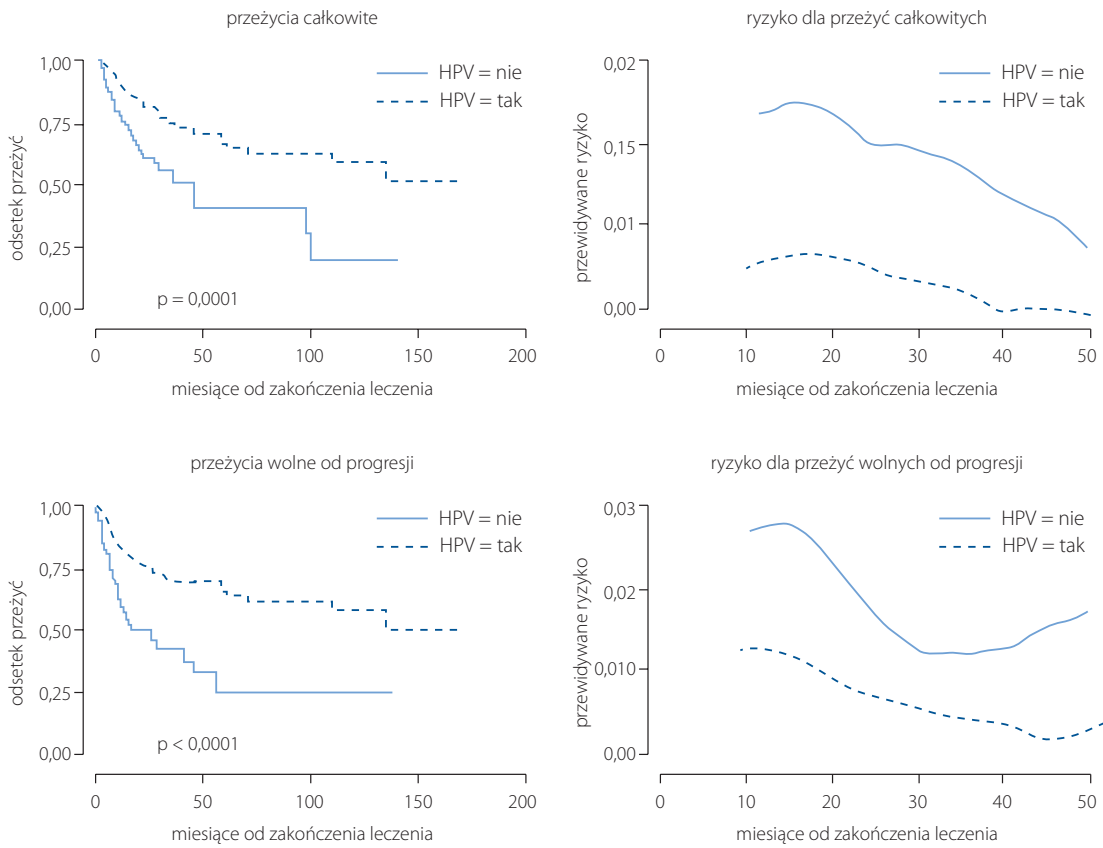
Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
pierwotna lokalizacja guza						
migdalek	1,0	(podstawa)				
inna	1,2	0,4	0,45	0,651	0,6	2,4
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	1,2	0,6	0,47	0,638	0,5	3,1
liczba chorób współistniejących						
0–2	1,0	(podstawa)				
3–5	3,5	1,8	2,38	0,017	1,2	9,8
całkowita regresja						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	5,8	3,3	3,10	0,002	1,9	17,5
zaawansowanie kliniczne						
IVBC						
I–IVA	1,0	(podstawa)				
IVB–IVC	2,4	1,2	1,75	0,080	0,9	6,5

Tabela XXI. Czas wolny do progresji w grupie chorych na raki HPV-zależne

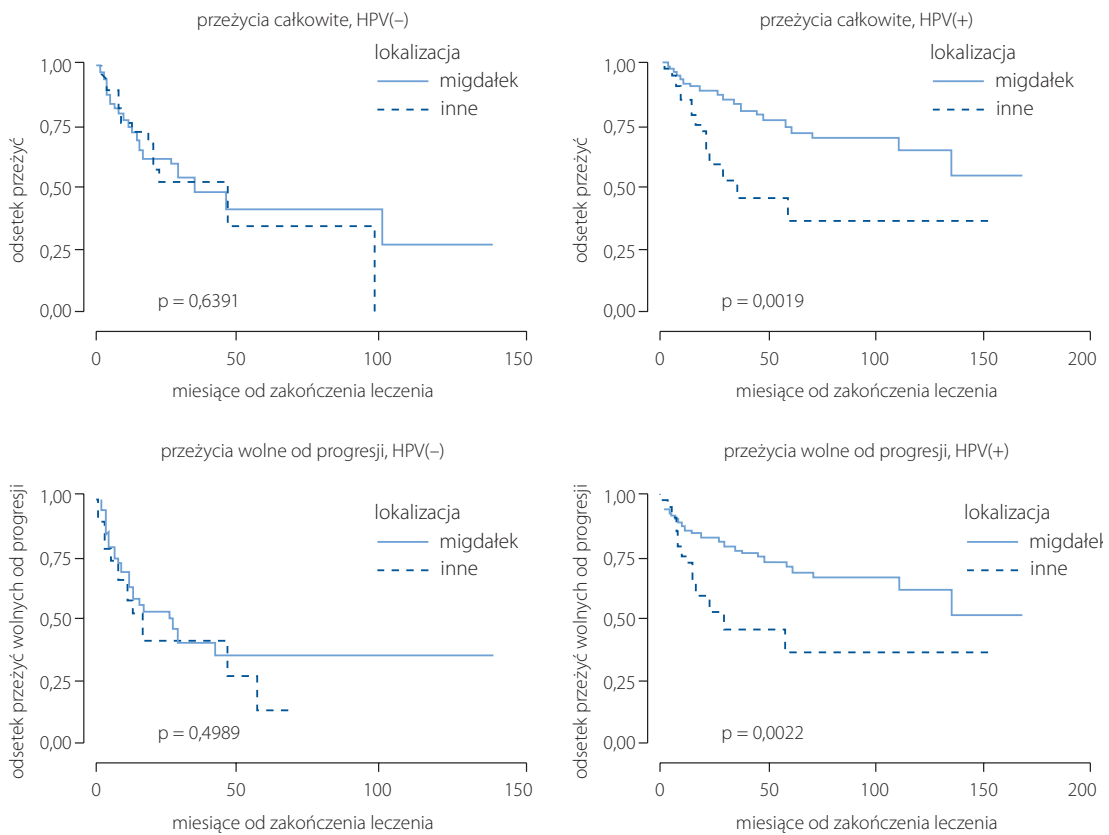
Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
pierwotna lokalizacja guza						
migdałek	1,0	(podstawa)				
inna	2,7	0,9	3,07	0,002	1,4	5,1
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	4,6	1,7	4,21	0,000	2,3	9,3
liczba chorób współistniejących						
0–2	1,0	(podstawa)				
3–5	2,1	1,0	1,71	0,088	0,9	5,1
całkowita regresja						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	7,7	4,0	3,88	0,000	2,7	21,4
zaawansowanie kliniczne						
IVBC						
I–IVA	1,0	(podstawa)				
IVB–IVC	2,3	0,8	2,44	0,015	1,2	4,3

Tabela XXII. Czas wolny do progresji w grupie chorych na raki HPV-niezależne

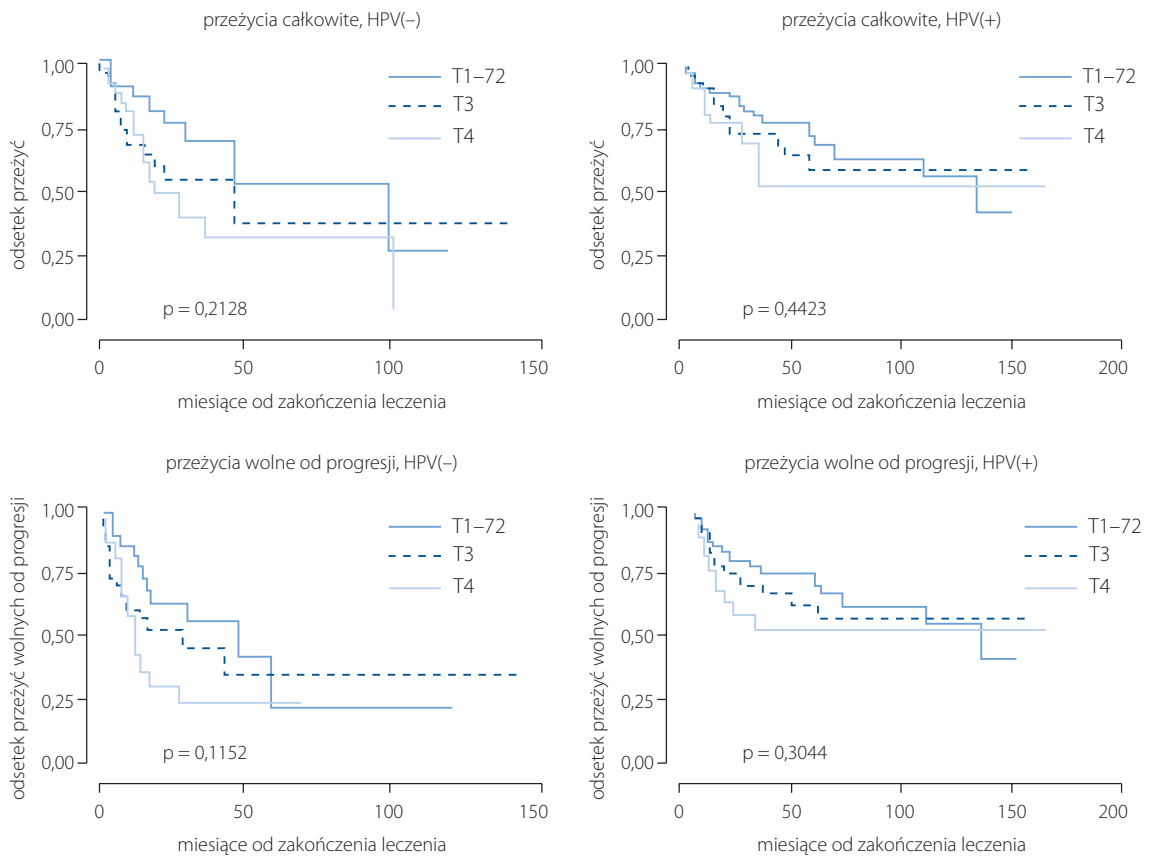
Czynnik	Stosunek ryzyka (HR)	Odchylenie standardowe	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności	
pierwotna lokalizacja guza						
migdałek	1,0	(podstawa)				
inna	1,3	0,5	0,86	0,390	0,7	2,6
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	1,2	0,5	0,39	0,696	0,5	2,5
liczba chorób współistniejących						
0–2	1,0	(podstawa)				
3–5	2,7	1,3	2,14	0,032	1,1	6,8
całkowita regresja						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	8,1	4,3	3,93	0,000	2,9	23,0
zaawansowanie kliniczne						
I–IVA	1,0	(podstawa)				
IVB–IVC	4,2	2,0	2,93	0,003	1,6	10,9



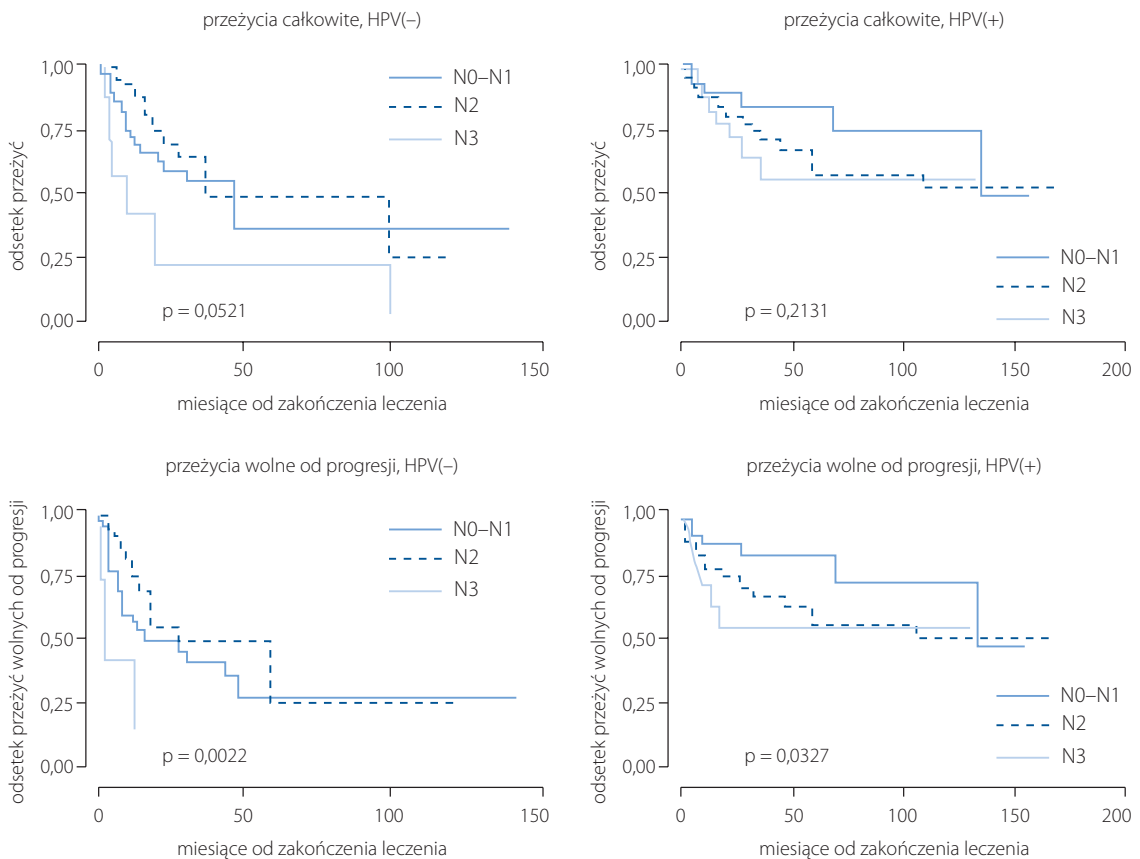
Rycina 30. Porównanie OS i PSF oraz ryzyka wystąpienia raka w zależności od statusu HPV



Rycina 31. Wpływ pierwotnej lokalizacji guza na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych



Rycina 32. Wpływ stopnia zaawansowania guza na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych



Rycina 33. Wpływ zaawansowania klinicznego nowotworu na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych

pod względem zaawansowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (cecha N). Wyniki były zaskakujące. Wśród chorych na HPV-niezależnego raka ustnej części gardła różnica odsetka przeżyć całkowitych i wolnych od progresji między grupami N0–N1 a grupą N2 była niewielka. Odsetek przeżywalności wyraźnie spadał w grupie N3. Z kolei u pacjentów z rakami HPV-zależnymi niższe odsetki przeżyć, szczególnie wolnych od progresji, występowały częściej w grupie zaawansowania N2 niż w grupach N0–N1.

Następnie w obu grupach chorych analizowano stopień sprawności fizycznej według skali WHO i jego wpływ na przeżycia całkowite i wolne od progresji (ryc. 34).

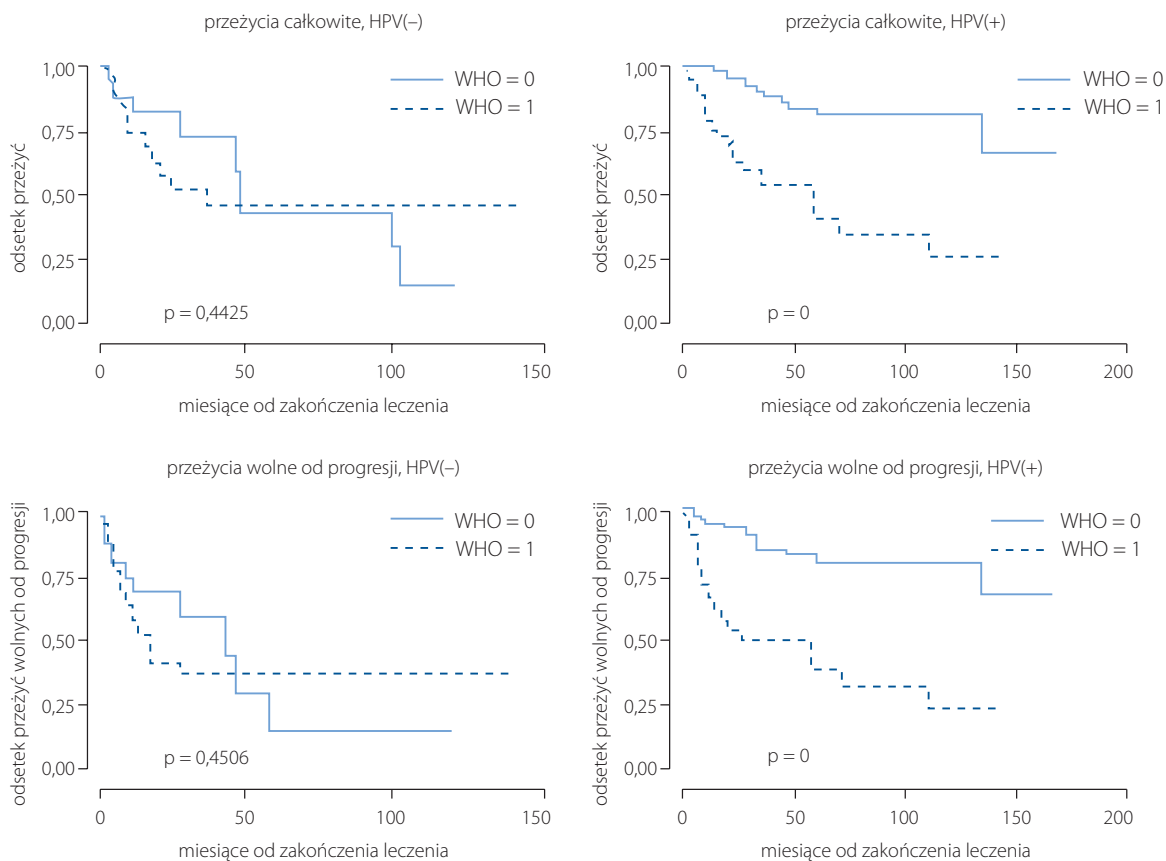
Nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu stanu sprawności na odsetek przeżyć całkowitych i wolnych od progresji u chorych z rozpoznaniem HPV-niezależnego raka ustnej części gardła. Natomiast w grupie chorych na HPV-zależnego raka ustnej części gardła stan sprawności był wyraźnym czynnikiem prognostycznym – zarówno co do przeżyć całkowitych jak i wolnych od progresji. U chorych w bardzo dobrym stopniu sprawności WHO 0 czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji był o 25–50% dłuższy niż u chorych w stopniu sprawności WHO 1.

Kolejnym ważnym czynnikiem, który analizowano, była przetrwała choroba po 3 miesiącach od zakończonego leczenia, czyli brak całkowitej regresji (ryc. 35).

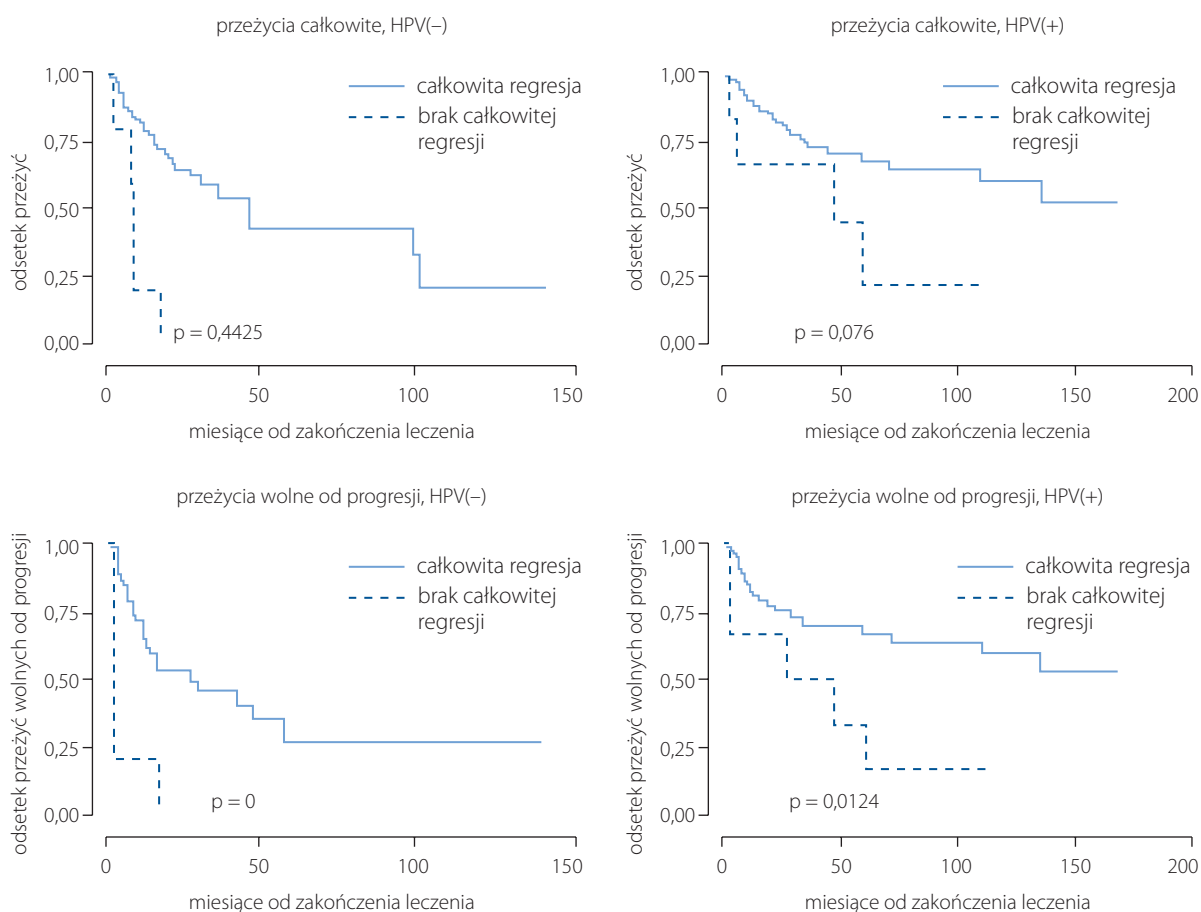
Zarówno dla grupy chorych z HPV-niezależnym rakiem ustnej części gardła, jak i dla grupy z HPV-zależnym rakiem ustnej części gardła, brak całkowitej regresji po leczeniu był złym czynnikiem prognostycznym w aspekcie przeżyć całkowitych oraz wolnych od progresji. Rak HPV-niezależny zdecydowanie bardziej wpływał na złe prognozy.

Powyższa analiza wykazała, że w badanych podgrupach chorych takie czynniki, jak stan sprawności wg WHO, zaawansowanie kliniczne oraz lokalizacja pierwotna guza, mają różny wpływ na czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Opierając się na tych wynikach, w kolejnym etapie analizy statystycznej wykonano dodatkową analizę niepowodzeń, czyli zbadano częstość występowania progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych u chorych na raki HPV-zależne i HPV-niezależne (tab. XXIII, XXIV).

Ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, że w grupie pacjentów z rakami HPV-niezależnymi różnica pomiędzy wpływem zaawansowania węzłów chłonnych N0–N1 i N2 na odsetek progresji lokoregionalnej oraz odległej była nieznaczna. Zaważalny natomiast był negatywny wpływ zaawansowania N3 na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i progresji lokoregionalnej, i było to znamienne statystycznie. W grupie chorych z rakami HPV-zależnymi cecha N3 zaawansowania węzłów chłonnych miała decydujący niekorzystny wpływ na



Rycina 34. Wpływ stanu sprawności WHO na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych



Rycina 35. Wpływ wyników kontroli po 3 miesiącach od zakończenia leczenia na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych

Tabela XXIII. Częstość występowania progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych u chorych na raki HPV-niezależne (mediana DMFS 35,7 miesiąca [21,0–100,26])

Przedział czasowy (miesiące)	Liczba chorych na początku leczenia	Liczba zgonów w czasie leczenia	Liczba obserwacji przerwanych	Przeżycie do początku okresu obserwacji
0–12	76	21	2	100,00%
12–36	53	11	31	72,18% (60,59%–80,89%)
36–60	11	2	4	49,40% (34,47%–62,7%)
60 > koniec obserwacji	5	2	3	39,52% (23,06%–55,58%)

Tabela XXIV. Częstość występowania progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych u chorych na raki HPV-zależne (mediana DMFS 35,7 miesiąca [21,0–100,26])

Przedział czasowy (miesiące)	Liczba chorych na początku leczenia	Liczba zgonów w czasie leczenia	Liczba obserwacji przerwanych	Przeżycie do początku okresu obserwacji
0–12	144	19	1	100,00%
12–36	124	14	51	86,81% (80,1–91,37%)
36–60	59	4	20	72,71% (63,36–80,05%)
60 > koniec obserwacji	35	4	31	66,15% (55,38–74,91%)

ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej ($p = 0,004$), natomiast ryzyko wystąpienia przerzutów odległych związane było z cechą N2 ($p = 0,000$) (ryc. 36, 37).

W grupie osób, które miały raka HPV-niezależnego, lokalizacja guza w migdałku zwiększała ryzyko pojawienia się przerzutów odległych. Natomiast takiego ryzyka nie dawały pierwotne lokalizacje guza w innych miejscach. Jednak z lokalizacją inną niż migdałek wiązało się większe ryzyko wznowy lokoregionalnej. Lokalizacja raka w migdałku zwiększała ryzyko zgonu, jednak wynik nie był istotny statystycznie (ryc. 38).

W grupie chorych na raki HPV-zależne lokalizacja pierwotna w migdałku wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia wszystkich niekorzystnych zdarzeń, czyli śmierci, progresji lokoregionalnej oraz przerzutów odległych. Wszystkie wyniki były znamienne statystycznie (ryc. 39).

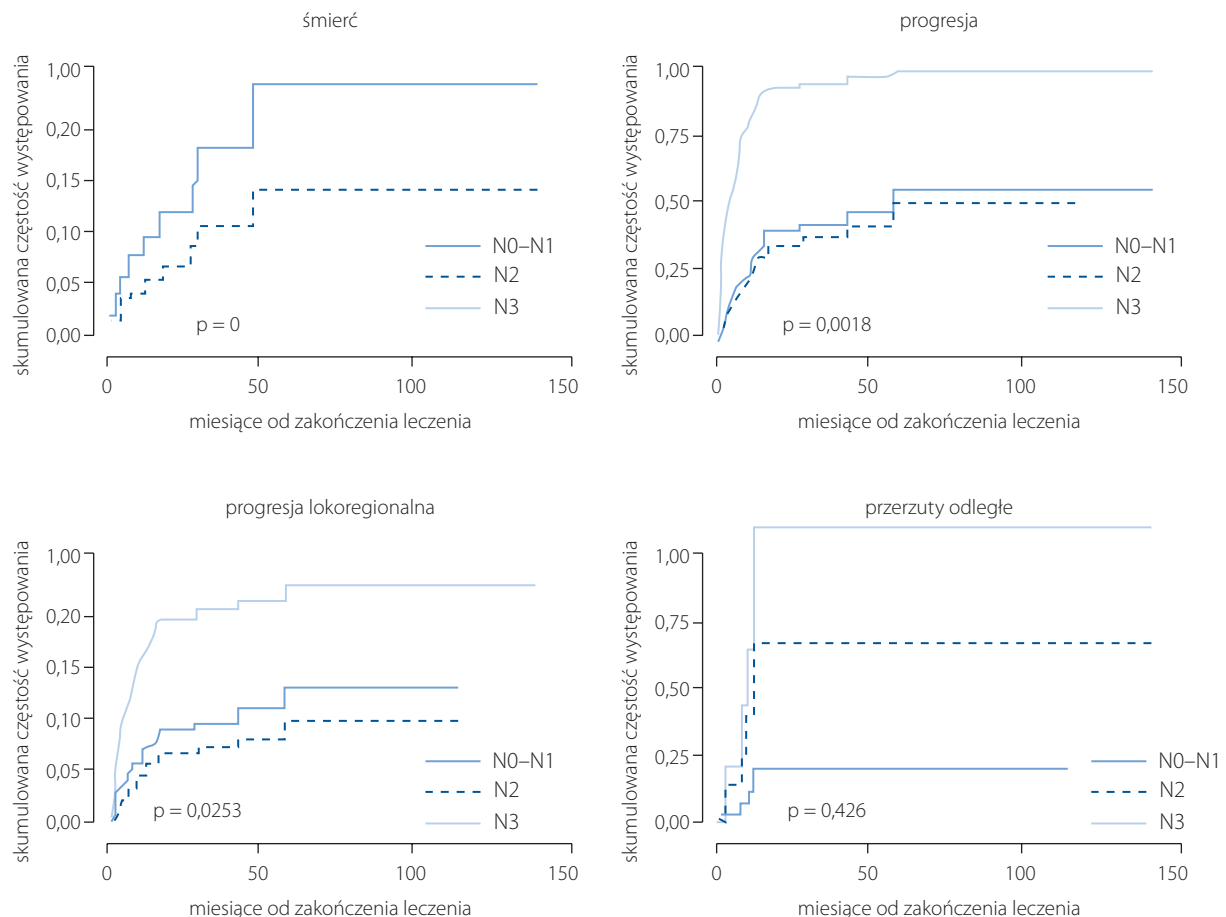
Podczas porównywania obu grup chorych pod kątem wpływu stopnia sprawności WHO na ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń, zauważono zdecydowane równice. W grupie chorych z rakami HPV-niezależnymi stopień sprawności nie miał znaczącego znaczenia, natomiast w grupie chorych

z rakami HPV-zależnymi stopień sprawności WHO 1 zwiększał ryzyko zgonu oraz wystąpienia progresji, przede wszystkim lokoregionalnej (ryc. 40, 41).

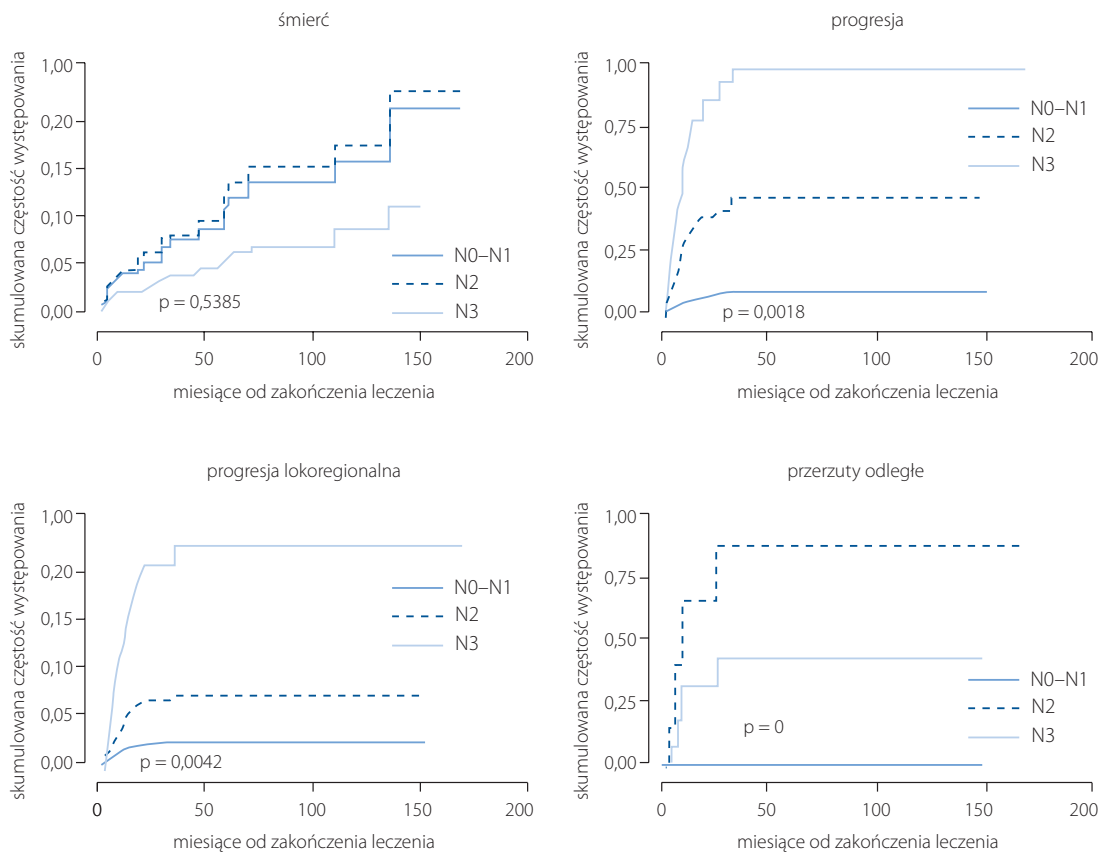
Kolejnym czynnikiem, który badano pod kątem wpływu na odsetek przeżyć całkowitych i wolnych od progresji, była dawka cisplatyny, jaką chorzy otrzymywali w leczeniu skojarzonym – jednoczesowej radiochemioterapii. Jednoczesną radiochemioterapię z cisplatyną zastosowano u 159 chorych (tab. XXV).

W grupie 159 chorych, którzy otrzymywali chemioterapię w oparciu o cisplatinę, stwierdzono, że podanie niższej dawki od należytnej (poniżej 200 mg/m^2) wpływa na znamienne gorsze przeżycie wolne od progresji ($p = 0,014$). Natomiast nie odnotowano różnic w długości przeżyć całkowitych (ryc. 42, tab. XXVI).

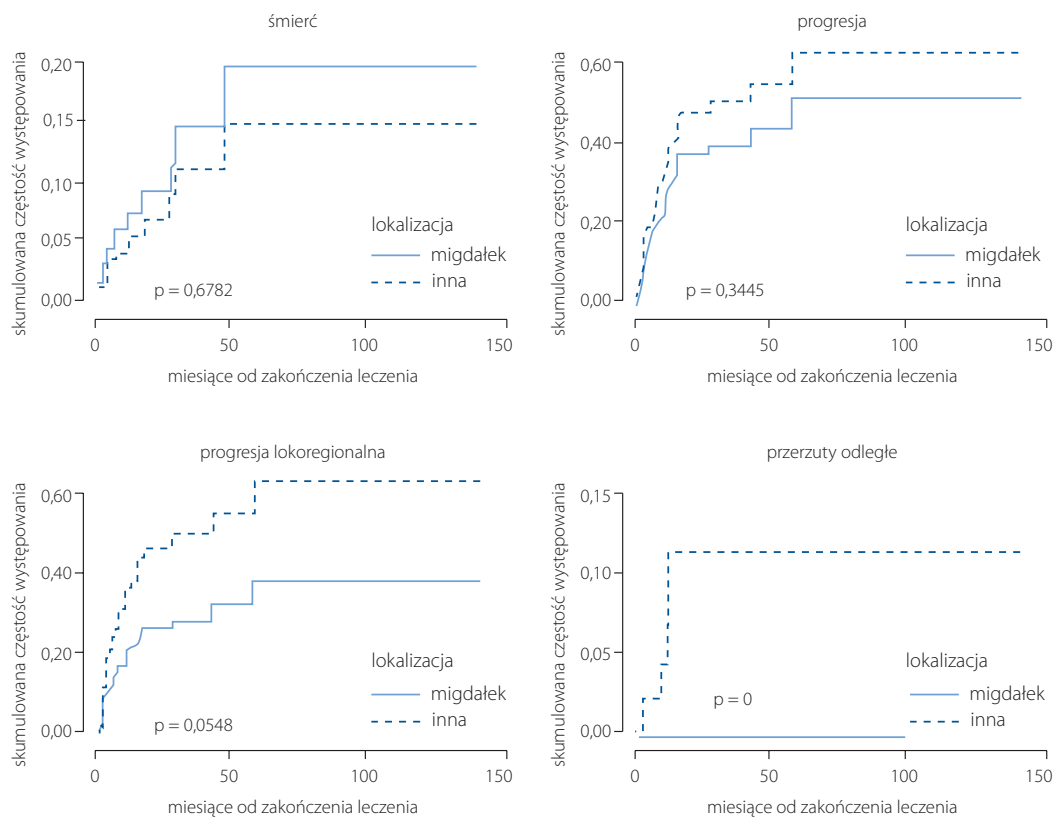
W grupie chorych, którzy otrzymywali chemioterapię, niezależnymi czynnikami wpływającymi na czas przeżycia całkowitego okazały się status HPV, lokalizacja pierwotna nowotworu, stopień sprawności oraz zaawansowanie kliniczne IV BC. Na długość przeżycia wolnego od progresji duży wpływ miały następujące czynniki: status HPV, całkowita regresja oceniana w badaniu kontrolnym



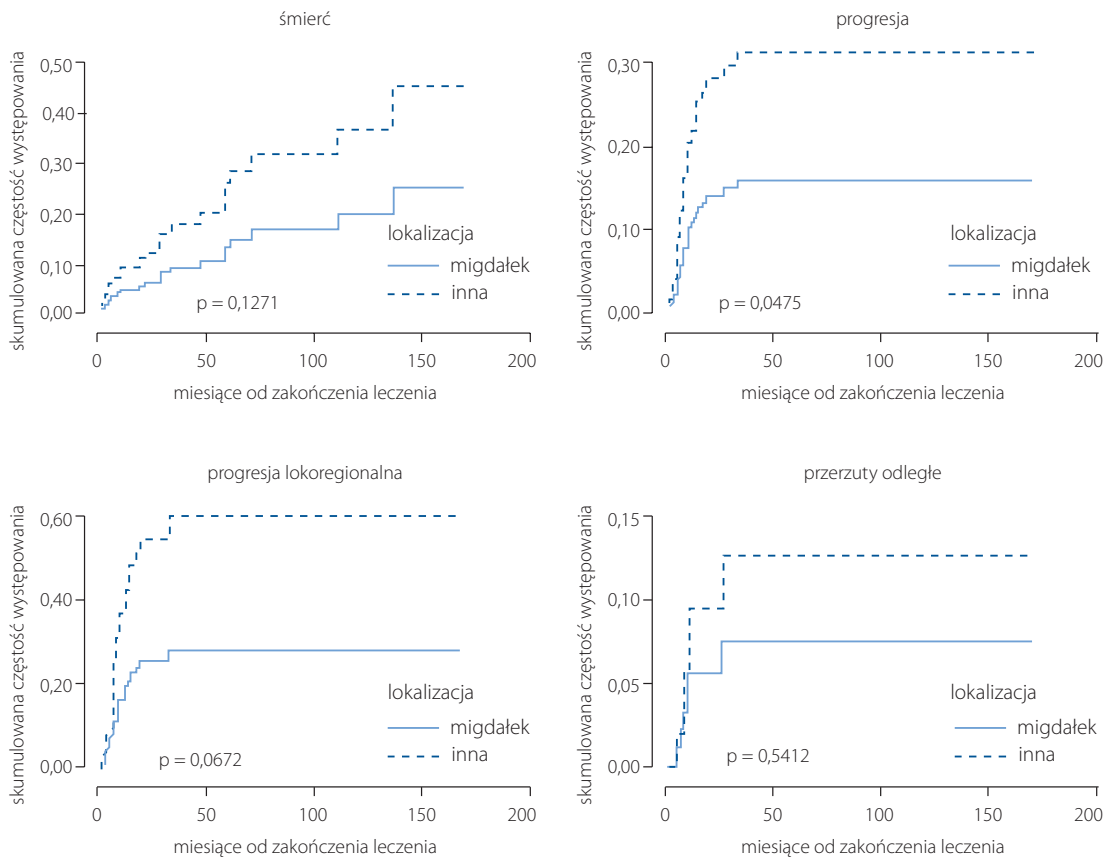
Rycina 36. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń w zależności od cechy N u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi



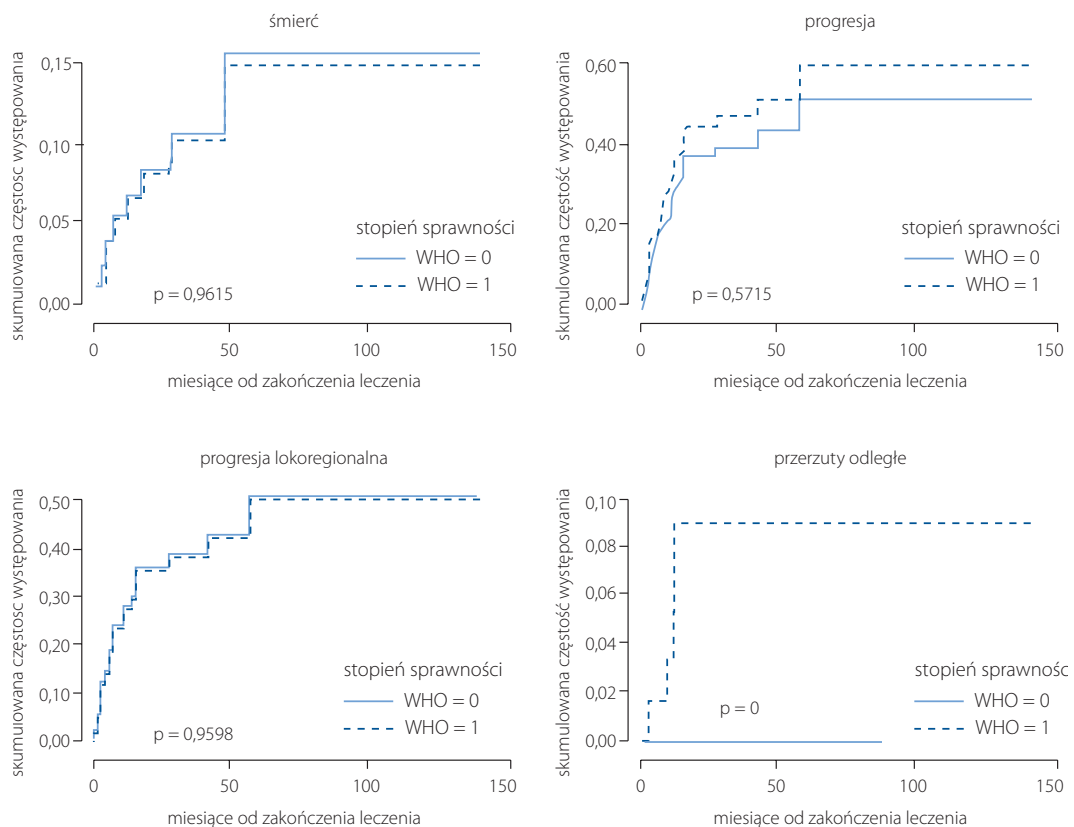
Rycina 37. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń w zależności od cechy N u pacjentów z rakami HPV-zależnymi



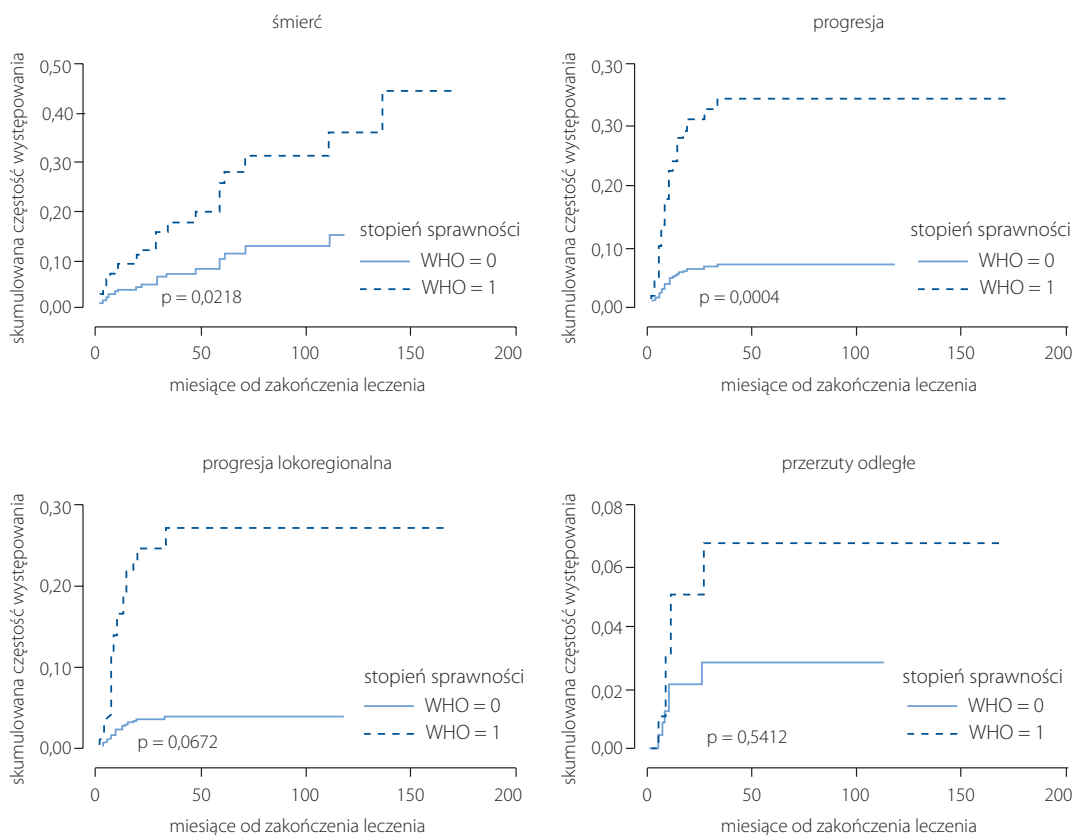
Rycina 38. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według lokalizacji guza u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi



Rycina 39. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według lokalizacji guza u pacjentów z rakami HPV-zależnymi



Rycina 40. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według stopnia sprawności WHO u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi



Rycina 41. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według stopnia sprawności WHO u pacjentów z rakami HPV-zależnymi

Tabela XXV. Charakterystyka chorych otrzymujących cisplatynę w jednoczesnej radiochemioterapii (n = 159)

Czynnik	Charakterystyka	Dawka cisplatyny ≥ 200 mg/m ² pc. (n)	Dawka cisplatyny < 200 mg/m ² pc. (n)	Dawka cisplatyny ≥ 200 mg/m ² (%)	Dawka cisplatyny < 200 mg/m ² pc. (%)	Wartość p
grupa wiekowa	0–49	27	6	22,5	15,4	0,093
	50–64	70	19	58,3	48,7	
	65+	23	14	19,2	35,9	
	razem	120	39	100,0	100,0	
płeć	mężczyzna	92	33	76,7	84,6	0,293
	kobieta	28	6	23,3	15,4	
	razem	120	39	100,0	100,0	
HPV	nie	39	14	32,5	35,9	0,696
	tak	81	25	67,5	64,1	
	razem	120	39	100,0	100,0	
pierwotna lokalizacja guza	migdałek	90	24	75,0	61,5	0,105
	inna	30	15	25,0	38,5	
	razem	120	39	100,0	100,0	
stopień sprawności WHO	0	63	12	52,5	30,8	0,018
	1	57	27	47,5	69,2	
	razem	120	39	100,0	100,0	



Tabela XXV cd. Charakterystyka chorych otrzymujących cisplatynę w jednoczesnej radiochemioterapii (n = 159)

Czynnik	Charakterystyka	Dawka cisplatyny ≥200 mg/m ² pc. (n)	Dawka cisplatyny <200 mg/m ² pc. (n)	Dawka cisplatyny ≥200 mg/m ² (%)	Dawka cisplatyny <200 mg/m ² pc. (%)	Wartość p
liczba chorób współistniejących	0	59	17	49,2	43,6	0,013
	1–2	59	17	49,2	43,6	
	3–5	2	5	1,7	12,8	
	razem	120	39	100,0	100,0	
zróżnicowanie komórkowe guza	G1	1	1	0,8	2,6	0,289
	G2	51	21	42,5	53,8	
	G3	68	17	56,7	43,6	
	razem	120	39	100,0	100,0	
zaawansowanie kliniczne	II	2	1	1,7	2,6	0,426
	III	13	8	11,2	21,1	
	IVA	75	18	63,8	47,4	
	IVB	20	7	15,5	18,4	
	IVC	11	4	7,8	10,5	
	razem	121	38	100,0	100,0	
cecha T	T1–T2	38	14	33,0	35,9	0,197
	T3	43	19	37,4	48,7	
	T4	39	6	29,6	15,4	
	razem	120	39	100,0	100,0	
cecha N	N0–N1	28	9	23,5	23,1	0,246
	N2	69	18	58,0	46,2	
	N3	23	12	18,5	30,8	
	razem	120	39	100,0	100,0	
całkowita regresja	nie	114	36	95,0	92,3	0,527
	tak	6	3	5,0	7,7	
	razem	120	39	100,0	100,0	

po upływie 3 miesięcy od zakończenia leczenia. Natomiast lokalizacja guza i stopień sprawności wg WHO nie miały większego wpływu. W przeprowadzonej analizie dwuwariantowej całej grupy skumulowana dawka cisplatyny nie okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym (tab. XXVII).

W kolejnym etapie analizie poddano również wpływ skumulowanej dawki cisplatyny na wskaźniki przeżyć całkowitych oraz wolnych od progresji w zależności o statusu HPV. Jak wspomniano, podanie chorym skumulowanej dawki cisplatyny powyżej 200 mg wpływało na wyższy odsetek przeżyć całkowitych oraz wolnych od progresji w porównaniu do grupy chorych otrzymujących skumulowaną dawkę poniżej 200 mg/m² pc. (ryc. 42). Różnica ta była jeszcze bardziej widoczna w grupie chorych z rozpoznaniem HPV-zależnego raka ustnej części gardła (ryc. 43).

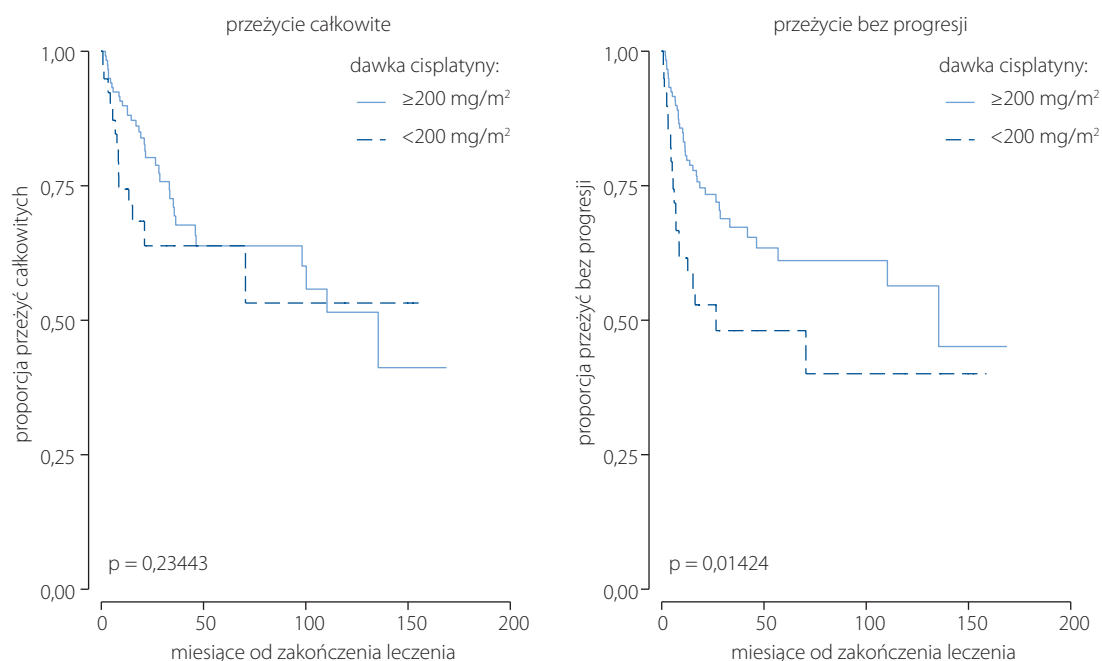
W grupie chorych z rozpoznaniem raka HPV-niezależnego różnica obu krzywych jest prawie niewidoczna

w zakresie przeżyć wolnych od progresji. Natomiast ciekawy jest fakt, że chorzy otrzymujący skumulowaną dawkę cisplatyny poniżej 200 mg/m² pc. żyli dłużej niż pozostali pacjenci (ryc. 44).

Ponadto przeanalizowano wpływ zastosowania chemioterapii indukcyjnej na odsetek przeżyć całkowitych i wolnych od progresji. Chemioterapia indukcyjna stosowana jest najczęściej u pacjentów, u których stwierdza się wysoki stopień zaawansowania klinicznego choroby i dobry stan ogólny. Stopnie zaawansowania klinicznego u chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię przedstawiono w tabeli XVIII.

Porównano w aspekcie zmiennych przeżycia grupę chorych, która otrzymała chemioterapię indukcyjną, z grupą chorych, w której nie zastosowano takiego leczenia. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami (ryc. 45). Kolejnym etapem było przeprowadzenie podobnej analizy w podgrupach chorych w zależności od sta-

cała grupa leczonych cisplatyną



Rycina 42. Przeżycia całkowite i wolne od progresji w zależności od skumulowanej dawki cisplatyny dla całej analizowanej grupy

Tabela XXVI. Czynniki niezależnie związane z całkowitym przeżyciem u pacjentów otrzymujących radiochemioterapię opartą na cisplatynie

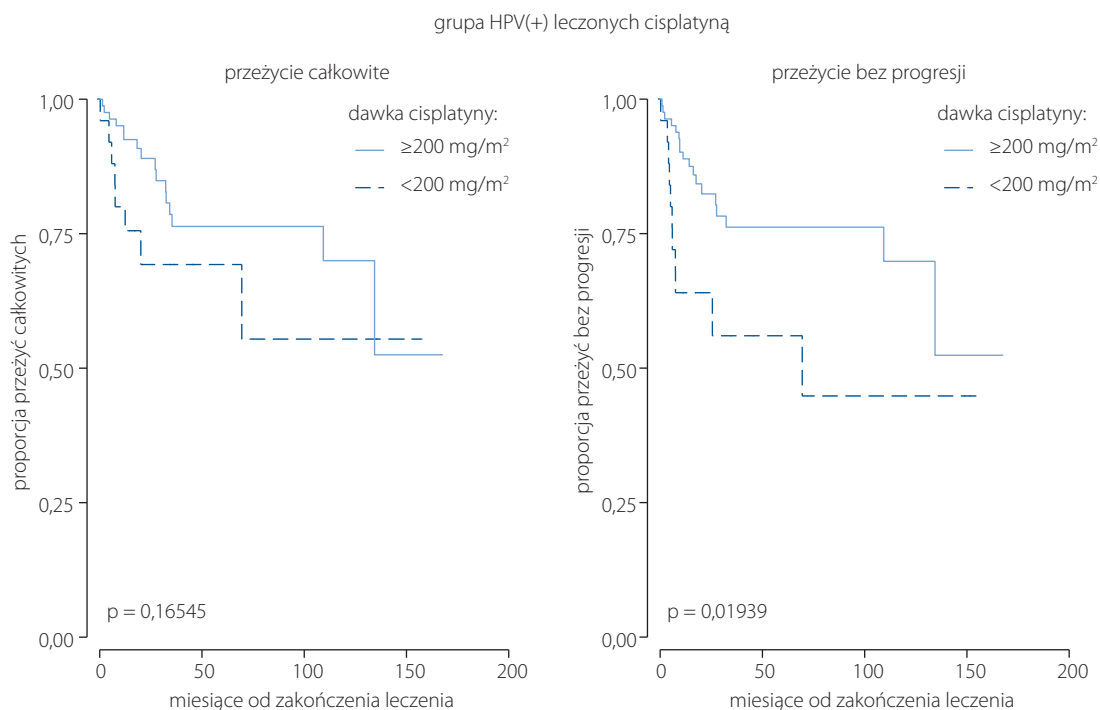
Czynnik	Charakterystyka	Współczynnik ryzyka (HR)	Stand. odchylenie wsp. ryzyka	Wartość z	Wartość p	95% przedział ufności dla wsp. ryzyka (HR)	
HPV	nie	(podstawa)					
	tak	0,4	0,1	-2,807	0,005	0,2	0,8
pierwotna lokalizacja guza	migdalek	(podstawa)					
	inna	1,9	0,6	1,911	0,056	1,0	3,5
stopień sprawności WHO	0	(podstawa)					
	1	2,7	0,9	2,909	0,004	1,4	5,3
liczba chorób współistniejących	0-2	(podstawa)					
	3-5	1,9	1,3	1,008	0,313	0,5	7,1
całkowita regresja	nie	(podstawa)					
	tak	4,1	1,8	3,125	0,002	1,7	9,9
zaawansowanie kliniczne	I-VAT	(podstawa)					
	IVB-IVC	1,8	0,6	1,679	0,093	0,9	3,5
dawka cisplatyny w leczeniu skojarzonym	≥200 mg/m ² pc.	(podstawa)					
	<200 mg/m ² pc.	0,8	0,3	-0,584	0,560	0,4	1,7

tusu HPV. Odsetek przeżyć całkowitych nieznacznie zwiększał się w grupie chorych, którzy nie otrzymywali chemioterapii indukcyjnej. Różnica ta była bardziej widoczna u chorych z HPV-niezależnym rakiem ustnej części gardła (ryc. 46, 47).

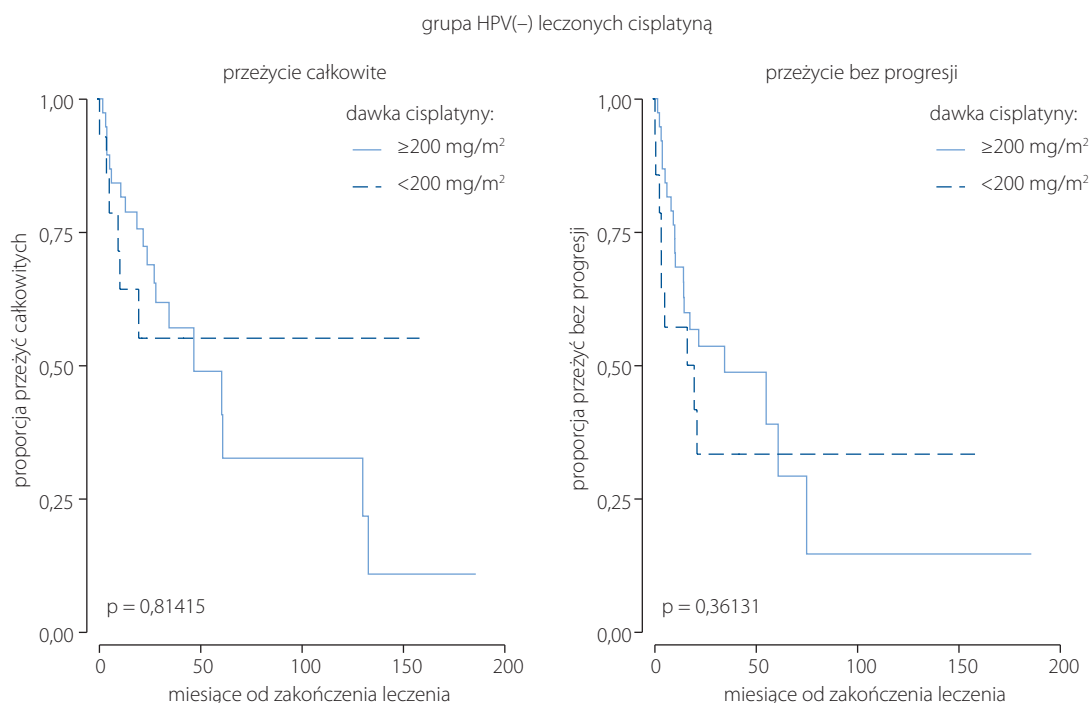
Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w odsetkach przeżyć całkowitych pomiędzy grupami chorych leczonych chemioterapią indukcyjną niezależnie od zaawansowania klinicznego choroby. Jednak korzyść dla chorych z zaawanso-

Tabela XXVII. Wielowymiarowe współczynniki ryzyka dla każdej progresji z konkurencyjnymi zgonami pacjentów otrzymujących radiochemioterapię opartą na cisplatinie

Czynnik	Charakterystyka	Współczynnik podryzyka (HR)	Stand. odchylenie wsp. ryzyka	Wartość z	Wartość p	95% przedziału ufności dla współczynnika podryzyka (HR)	
HPV	nie	(podstawa)					
	tak	0,3	0,1	-3,114	0,002	0,1	0,6
pierwotna lokalizacja guza	migdalek	(podstawa)					
	inna	1,9	0,6	1,905	0,057	1,0	3,5
stopień sprawności WHO	0	(podstawa)					
	1	2,0	0,8	1,906	0,057	1,0	4,2
liczba chorób współistniejących	0-2	(podstawa)					
	3-5	5,2	3,1	2,793	0,005	1,6	16,7
całkowita regresja	nie	(podstawa)					
	tak	20,0	11,2	5,325	0,000	6,6	60,1
cecha N	N0-N1	(podstawa)					
	N2	0,8	0,4	-0,415	0,678	0,4	1,9
	N3	3,0	1,5	2,124	0,034	1,1	8,1
cecha T	T1-T2	(podstawa)					
	T3	2,6	1,5	1,658	0,097	0,8	7,9
	T4	6,6	4,4	2,837	0,005	1,8	24,4
dawka cisplatyny w leczeniu skojarzonym	≥200 mg/m ² pc.	(podstawa)					
	<200 mg/m ² pc.	1,6	0,7	1,151	0,250	0,7	3,6



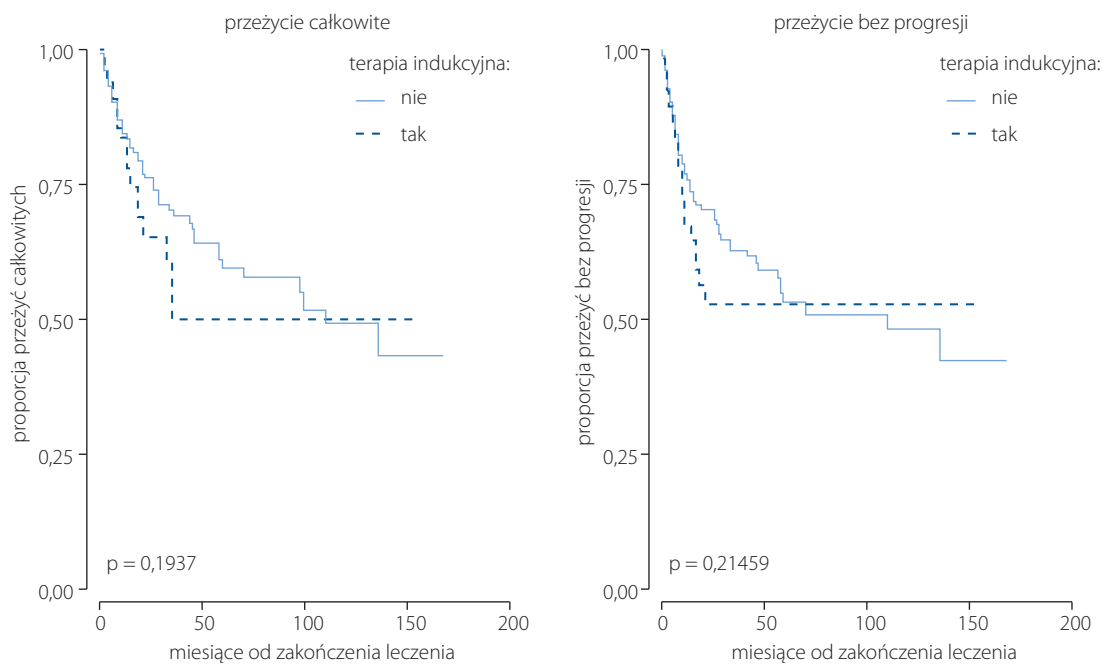
Rycina 43. Przeżycia całkowite i wolne od progresji w zależności od skumulowanej dawki cisplatyny u pacjentów z rakami HPV-zależnymi



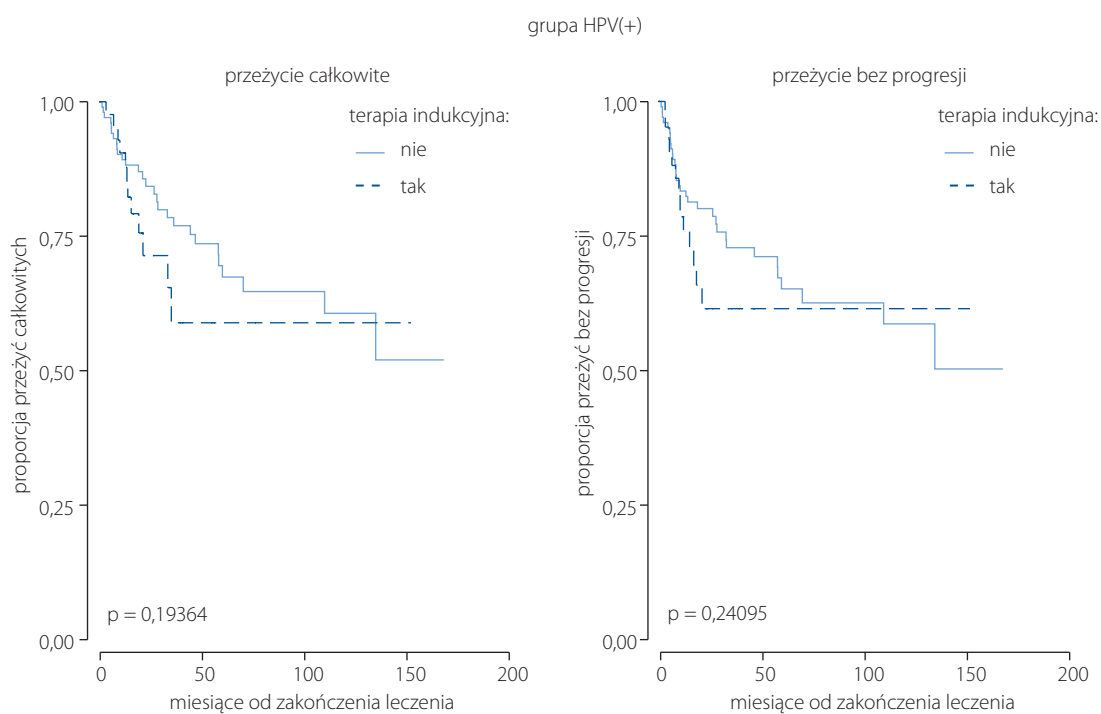
Rycina 44. Przeżycia całkowite i wolne od progresji w zależności od skumulowanej dawki cisplatyny u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi

Tabela XXVIII. Stopnie zaawansowania klinicznego u chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię

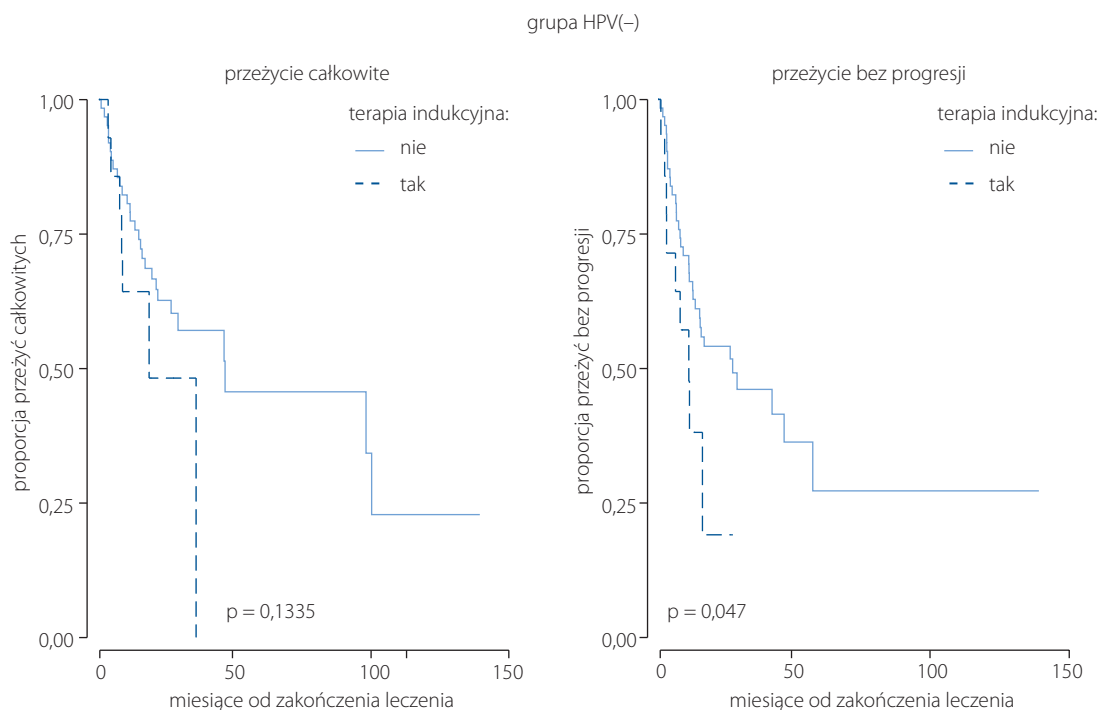
Czynnik	Poziom	Nie podano indukcji (n)	Podano indukcję (n)	Nie podano indukcji (%)	Podano indukcję (%)	Wartość p
TNM – T	1	11	3	6,8	5,5	0,001
	2	60	7	37,3	12,7	.
	3	62	23	38,5	41,8	.
	4	28	22	17,4	40,0	.
	razem	164	56	100,0	100,0	.
cecha T	T1–T2	71	10	44,1	18,2	0,001
	T3–T4	90	45	55,9	81,8	.
	razem	164	56	100,0	100,0	.
TNM – N	0	29	0	17,8	0,0	0,000
	1	33	4	20,2	7,1	.
	2	46	9	28,2	16,1	.
	3	11	31	6,7	55,4	.
	2a	12	0	7,4	0,0	.
	2b	21	3	12,9	5,4	.
	2c	11	9	6,7	16,1	.
	razem	164	56	100,0	100,0	.
cecha N	N0–N1	62	4	38,0	7,1	0,000
	N2–N3	101	52	62,0	92,9	.
	razem	164	56	100,0	100,0	.
cecha N	N0–N1	62	4	38,0	7,1	0,000
	N2	90	21	55,2	37,5	.
	N3	11	31	6,7	55,4	.
	razem	164	56	100,0	100,0	.



Rycina 45. Porównanie przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, i którzy jej nie otrzymywali



Rycina 46. Porównanie przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, i którzy jej nie otrzymywali – w grupie raków HPV-zależnych



Rycina 47. Porównanie przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, i którzy jej nie otrzymywali – w grupie raków HPV-niezależnych

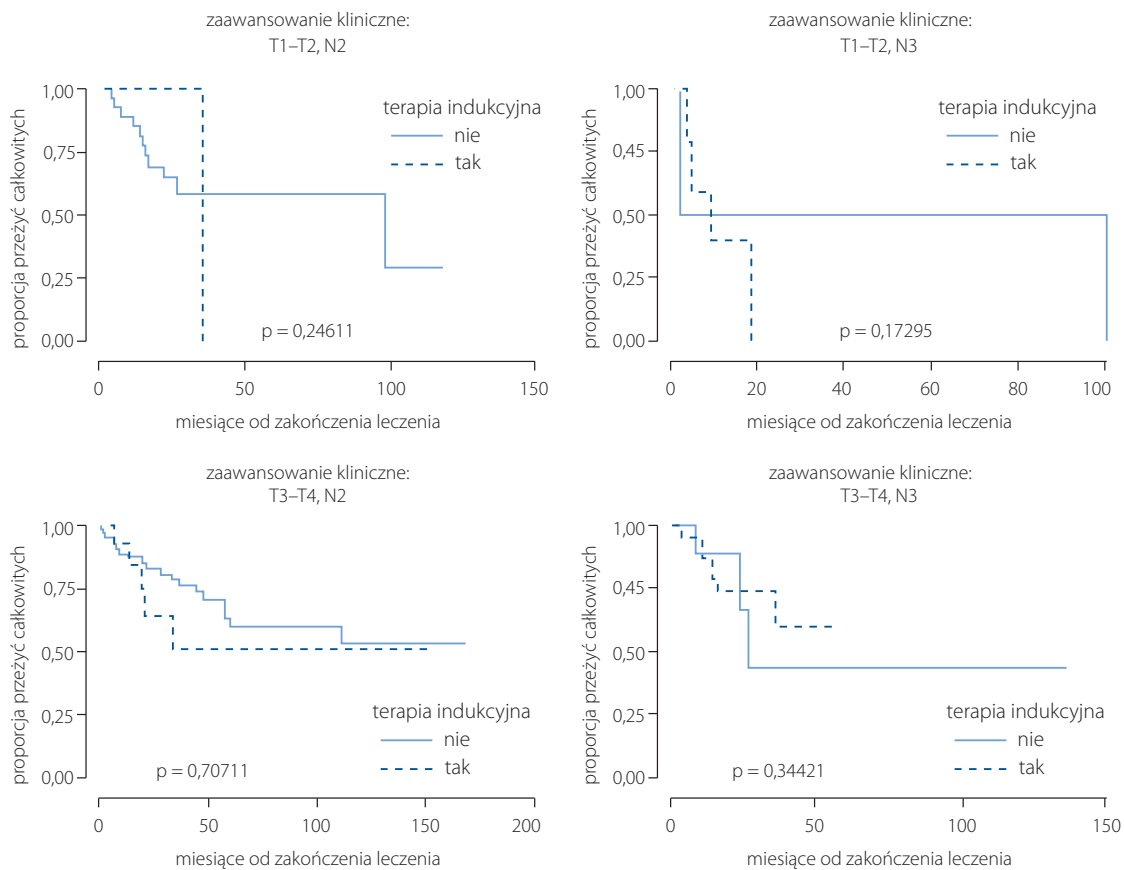
wanym rakiem T3–T4, N3, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, wykazywała trend do znamienności ($p = 0,03$) (ryc. 48).

Nie osiągnięto żadnych ogólnych korzyści pod względem przeżycia całkowitego. Dane sugerują korzyści dla chorych o wysokim zaawansowaniu miejscowym nowotworu. Jednak wieloczynnikowe modele Coxa nie wykazują znamiennej statystycznie różnicy na korzyść osób o niższym stopniu zaawansowania miejscowego choroby, otrzymujących chemioterapię indukcyjną. Wpływ na długość przeżyć wolnych od progresji zauważalny był jedynie w grupie z zaawansowanym nowotworem zarówno miejscowo (cecha T3–T4) oraz z masywnymi przerzutami do węzłów chłonnych (cecha N3) ($p = 0,057$) (ryc. 49).

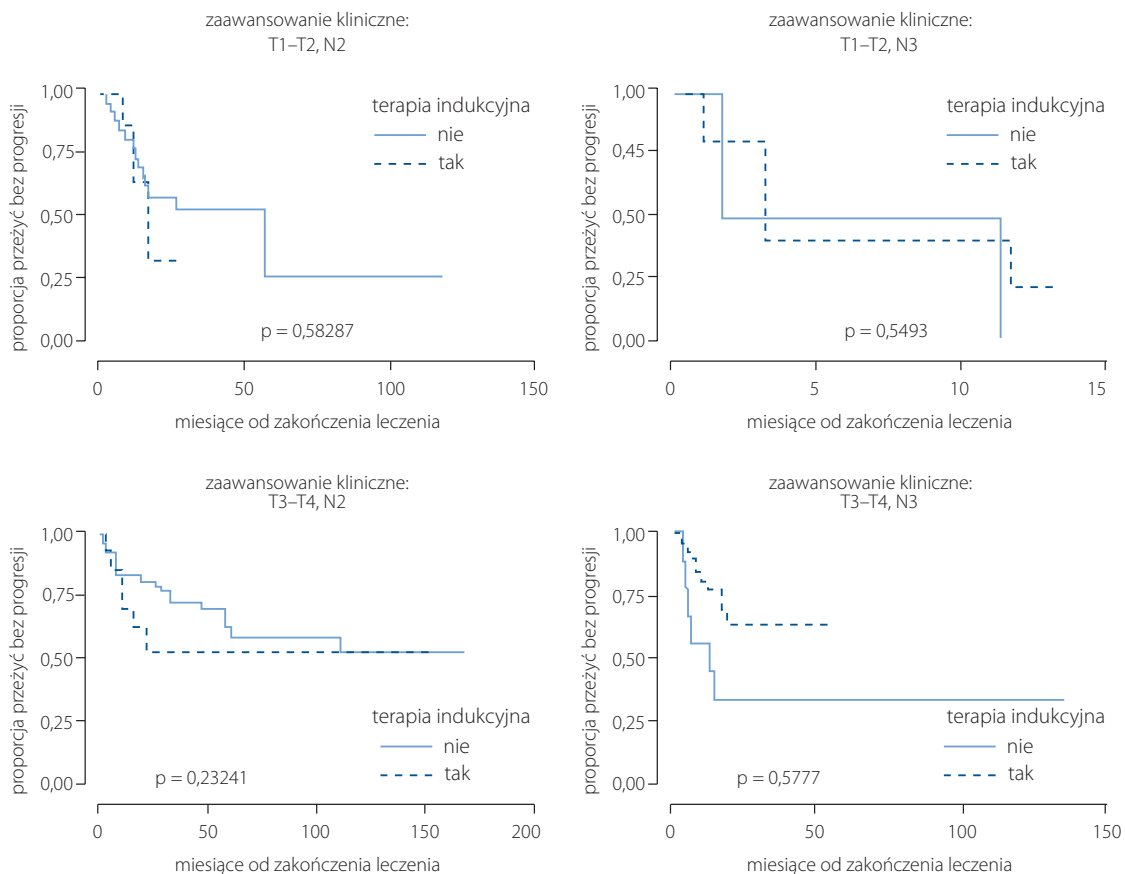
Kolejnym etapem analizy było zbadanie, jak terapia indukcyjna wpływa na podryzyko wystąpienia progresji, progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych. Analizę przeprowadzono na podstawie modeli wieloczynnikowych. Dodano wskaźnik terapii indukcyjnej i interakcje ze zmiennymi etapowymi. Aby dokładniej ocenić czynniki związane z progresją lokoregionalną lub przerzutami odległymi, wy-

korzystano model konkurencyjnego ryzyka Fine'a i Greya (tab. XXIX, XXX).

Ciekawe jest to, że w każdym wariancie oceny ryzyka wystąpienia progresji miejscowej lub odległej, oprócz zmiennych zaawansowania miejscowego, znaczenie statystyczne miały zakażenie wirusem HPV ($p = 0,00$), lokalizacja nowotworu w migdałku ($p = 0,005$) oraz stopień sprawności fizycznej WHO ($p = 0,008$). Przeprowadzona wielowariantowa analiza zdarzeń konkurujących wykazała, że zastosowanie chemioterapii indukcyjnej zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby ($p = 0,004$) u osób z zaawansowanymi zmianami w węzłach chłonnych (cecha N3) i lokalizacją nowotworu w migdałku. Podanie chemioterapii indukcyjnej w tej grupie znamienne statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej. Ta tendencja dotyczy również ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. W tej grupie chorych zauważono także, że zastosowanie chemioterapii indukcyjnej w grupie z cechą N2 zaawansowania węzłowego zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji odległej ($p = 0,034$). Wyniki przedstawiono w tabeli XXX.



Rycina 48. Porównanie odsetka przeżyć całkowitych u chorych otrzymujących chemioterapię indukcyjną w zależności od zaawansowania klinicznego T i N



Rycina 49. Porównanie odsetka przeżyć wolnych od progresji u chorych otrzymujących chemioterapię indukcyjną w zależności od zaawansowania klinicznego T i N

Tabela XXIX. Wielowymiarowe współczynniki podryzika dla progresji lokoregionalnej z konkurencyjnymi zgonami i progresją odległą, z uwzględnieniem terapii indukcyjnej

Czynnik	Podryziko	Współczynnik podryzika (SHR)	Wartość z	Wartość p > z	95% przedziału ufności	
HPV						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	0,3	0,1	-3,45	0,001	0,1	0,6
pierwotna lokalizacja guza						
migdalek	1,0	(podstawa)				
inna	3,0	1,0	3,32	0,001	1,6	5,7
stopień sprawności WHO						
0	1,0	(podstawa)				
1	2,3	0,9	2,06	0,040	1,0	4,9
cecha T						
T1-T2	1,0	(podstawa)				
T3	3,2	1,4	2,66	0,008	1,4	7,6
T4	4,9	2,5	3,18	0,001	1,8	13,2
całkowita regresja						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	21,5	12,6	5,26	0,000	6,9	67,5
cecha N						
N0-N1	1,0	(podstawa)				
N2	0,7	0,4	-0,59	0,555	0,3	2,1
N3	15,3	8,6	4,87	0,000	5,1	45,8
indukcyjna CTH						
nie	1,0	(podstawa)				
tak	2,1	1,3	1,12	0,263	0,6	7,4
cecha N z indukcyjną CTH						
N2 – tak	1,5	1,3	0,43	0,671	0,3	8,1
N3 – tak	0,1	0,1	-2,87	0,004	0,0	0,5

Tabela XXX. Szacowany wpływ terapii indukcyjnej na ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej w zależności od zaawansowania choroby w węzłach chłonnych – cN, na podstawie modelu w tabeli XIX

Leczenie	Przedział ufności	Dolna granica HR	Górna granica HR	Wartość p
indukcyjna CHT w grupie N1	2,07	0,58	7,39	0,263
indukcyjna CHT w grupie N2	3,00	1,09	8,29	0,034
indukcyjna CHT w grupie N3	0,21	0,08	0,55	0,001

Dyskusja

Rak ustnej części gardła jest istotnym problemem klinicznym, którego znaczenie w ostatnich latach systematycznie wzrasta. Jest to związane z rosnącą, wtórnie do upowszechnienia zakażeń HPV, zachorowalnością, a także obserwowanym korzystniejszym rokowaniem – w porównaniu do innych raków głowy i szyi. Lepsze rokowanie chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła, wykazane w licznych analizach z pierwszej dekady obecnego wieku, stanowiło asumpt do podjęcia kontrolowanych badań klinicznych, których intencją była deeskalacja intensywności leczenia opartego od wielu lat na jednoczesnej chemioradioterapii. Wszystkie dotychczasowe badania kliniczne przyniosły wynik negatywny, czyli dowiedziono, że mniejsza intensywność leczenia w potencjalnie lepiej rokującej populacji przynosi znamienne gorsze wyniki od standardowej chemioradioterapii. Co więcej, u części chorych na raki HPV-zależne zaobserwowano, że w dłuższym okresie wzrasta ryzyko progresji choroby. To z kolei poddawało w wątpliwość oczekiwane lepsze rokowanie. Równocześnie postęp technologiczny radioterapii i optymalizacja postępowania wspomagającego przełożyły się na poprawę wyników leczenia również u chorych na HPV-niezależne raki ustnej części gardła. Wymienione zjawiska stały się powodem do przeprowadzenia analizy histoklinicznych czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na raki ustnej części gardła leczonych według jednolitego protokołu terapeutycznego, w jednym ośrodku. Celem pracy jest określenie subpopulacji pacjentów, u których uzasadnione byłoby rozważenie modyfikacji leczenia lub sposobu przeprowadzania badań kontrolnych.

Analizowany materiał dotyczy grupy chorych leczonych w latach 2007–2020 w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Do badania włączono 220 chorych z rozpoznaniem raka ustnej części gardła, którzy byli leczeni z intencją radykalną. W badanej grupie było 170 mężczyzn i 52 kobiety, co stanowiło odpowiednio 76,92% oraz 23,08% całości materiału badawczego (3:1). Różnice w zakresie płci są zgodne z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi raka ustnej części gardła w populacji rasy kaukaskiej. Trzy- i pięcioletnie przeżycia całkowite wyniosły odpowiednio 66,3 i 58%, analogiczne przeżycia wolne od progresji wyniosły odpowiednio 60,1% – 3 lata, i 58,2% – 5 lat. Czas przeżycia wolny od choroby wyniósł odpowiednio 60,1% oraz 53%. Wyniki te są zbliżone do przedstawianych w innych publikacjach, które ukazały się w ciągu ostatniego dziesięciolecia, w tym pochodzących z danych o chorych otrzymujących radiochemioterapię w ramach badań klinicznych z randomizacją [65, 66]. Należy dodać, że analizę przeprowadzono na podstawie danych chorych, którzy spełniali kryteria włączenia do badania. W badanej populacji oceniano wyłącznie chorych w stopniu sprawności ECOG/WHO 0–1, co jest rutynowym wymogiem zastosowania leczenia radykalnego bez ograniczeń wynikających z ogólnego upośledzenia stanu zdrowia

i chorób współistniejących. Przyjęcie tego kryterium sprawia, że osoby z badanej populacji da się porównywać, podobnie jak ma to miejsce przy kwalifikowaniu do kontrolowanych badań klinicznych. Częstość chorób współistniejących rosła proporcjonalnie do wieku, przy czym nie miały one nasilenia istotnie wpływającego na ogólny stan zdrowia. Umożliwiło to wdrożenie agresywnego leczenia skojarzonego. Ognisko pierwotne w zakresie ustnej części gardła najczęściej było zlokalizowane w migdałku, co jest zgodne ze szczegółowymi danymi epidemiologicznymi przedstawianymi w innych opracowaniach. Z patomorfologicznego punktu widzenia najczęściej występowały raki nisko zróżnicowane, a nieco rzadziej raki średnio zróżnicowane. Wysoki stopień zróżnicowania raka obserwowano w pojedynczych przypadkach. Wzrastający w ostatnich latach udział raków nisko zróżnicowanych jest wtórny do rosnącego znaczenia zakażenia HPV w patogenizie nowotworu. W rakach HPV-niezależnych udział postaci o niskim stopniu zróżnicowania nie przekracza 15–20%, w rakach HPV-zależnych wynosi ponad 70–85%. W analizowanej grupie stwierdzono 144 przypadki raka HPV-zależnego, co stanowiło 64,8% wszystkich przypadków. Odsetek ten jest pozornie zaskakująco wysoki, ale odzwierciedla rosnącą zachorowalność na nowotwory HPV-zależne w innych krajach. W Stanach Zjednoczonych w latach 1988–2004 zachorowalność na raka związanego z HPV wzrosła o 225%, natomiast zachorowalność na raka HPV-niezależnego spadła o 50% [67]. Podobne trendy zaobserwowano w innych krajach, zwłaszcza w tych o wysokim statusie socjalno-ekonomicznym. Częstość występowania raka związanego z HPV różni się w zależności od rejonu geograficznego [68, 69]. W Stanach Zjednoczonych wynosi około 70% wszystkich raków narządów głowy i szyi, natomiast w Europie średnio 50% – z widocznymi różnicami w poszczególnych krajach. Najwyższy odsetek zachorowań na raka HPV-zależnego występuje w Szwecji (>80%), a najniższy w Holandii i Hiszpanii (24%). W krajach Europy Środkowej i Wschodniej częstość występowania raka wywołanego infekcją HPV oceniana jest na poziomie około 50% [70–73].

Charakterystyka porównawcza analizowanej grupy chorych w zależności od statusu HPV przynosi wyniki całkowicie zgodne z doniesieniami innych autorów. Raki HPV-zależne występowały proporcjonalnie częściej u młodszych pacjentów, w bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG/WHO 0) i charakteryzowało je niskie zróżnicowanie komórkowe [22, 23]. Raki HPV-zależne odsetkowo znamienne częściej występowały w migdałku podniebiennym, co dodatnio koreluje z niskim zróżnicowaniem, które jest bardziej charakterystyczne dla tego umiejscowienia w porównaniu do innych raków narządów głowy i szyi. Obserwacje zgodne z danymi literaturowymi dotyczą również zaawansowania lokoregionalnego w badanej grupie. W rakach HPV-zależnych w porównaniu do raków HPV-niezależnych zdecydowanie częściej rozpoznawano ograniczone zaawansowanie miejscowe (T1–T2) oraz zaawansowane przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N2–3). Różnice

w zakresie zaawansowania regionalnego były wysoce znamienne statystycznie ($p = 0,000$), a cecha N2–3 rozpoznawana była w blisko 80% raków HPV-zależnych. Ta obserwacja również jest zgodna z doniesieniami innych autorów [4, 74, 75].

Jak poprzednio wspomniano, przeżycia całkowite i wolne od progresji były porównywalne z wynikami z innych ośrodków. Dominującym czynnikiem wpływającym na całkowity czas przeżycia okazała się obecność infekcji wirusem HPV, czyli etiologia wirusowa powstania nowotworu. Różnice okazały się znamienne zarówno w analizie dwuwariantowej, jak też w wielowariantowej ($p = 0,013$). Analogiczne zjawisko dotyczyło przeżycia wolnego od progresji. Status zakażenia HPV okazał się niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielowariantowej ($p = 0,000$). U chorych na raki HPV-niezależne stwierdzono znamienne częstsze przypadki progresji lokoregionalnej ($p = 0,001$). Wśród raków HPV-niezależnych stwierdzono również wyższy odsetek przerzutów odległych, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Uzyskane wyniki potwierdzają wnioski ze wszystkich doniesień z ostatnich dwóch dekad, które wskazywały, że infekcja wirusowa ma duże znaczenie w przebiegu raka ustnej części gardła.

Równie ważnym czynnikiem prognostycznym wpływającym zarówno na przeżycia całkowite, jak i wolne od progresji, okazał się stopień sprawności określany według skali ECOG/WHO. Chorych ze stopniem sprawności 0 charakteryzowało lepsze rokowanie w stosunku do chorych z niewielkim upośledzeniem stopnia sprawności (ECOG/WHO 1). Wśród osób ze stopniem sprawności 1 odnotowano znamienne częstsze odsetki progresji lokoregionalnej, a także częstsze przypadki przerzutów odległych, co jednak nie okazało się znamienne statystycznie. Wzrost częstości niepowodzeń lokoregionalnych może być związany z gorszą tolerancją leczenia i jego skutkami, a to może wynikać z upośledzenia stopnia sprawności. Ta z pozoru niewielka różnica w ocenie sprawności jest uznawana za czynnik prognostyczny, co udowodniono w wielu opracowaniach dotyczących zarówno leczenia radykalnego, jak i prowadzonego z powodu nawrotów lub przerzutów odległych raka głowy i szyi.

Stopień sprawności niewątpliwie pozostaje w korelacji z liczbą chorób współistniejących. Niezależnie od tego, prognostyczne znaczenie liczby chorób współistniejących w analizie wielowariantowej wskazuje jedynie na trend znamienności statystycznej ($p = 0,049$). Uzyskane wyniki dotyczące znaczenia stopnia sprawności oraz chorób współistniejących jednoznacznie potwierdzają spostrzeżenia innych autorów – co jest wykorzystywane w stratyfikacji chorych do grup prognostycznych, również w badaniach klinicznych.

Kolejnym niezmiernie ważnym czynnikiem okazała się pierwotna lokalizacja nowotworu. Chorzy z umiejscowieniem nowotworu w migdałku podniebiennym żyli znamienne statystycznie dłużej w porównaniu do pacjentów, u których ognisko pierwotne wywodziło się z pozostałych struktur ustnej części gardła. Odnotowano również znacznie dłuższe przeżycia wolne

od progresji. Lokalizacja nowotworu okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielowariantowej dotyczącej zarówno przeżycia całkowitego, jak i wolnego od progresji (odpowiednio $p = 0,014$ i $p = 0,003$). U chorych z pierwotną lokalizacją w migdałku odnotowano również znamienne niższy odsetek niepowodzeń lokoregionalnych, natomiast wyższy, choć nieistotny statystycznie, odsetek przerzutów odległych. Częstsze niepowodzenia odległe w przypadku nowotworów umiejscowionych w migdałku można wiązać z większym udziałem w tej lokalizacji HPV-zależnych raków nisko zróżnicowanych, w przypadku których rośnie ryzyko przerzutów.

Korzystny wpływ na rokowanie w zakresie przeżyć całkowitych, jak i czasu wolnego od progresji, wiązała się również z niskim zróżnicowaniem histologicznym nowotworu, czyli cechą G3. Należy jednak zaznaczyć, że wpływ cechy G3 okazał się znamienne statystycznie jedynie w analizach dwuwariantowych ($p = 0,0018$ dla OS i $p = 0,005$ dla PFS). Stopień zróżnicowania nowotworu jest ściśle powiązany ze statusem HPV i lokalizacją, która wiąże się z histologiczną odmiennością tkanek migdałka podniebiennego w porównaniu do pozostałych struktur ustnej części gardła. Odmienność histologiczna migdałków, analogicznie do tkanek nosowej części gardła, sprzyja występowaniu nisko zróżnicowanych postaci nowotworów. W licznych doniesieniach stwierdzono również zależność niskiego zróżnicowania raka z etiopatogenezą wirusową, co potwierdzają wyniki przedstawianej pracy. Rak HPV-zależny ustnej części gardła, w większości nisko zróżnicowany, wykazuje tendencję do rozwoju w lokalizacjach z bogatą komponentą utkania chłonnego, czyli przede wszystkim w obrębie migdałków podniebiennych, ale również w podstawie języka. W porównaniu, w obszarach ze skąpym utkaniem chłonnym (podniebienie miękkie i tylna ściana gardła) dominuje rak HPV-niezależny [76, 77]. Różnice te wynikają z odmienności w budowie nabłonka. Nowotwór bez etiologii wirusowej, związany z klasycznymi czynnikami ryzyka, takimi jak palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu, rozwija się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego pokrywającego struktury ustnej części gardła. Natomiast rak związany z HPV w większości przypadków wywodzi się z nabłonka krypt migdałków podniebiennych lub migdałka językowego zlokalizowanego w okolicy podstawy języka [78, 79]. Lokalizacje o bogatym utkaniu chłonnym są obszarami uprzywilejowanymi immunologicznie, co najprawdopodobniej predysponuje je do rozwoju raka na podłożu infekcji wirusowej [80]. W piśmiennictwie opisano warianty morfologiczne raka płaskonabłonkowego, które są charakterystyczne dla raka wywołanego infekcją HPV. Należą do nich: rak płaskonabłonkowy nierogowaczący G3 (*non-keratinizing squamous cell carcinoma* – NKSCC) oraz rak płaskonabłonkowy nierogowaczący z dojrzwaniem (*non-keratinizing squamous cell carcinoma with maturation* – NKSCCM) [19, 20]. U chorych na raka HPV-zależnego częstość występowania tych dwóch wariantów morfologicznych, klasycznie klasyfikowanych jako

G3, waha się od 70% do 85% [19–23]. Zapewne siła znaczenia etiopatogenezy wirusowej i lokalizacji ogniska pierwotnego sprawiły, że zróżnicowanie nowotworu nie okazało się czynnikiem niezależnym – pomimo znamienego wpływu na przeżycia w analizach dwuwariantowych.

Komentarza wymaga analiza wpływu stopnia klinicznego zaawansowania na zmienne czasu przeżycia. W analizie dwuwariantowej wykazano, że chorzy we wczesnym stopniu zaawansowania miejscowego T1–T2 mają lepsze rokowanie w zakresie przeżycia całkowitego ($p = 0,027$), jak i wolnego od progresji ($p = 0,026$). To oczywiste zjawisko nie potwierdziło się w analizie wielowariantowej, w której cecha T nie okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym. Zapewne większe znaczenie miał wykazujący korelację z cechą T status HPV. Lepiej rokujące raki HPV-zależne istotnie częściej wykazywały wczesne zaawansowanie miejscowe. Analizując przyczyny niepowodzeń w zależności od cechy T, można stwierdzić, że wpływała ona na wyleczalność lokoregionalną i w tym zakresie różnica na korzyść wczesnego zaawansowania miejscowego była znamieną statystycznie. Nie odnotowano natomiast wpływu cechy T na prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych. Obserwacje te są zgodne z częścią doniesień literaturowych, choć przykładowo Crossley w swojej pracy odnotował zwiększone ryzyko niepowodzeń odległych w przypadku cechy T3–T4 w raku płaskonabłonkowym ustnej części gardła związanym z HPV [81].

Dość zaskakujące są obserwacje dotyczące prognostycznego znaczenia zaawansowania regionalnego (cecha N). Ani w analizie dwuwariantowej, ani tym bardziej wielowariantowej, nie wykazano znamienne gorszego rokowania u chorych z zaawansowanymi zmianami węzłowymi (N2a–c, N3). Wyjaśnieniem tego zjawiska, które odbiega od tradycyjnych obserwacji dotyczących raka narządów głowy i szyi, jest fakt, że znaczne zaawansowanie regionalne znamienne korelowało z etiopatogenezą wirusową oraz niskim zróżnicowaniem komórkowego nowotworu, czyli z czynnikami silnie związanymi z korzystnym rokowaniem. Udział cechy N2–N3 w rakach HPV-zależnych wynosił 80%, co znacznie różniło się od raków HPV-niezależnych. Dodatkowo, w rakach HPV-zależnych znaczne zaawansowanie regionalne wykazało znamienne korelację z niskim zróżnicowaniem nowotworu. Tego zjawiska nie obserwowano w rakach HPV-niezależnych. Analiza niepowodzeń w zależności od cechy N przyniosła dodatkowe informacje na temat wpływu skrajnego zaawansowania regionalnego (cecha N3) na wyleczalność lokoregionalną. Wyniki analizy regresji logistycznej przedstawianego materiału wykazały, że zaawansowane przerzuty do węzłów chłonnych – cecha N3, istotnie zwiększają ryzyko pojawienia się zarówno progresji lokoregionalnej ($p = 0,000$), jak i przerzutów odległych ($p = 0,013$). Stwierdzono natomiast, że cecha N2 wpływa na zwiększenie ryzyka pojawienia się progresji odległej ($p = 0,029$) i jednocześnie nie wpływa na częstość progresji lokoregionalnej ($p = 0,26$). Równocześnie brak lub niewielkie zaawansowanie

regionalne N0–1 wiązało się z niskim ryzykiem przerzutów odległych, przy czym te różnice nie wykazały znamienności statystycznej. Przedstawiane wyniki są zgodne z doniesieniami literatury światowej. Bardzo interesujące są wnioski pracy opublikowanej w *Head Neck* w 2016 przez zespół Vainshtein. W tej publikacji autorzy skupiają się na niezmiernie ważnym zagadnieniu, jakim są przerzuty do węzłów chłonnych. W szczególności zidentyfikowano pacjentów z guzami pierwotnymi T4, klasyfikacją węzłową N3 jako grupę chorych, o znacznym ryzyku niepowodzenia leczenia po chemioradioterapii stosowanej jako leczenie definitywne o standardowej intensywności. Podstawowym odkryciem niniejszego badania było to, że obecność konglomeratu węzłów chłonnych z naciekaniami torebki węzłowej i tkanek między węzłami (*mated nodes*) u pacjentów z rakiem ustnej części gardła związanym z HPV wiązała się z ryzykiem większym niż 60% pojawienia się przerzutów odległych. Brak konglomeratu węzłów chłonnych z zatartą granicą pomiędzy węzłami (*mated nodes* – splecione węzły) wskazywał na minimalne ryzyko niepowodzenia, jakim są przerzuty odległe. W pozornej sprzeczności z powyższymi wynikami może być natomiast znamienny wpływ stopnia zaawansowania klinicznego. Zaawansowanie IVB–C wiązało się z 2,5-krotnie wyższym ryzykiem zgonu ($p = 0,013$) oraz prawie czterokrotnie wyższym ryzykiem progresji ($p = 0,000$) w porównaniu do pozostałych przypadków zaawansowania choroby. Prawdopodobnie przyczyną tego są różnice w całkowitej objętości nowotworu wiążące się z kompilacją cech T4 i N3. Nawiązując do całkowitej objętości guza, już w 2016 roku Davis wysunął sugestię, że może być ona lepszym modelem prognostycznym niż tradycyjna ocena stopnia zaawansowania TNM – szczególnie w przypadku HPV-zależnych raków ustnej części gardła [82]. Ta obserwacja jest całkowicie zgodna z uzyskanymi wynikami niniejszej pracy. Wiążący się w większym stopniu z objętością nowotworu stopień zaawansowania klinicznego wykazał znamienny wpływ na zmienne przeżycia, czego nie obserwowano tak wyraźnie w przypadku odrębnie analizowanych jego składowych, czyli cech T i N.

Istotnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, co nie jest zaskoczeniem, okazał się brak całkowitej regresji nowotworu po 3 miesiącach od zakończenia leczenia. W analizach wielowariantowych brak regresji miał niezależne znaczenia i wiązał się z czterokrotnie większym ryzykiem zgonu ($p = 0,000$) oraz 5,5-krotnie większym ryzykiem progresji ($p = 0,000$). Brak regresji znamienne wpływał na wyleczalność lokoregionalną i częściej wiązał się z możliwością wystąpienia przerzutów odległych, chociaż – w tym przypadku – nie odnotowano znamienności statystycznej. Jest to zjawisko oczywiste i nie zależy od tego, że w niektórych przypadkach regresja nowotworu jest stopniowa i ma przewlekły charakter.

W kolejnym etapie pracy oceniono porównawczo znaczenie poszczególnych czynników histoklinicznych dla zmiennych przeżycia w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych. Dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że raki HPV-zależne ust-

nej części gardła są unikalną jednostką kliniczną, odmienną od pozostałych raków płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Wyniki niniejszej pracy są zgodne z doniesieniami literaturowymi. Raki HPV-zależne były częściej rozpoznawane u osób w młodszych przedziałach wiekowych, aczkolwiek 77% z spośród nich dotyczyło pacjentów powyżej 50 roku życia, w tym 27% powyżej 65 roku życia. Z tej przyczyny różnice na korzyść chorych w młodym wieku wykazywały jedynie trend znamienności statystycznej. Obserwacja ta istotnie odbiega od doniesień z krajów Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych, a różnice są trudne do wytłumaczenia. Częściej chorowali mężczyźni, ale różnica odsetkowa była wyższa od obserwowanej w innych krajach (3/1). Raki HPV-zależne, zgodnie z ich uznaną charakterystyką, znamienne częściej lokalizowały się w migdałku (omówiono to szczegółowo w poprzedniej części dyskusji). Zgodne z charakterystyką raków HPV-zależnych obserwowano różnice w zakresie stopnia sprawności pacjentów. W tej grupie ponad połowę stanowili chorzy w bardzo dobrym stopniu sprawności ECOG/WHO 0. Różnice były wysoce znamienne statystycznie. Jest to logiczny efekt młodszego wieku chorych i mniejszej częstości występowania u nich chorób współistniejących. Zapewne rolę odgrywa nie analizowany w tej pracy, ale podkreślany w wielu doniesieniach, wyższy status socjalny chorych na raki HPV-zależne.

Przeprowadzona analiza w jaskrawy sposób potwierdza różnice w zakresie stopnia histologicznego zróżnicowania raków HPV-zależnych i HPV-niezależnych. W pierwszej z tych grup raki nisko zróżnicowane stanowiły ponad 70%, podczas gdy w drugiej grupie więcej niż 80% stanowiły raki średnio zróżnicowane. Przyczyny tych różnic omówiono we wcześniejszej części tego rozdziału, a są one zgodne z doniesieniami innych autorów. Jeśli chodzi o zaawansowanie ogniska pierwotnego, to wczesne stopnie T1–T2 częściej odnotowywano wśród chorych z rozpoznaniem raków HPV-zależnych, aczkolwiek różnice wykazywały jedynie trend znamienności. Inaczej było w przypadku oceny zaawansowania regionalnego. W prawie 80% przypadków chorych na raki HPV-zależne odnotowano znaczne zaawansowanie regionalne (N2–3), podczas gdy u pozostałych odsetek ten wyniósł nieco ponad 50%. Różnica była znamienne statystycznie. W tym zakresie analizowany materiał odzwierciedla uznaną charakterystykę przebiegu raków HPV-zależnych

Kolejnym etapem pracy była analiza czynników histoklinicznych i ich wpływ na zmienne czasu przeżycia oraz ocenę przyczyn niepowodzeń. Analizowano odrębnie przypadki chorych na raki HPV-zależne i HPV-niezależne. Znamienne statystycznie wpływ pierwotnej lokalizacji na wskaźniki przeżyć całkowitych i wolnych od progresji dotyczył jedynie raków HPV-zależnych. Lokalizacja guza w migdałku wiązała się z korzystniejszym rokowaniem. Zjawiska tego nie obserwowano w rakach HPV-niezależnych. Jeśli chodzi o ocenę przyczyn niepowodzeń, to progresja lokoregionalna częściej dotyczyła innych lokalizacji niż migdałek – zarówno w rakach HPV-za-

leżnych, jak i HPV-niezależnych, a w obu przypadkach różnice wykazywały trend do znamienności statystycznej.

Zaskakująco, w obu grupach chorych nie odnotowano wpływu stopnia zróżnicowania nowotworu na przeżycia całkowite i wolne od progresji, co jest w pozornej sprzeczności z analizą całości grupy. Można domniemywać, że znaczenie zróżnicowania komórkowego było mniej istotne od ściśle z nim skorelowanego statusu HPV i lokalizacji nowotworu.

Niezależny prognostyczny wpływ stopnia sprawności na przeżycie całkowite był istotny statystycznie jedynie u chorych na raki HPV-zależne. Zjawisko to dotyczyło również przeżycia wolnego od progresji. Wytłumaczenie tych wyników jest trudne. Hipotetycznie można stwierdzić, że u młodszych chorych rzeczywiste różnice pomiędzy ECOG/WHO 0 i 1 są wyraźniejsze niż u starszych chorych, wśród których ECOG/WHO 1 może wiązać się z niewielkimi dolegliwościami, a ECOG/WHO 0 jest pozornym pozytywnym i subiektywnym odczuciem danego pacjenta. Zaobserwowane różnice wskazują na prawdopodobne ograniczenie precyzji skali ECOG/WHO, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przemawia to za celowością upowszechniania dostępnych w geriatriczki skal kruchości przy kwalifikacji do leczenia pacjentów w podeszłym wieku. Dodatkowo, należy odnotować znamienne statystycznie wpływ stopnia sprawności na ryzyko progresji lokoregionalnej u chorych na raki HPV-zależne. U osób z upośledzonym stopniem sprawności wzrastało ryzyko przerzutów odległych, choć różnice nie były istotne. W rakach HPV-niezależnych ryzyko progresji lokoregionalnej nie zależało od stopnia sprawności.

Omówienia wymaga także wpływ stopnia zaawansowania klinicznego na przeżycia chorych zależnie od statusu HPV. Podczas wybiórczej analizy cechy T w grupie raków HPV-zależnych, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy T1–T2 a wyższymi stopniami zaawansowania choroby. Świadczy to o wysokiej wyleczalności niezależnie od objętości ogniska pierwotnego i jest to charakterystyczne dla nowotworów wysoce wrażliwych na promieniowanie jonizujące i leczenie systemowe. W grupie chorych z rozpoznaniem HPV-niezależnego raka ustnej części gardła nie odnotowano znamiennych różnic, ale krzywe przeżycia we wczesnych stopniach zaawansowania miejscowego kształtowały się lepiej od krzywych w pozostałych stopniach zaawansowania choroby. Jest to zjawisko typowe dla klasycznych, tytoniozależnych raków narządów głowy i szyi, w przypadku których cecha T jest krytycznym czynnikiem prognostycznym. Należy dodać, że przyczyny niepowodzeń w leczeniu raków HPV-zależnych i HPV-niezależnych związanych z cechą T były takie same w całej badanej populacji.

W analizie zaawansowania regionalnego w grupie raków HPV-zależnych, zwraca uwagę brak wpływu wczesnego zaawansowania regionalnego (N0–N1) na przeżycia całkowite, które nie różnią się istotnie od obserwowanych u chorych z cechą N2–N3. W tej grupie przeżycia wolne od progresji kształtują się znacznie korzystniej, jeśli zaawansowanie re-

gionalne jest niskie, jednak przy dłuższej obserwacji krzywe przeżycia zależne od cechy N wyrównują się. Takie wyniki mogą świadczyć o skuteczności leczenia ratującego, które niweluje różnice wynikające z większego ryzyka progresji. Z kolei wśród raków HPV-niezależnych wykazano znamienne gorsze rokowanie co do przeżycia wolnego od progresji w przypadku cechy N3 i jednocześnie trend do pogorszenia przeżycia całkowitego. Przyczyna istotnie gorszego rokowania – przy zaawansowaniu regionalnym ocenianym jako cecha N3 – jest związana z objętością nowotworu i mniejszej w porównaniu do raków HPV-zależnych, wrażliwością na radioterapię i leczenie systemowe. U chorych na raki HPV-niezależne stwierdzenie przetrwałych zmian po 3 miesiącach obserwacji znamienne negatywnie wpływało na przeżycia całkowite i wolne od progresji. Natomiast u chorych na raki HPV-zależne brak całkowitej regresji po 3 miesiącach od leczenia miał znamienne negatywny wpływ jedynie na przeżycia wolne od progresji. U tych chorych stwierdzenie przetrwałych zmian wiązało się jedynie z trendem do gorszego przeżycia całkowitego. Fakt ten może być związany z większą skutecznością leczenia ratującego u chorych na raki HPV-zależne, co znajduje potwierdzenie w literaturze światowej. Wtórna analiza badań Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 01–29 i 0522 dostarczyła dowodów na to, że zakażenie wirusem HPV miało również znaczenie prognostyczne po ujawnieniu się progresji choroby. Mediana czasu do progresji była podobna u chorych z rakiem ustnej części gardła HPV-zależnym jak i HPV-niezależnym (8,2 vs. 7,3 miesiąca), przy czym większość progresji choroby wystąpiła w pierwszym roku po zakończeniu terapii. Pięćdziesiąt pięć procent badanych pacjentów wykazywało izolowaną progresję lokoregionalną. Pomimo podobnych wskaźników progresji lokalnej, regionalnej i odległej, pacjenci z rakiem ustnej części gardła HPV-zależnym przeżyli znacznie dłużej niż chorzy na raki HPV-niezależne (2,6 vs. 0,8 roku). W publikacji Trosmana i wsp. wykazano, że pacjenci z rakiem HPV-zależnym mają znacznie lepsze całkowite przeżycie po wykryciu przerzutów odległych niż chorzy na raki HPV-niezależne – bez względu na sposób leczenia tych przerzutów [83, 84].

W analizie wielowariantowej prezentowanego materiału w populacji chorych na raki HPV-zależne czynnikami o niezależnym korzystnym wpływie na przeżycia całkowite okazały się:

- lokalizacja ogniska pierwotnego w migdałku,
- stopień sprawności ECOG/WHO 0, oraz
- obraz całkowitej regresji nowotworu po upływie 3 miesięcy od zakończenia leczenia.

Z kolei w grupie chorych na raki HPV-niezależne jedynym istotnym czynnikiem wiążącym się z lepszym przeżyciem całkowitym była całkowita regresja nowotworu. W tej subpopulacji odnotowano także znamienne wpływy liczby chorób współistniejących, czego nie obserwowano u chorych na raki HPV-zależne. Zjawisko to zapewne wiąże się z gorszą tolerancją leczenia u osób starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi. Wieloczynnikowa analiza ryzyka dla przeżycia

wolnego od progresji w rakach HPV-zależnych wykazała, że na powodzenie terapii wpływa znamienne:

- lokalizacja guza,
- stopień sprawności,
- całkowita regresja po 3 miesiącach od leczenia, oraz
- stopień zaawansowania nowotworu.

W tym ostatnim przypadku przeżycia wolne od progresji były znamienne gorsze w skrajnych stopniach zaawansowania z dużą objętością nowotworu, co już omówiono w poprzednich częściach dyskusji. W rakach HPV-niezależnych niezależnymi czynnikami ryzyka przeżycia wolnego od progresji okazały się: regresja po trzech miesiącach i skrajne zaawansowanie nowotworu.

Analizowano również prognostyczne znaczenie oznaczeń molekularnych. Okazało się, że grupę o najlepszym rokowaniu stanowią przypadki, w których odnotowano zgodność ekspresji p16 z wykryciem wirusa w badaniu PCR. Wynika z tego, że wyłączenie oznaczenia ekspresji p16 ma ograniczone znaczenie prognostyczne – w szczególności w definiowaniu grup o dobrym rokowaniu powinno być uzupełniane oznaczeniem DNA HPV w PCR. Jest to zgodne z najnowszymi doniesieniami literaturowymi, co prawda ma mniejsze znaczenie w rutynowej praktyce klinicznej, ale powinno być brane pod uwagę podczas rekrutacji chorych do badań klinicznych dotyczących deeskalacji leczenia. Już w 2018 roku opublikowano pierwsze doniesienia o różnej wrażliwości na leczenie osób z rakami HPV-zależnymi, która korelowała z wynikami badań molekularnych [85–89]. Bardzo interesujące wnioski przedstawił Mehana ze współautorami w opublikowanej w tym roku metaanalizie badań z ośrodków międzynarodowych [90]. Objęła ona 7654 chorych z rozpoznaniem HPV-zależnego raka ustnej części gardła, u których wykonywano badania molekularne białka p16 oraz DNA wirusa HPV. Badanie potwierdziło, że znaczna liczba pacjentów p16-dodatnich jest w rzeczywistości HPV-niezależna, gdy wykonywane są testy DNA lub RNA HPV. Jest to grupa chorych z niehomogennymi wynikami molekularnymi. Co więcej, odsetek pacjentów p16-dodatnich, którzy są faktycznie HPV-niezależni, różni się znacznie w zależności od regionu geograficznego. Ponadto występuje różnica w rokowaniu co do przeżyć całkowitych i wolnych od progresji, które były znacznie gorsze w porównaniu do chorych z rakiem ustnej części gardła p16 +/HPV+, ale znacznie lepsze niż u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła p16–/HPV–.

Przyczyny niepowodzeń leczenia w pewnym stopniu są inne w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych. W rakach HPV-niezależnych, w których przeważają nowotwory o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania, i które są umiarkowanie wrażliwe na radioterapię czy chemioterapię, głównym problemem jest uzyskanie wyleczenia lokoregionalnego, co potwierdzają wyniki tej pracy. Z kolei w rakach HPV-zależnych radioterapia samodzielna lub skojarzona z leczeniem systemowym zapewnia wysoką wyleczalność, w szczególności u chorych z lokalizacją guza w migdałku podniebiennym, którzy

są w bardzo dobrym stanie ogólnym. Jest to związane z niskim zróżnicowaniem nowotworu i zapewne jego charakterystyką molekularną. Efektem potwierdzonym w niniejszej pracy jest wysoka wyleczalność lokoregionalna niezależnie od stopnia zaawansowania zmian w węzłach chłonnych. Dlatego główny nacisk w obserwacji chorych po leczeniu radykalnym w przypadku raków HPV-niezależnych powinien skupiać się na ocenie lokoregionalnej, natomiast u chorych na raki HPV-zależne należy zwracać szczególną uwagę na ryzyko wystąpień przerzutów odległych, które mogą się ujawnić wiele lat po leczeniu. Opisane zjawiska są zgodne z danymi literaturowymi. W literaturze światowej opublikowane zostały liczne prace oceniające czas wystąpienia przerzutów odległych u chorych z HPV-zależnym rakiem ustnej części gardła oraz ich umiejscowienie [83, 91, 92]. Badania te sugerują, że rak ustnej części gardła zależny od infekcji HPV, w przeciwieństwie do raka niezależnego od HPV, pomimo lepszego rokowania co do długości przeżyć całkowitych i wolnych od progresji, ma tendencję do nawrotów z odległymi przerzutami, które występują po dłuższym okresie od zakończonego leczenia. Przerzuty odległe mogą pojawić się w większej liczbie i to w nietypowych miejscach. Większość nawrotów raków HPV-zależnych to bezobjawowe, klinicznie niezauważalne odległe przerzuty, które są wykrywane tylko za pomocą rutynowych badań obrazowych. Co ważne, większość tych nawrotów występuje po 24 miesiącach od zakończonego leczenia i po pierwszym badaniu kontrolnym, które nie wykazywało żadnych oznak choroby. Pomimo nawrotu choroby, długoterminowe przeżycie, a nawet możliwe wyleczenie, było opisywane u chorych z rozsiałym rakiem HPV-zależnym po zastosowaniu leczenia ratującego. W grupie chorych na HPV-zależnego raka ustnej części gardła powinno się rozszerzyć algorytm badań kontrolnych o badania obrazowe oceniające chorego pod kątem przerzutów odległych. Aktualne wytyczne NCCN zalecają przeprowadzenie pierwszego badania obrazowego 3–6 miesięcy po zakończonym leczeniu oraz następnie raz do roku bez zalecanych badań przesiewowych w kierunku odległych przerzutów. W zaleceniach tych nie ma zróżnicowania w badaniach kontrolnych w zależności od statusu HPV. Biorąc pod uwagę możliwość długoterminowego przeżycia po leczeniu progresji u pacjentów z rozpoznaniem HPV-zależnego raka ustnej części gardła, wskazane jest opracowanie standardów badań kontrolnych, uwzględniających różnice w biologii HPV-zależnych i HPV-niezależnych raków ustnej części gardła, w tym bardziej intensywna obserwacja przez dłuższy czas po leczeniu.

Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowane raki ustnej części gardła od trzech dekad jest chemioradioterapia oparta na pochodnych platyny. Wyższość tej metody w porównaniu z wyłączną radioterapią została potwierdzona w licznych badaniach z lat 90., z których część dotyczyła tylko wybiórczo raka ustnej części gardła. Przykładowo w badaniu GEORTC 9401 wykazano znamienny wpływ leczenia skojarzonego na przeżycia całkowite i wyleczalność miejscową [93, 94]. W Pol-

sce, tak jak w innych krajach europejskich z wyjątkiem Francji, rutynowo stosowana jest cisplatyna. Za optymalne przyjmuje się podawanie leku w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w rytmie co 3 tygodnie. Taki schemat stosowany był w analizowanej grupie chorych. Przedmiotem kontrowersji pozostaje prognostyczny wpływ wysokości skumulowanej dawki cisplatyny na rokowanie u chorych na raki ustnej części gardła, którzy otrzymują radiochemioterapię. Skumulowana dawka DDP podawana w trakcie jednoczesnej radiochemioterapii standardowo waha się od 200 do 300 mg/m² pc. i zależy od sposobu frakcjonowania i czasu leczenia skojarzonego. Dane literaturowe wskazują, że istotnie korzystnie wpływ na rokowanie ma podanie dawki wynoszącej minimum 200 mg/m² pc. (badanie RTOG 129). Z tego badania wynika, że pominięcie trzeciej dawki cisplatyny spowodowane złą tolerancją leczenia nie wpływa na ryzyko zgonu w grupie chorych otrzymujących planowo 3 dawki leku. Wnioskiem z tego badania jest stwierdzenie, że nie ma ewidentnej korzyści ze zwiększania dawki powyżej 200 mg/m² [90]. Zależność dawka–efekt cisplatyny została również poddana ocenie w metaanalizie MACH-NC. Spośród 101 badań dotyczących radiochemioterapii jedynie badanie Intergroup 2382 nie wykazało, że stosowanie cisplatyny poprawia przeżycia chorych w porównaniu z wyłącznym napromienianiem. Prawdopodobnie ten wynik związany był z zastosowaniem niskiej skumulowanej dawki leku (140 mg/m² pc.) [93, 94]. Kolejne potwierdzenie znaczenia wysokości dawki cisplatyny wykazano w przeglądzie systematycznym opartym na 6 badaniach III fazy, które dotyczyły stosowania radykalnej chemioradioterapii. Wykazano, że niezależnie od stosowanego schematu cisplatyny, eskalacja dawki skumulowanej w zakresie od 140 do 270 mg/m² pc wiązała się z poprawą przeżycia całkowitego chorych ($p = 0,027$) [94–97].

Wyniki przedstawianej pracy częściowo zgadzają się z przytoczonymi wyżej danymi. Analiza dwuwariantowa przedstawianego materiału wykazała, że podanie dawki niższej od 200 mg/m² pc. znamienne niekorzystnie wpływało na czas przeżycia wolny od progresji. Co więcej krzywa przeżycia wolnego od progresji u chorych otrzymujących dawkę niższą niż 200 mg/m² pc. nie różniła się od krzywej przeżycia chorych otrzymujących wyłączne napromienianie. Istotnych różnic nie odnotowano natomiast w zakresie przeżycia całkowitego. Zjawisko to związane może być ze skutecznością leczenia ratującego w przypadku raków ustnej części gardła. Upowszechnienie technik mikrochirurgicznych umożliwiło rozszerzenie resekcji nawrotów miejscowych, natomiast wprowadzenie standardów dotyczących badań kontrolnych wpłynęło na staranną obserwację stosowaną po przebytych leczeniu. Przekłada się to na wczesne rozpoznanie progresji regionalnej. Dzięki temu można wykonać kompleksowe wycięcie układu chłonnego szyi w zakresie tkanek zdrowych, co jest warunkiem efektywnego leczenia ratującego.

Analiza wielowariantowa badanego materiału potwierdziła, że wysokość dawki cisplatyny (DDP) nie wpływa na wskaźniki przeżyć całkowitych. Również wysokość jej sku-

mulowanej dawki nie okazała się niezależnym czynnikiem w zakresie przeżyć wolnych od progresji. Prawdopodobnie przyczyną jest dominujący wpływ statusu HPV oraz stopnia sprawności, który do pewnego stopnia mógł determinować przeprowadzenie leczenia zgodnie z protokołem i podanie należytej dawki leku. Mając na uwadze odmienną charakterystykę grupy chorych na raki HPV-zależne w kolejnym etapie badania poddano analizie wpływ skumulowanej dawki DDP na czas przeżycia u chorych zależnie od statusu HPV. W rakach HPV-zależnych wysokość dawki cisplatyny wywierała znamienne wpływy na przeżycie wolne od progresji, natomiast krzywe przeżycia całkowite kształtowały się wyraźnie korzystniej u chorych otrzymujących wysoką dawkę leku, choć nie była to różnica znamienista statystycznie. Wyniki te pośrednio potwierdzają znaczenia kojarzenia radioterapii z DDP w tej populacji chorych. W licznych badaniach dotyczących modeli deeskalacji intensywności leczenia jednoznacznie wykazano, że nie ma alternatywy dla klasycznej chemioradioterapii z wysoką dawką DDP [99–105]. Odmiennie zjawisko obserwowano u chorych na raki HPV-niezależne. Wysokość dawki cisplatyny nie wywierała znamienne wpływu na przeżycia całkowite oraz wolne od progresji, a paradoksalnie odległe przeżycia kształtowały się nieco korzystniej u chorych, którym podano niższą jej dawkę. Zaobserwowane różnice związane są z odmienną reaktywnością na leczenie raków HPV-zależnych i HPV-niezależnych. U chorych na raki HPV-niezależne istotnie ważnym czynnikiem jest kontrola lokoregionalna, która zależy od efektu leczenia miejscowego napromienianiem. Nie wydaje się, aby w subpopulacji chorych na raki HPV-niezależne współdziałanie przestrzenne promieniowania jonizującego z pochodnymi platyny odgrywało rolę krytyczną. Odwrotnie jest jednak w odmiennych molekularnie rakach HPV-zależnych, co powinno być brane pod uwagę w kwalifikacji do leczenia.

W przedstawianej pracy dodatkowo przeprowadzono analizę wskaźników przeżycia całkowitego i wolnego od progresji w podgrupie chorych, którzy otrzymali chemioterapię indukcyjną głównie z powodu zaawansowania regionalnego nowotworu, czyli masywnych przerzutów do węzłów chłonnych (określanych jako cecha N2–N3). W całym analizowanym materiale nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Czynnikiem, który mógł wpłynąć na przytoczone wyniki może być odsetkowo wyższe zaawansowanie w zakresie przerzutowych węzłów chłonnych w grupie chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię w porównaniu do pozostałej populacji chorych. Dane literaturowe są zbieżne z obserwacjami wynikającymi z przedstawianego badania. W badaniu Decide, które objęło 280 pacjentów z klasyfikacją węzłową N2–N3 porównano skuteczność jednoczesnej radiochemioterapii stosowanej samodzielnie lub po poprzedzającym leczeniu indukcyjnym złożonym z docetakselu, cisplatyny i 5fluorouracylu. Jedyłą wymierną korzyścią okazało się zmniejszenie odsetka przerzu-

tów odległych u 9% chorych, którzy otrzymywali indukcyjną chemioterapię. Nie przełożyło się to jednak na wydłużenie przeżycia całkowitego – prawdopodobnie z powodu wzrostu ryzyka zgonów zależnych od leczenia w grupie chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię [106–108]. W dalszej kolejności w analizowanym materiale ocenie poddano skuteczność indukcyjnej chemioterapii w odniesieniu do wybranych subpopulacji chorych w zależności od statusu HPV. Wykazano, że o ile indukcyjna chemioterapia w żadnej z podgrup nie wpływała na przeżycia całkowite, to wśród chorych ze skrajnym zaawansowaniem lokoregionalnym (CS IV z cechą N3) przekładała się na trend do poprawy przeżycia wolnego od progresji, szczególnie gdy występowały przerzuty odległe ($p = 0,0570$). Jest to zbieżne z obserwacjami z badania Decide jak i wynikami metaanaliz dotyczących indukcyjnej chemioterapii [106, 107]. Sugerują one redukcję ryzyka przerzutów odległych, ale bez wpływu na przeżycia całkowite [108]. Wyniki analizy wieloczynnikowej przedstawianego materiału dotyczącej wpływu chemioterapii indukcyjnej na podryzyko wystąpienia progresji, progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych są zbieżne z doniesieniami literatury światowej omawianymi powyżej.

Aby dokładniej ocenić czynniki związane z progresją lokoregionalną lub przerzutami odległymi, wykorzystano model konkurencyjnego ryzyka Fine'a i Greya. Jak już poprzednio wykazano, w każdym wariancie oceny ryzyka wystąpienia progresji miejscowej lub odległej, oprócz zmiennych zaawansowania miejscowego, znaczenie statystyczne mają:

- zakażenie wirusem HPV ($p = 0,000$),
- lokalizacja nowotworu w migdałku ($p = 0,005$), oraz
- stopień sprawności ECOG/WHO ($p = 0,008$).

Przeprowadzona analiza wykazała również, że po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej, zmniejszyło się ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej ($p = 0,004$) w grupie chorych z zaawansowanymi przerzutami do węzłów chłonnych i z lokalizacją nowotworu w migdałku. Ta tendencja dotyczyła również ryzyka wystąpienia w tej subpopulacji przerzutów odległych. Odnotowano, że w grupie chorych leczonych chemioterapią indukcyjną, cecha N2 znacznie wpływała na ryzyko wystąpienia progresji odległej ($p = 0,034$), co znajduje potwierdzenie w literaturze światowej. Tendencja ta jest widoczna w grupie chorych na raki HPV-zależne w odróżnieniu od chorych na raki HPV-niezależne. W subpopulacji chorych na raki HPV-zależne z masywnymi przerzutami do węzłów chłonnych wykazano trend do znamiennej korzyści z chemioterapii indukcyjnej, czego nie obserwowano u osób z rakami HPV-niezależnymi ($p = 0,057$). Może to potwierdzać różnice w aktywności pochodnych platyny zależnie od statusu HPV. Zbliżone obserwacje można znaleźć w danych literaturowych. W swojej pracy opublikowanej w 2018 roku Bhattasali analizowała retrospektywnie grupy 88 chorych z rakiem HPV-zależnym zaawansowanym lokoregionalnie – III–IVB (AJCC 7), u których przerzuty do węzłów chłonnych określano jako N3 lub zlokalizowane były w grupie IV. Czterdziestu

czterech chorych otrzymało chemioterapię indukcyjną z następową jednoczesną radiochemioterapią, a u kolejnych 44 zastosowano wyłączną jednoczesną radiochemioterapię. Wyniki tego badania sugerują, że zastosowanie chemioterapii indukcyjnej z następowym leczeniem skojarzonym może zmniejszyć częstość występowania przerzutów odległych oraz wpływa na poprawę przeżyć wolnych od progresji w porównaniu do wyłącznej radiochemioterapii w tej wybranej subpopulacji chorych. Podobne wnioski wynikają z pracy Zhang opublikowanej w 2023 roku, w której analizowano czas wolny od progresji oraz przeżycia całkowite. Porównywano grupę chorych na zaawansowanego HPV-zależnego i HPV-niezależnego raka ustnej części gardła, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną z następową chemioradioterapią. Uzyskano lepsze wyniki dotyczące przeżyć wolnych od progresji w grupie pacjentów z rakiem HPV-zależnym.

W podsumowaniu można stwierdzić, że wśród chorych na raka ustnej części gardła najlepsze rokowanie związane jest z:

- zakażeniem wirusem HPV,
- lokalizacją guza pierwotnego w migdałku,
- bardzo dobrym stanem sprawności chorego.

Paradoksalnie zaawansowanie nowotworu ma mniejsze znaczenie w aspekcie rokowania co do długości przeżyć całkowitych, z wyjątkiem przypadków skrajnych CS IVB/IVC. Analogiczne czynniki wpływają niezależnie na czas wolny od progresji. Krytyczny wpływ na zmienne przeżycia ma ocena efektu terapeutycznego po upływie 2–3 miesięcy od zakończenia leczenia. Dlatego badanie kontrolne po 2–3 miesiącach, w trakcie którego wykorzystuje się także wykonane badanie obrazowe, powinno być niezbędnym elementem postępowania umożliwiającym kwalifikację do wczesnego leczenia ratującego.

Analogiczna analiza czynników klinicznych w podgrupie chorych na raki HPV-zależne wykazała, że na przeżycia całkowite wpływa lokalizacja guza w migdałku podniebiennym oraz stopień sprawności. Nie zauważono wpływu stopnia zaawansowania klinicznego, co może być wypadkową wysokiej reaktywności tych nowotworów na leczenie – zarówno pierwotne jak i ratujące. Odwrotnie w rakach HPV-niezależnych, w których na przeżycia całkowite znamienne wpływa zaawansowanie regionalne. Oznacza to, że stopień zaawansowania jest kluczowym czynnikiem limitującym skuteczność leczenia, co jest zjawiskiem typowym dla nowotworów o umiarkowanej wrażliwości na napromienianie i chemioterapię. Brak wpływu stopnia sprawności w tej grupie, świadczy o specyficznej charakterystyce populacji chorych na raki HPV-niezależne, w której z racji wieku i chorób współistniejących różnice pomiędzy ECOG/WHO 0 i 1 mogą być zafałszowane.

W zakresie przeżycia wolnego od progresji w rakach HPV-zależnych wykazano niezależny wpływ lokalizacji nowotworu, stopnia sprawności oraz całkowitego zaawansowania klinicznego, a także trend wpływu zaawansowania regionalnego. Brak wpływu czynników związanych z zaawansowaniem na

przeżycia całkowite, przy odnotowanym wpływie na przeżycia wolne od progresji, świadczy o wysokiej skuteczności leczenia ratującego u chorych na raki HPV-zależne. Jest to zbieżne z wieloma obserwacjami innych autorów. Z kolei u chorych na raki HPV-niezależne na przeżycia wolne od progresji wpływają wyłącznie czynniki związane z zaawansowaniem choroby. Przytoczone powyżej wyniki świadczą jednoznacznie o konieczności eskalowania intensywności leczenia w rakach HPV-niezależnych, w przypadku których dotychczasowe standardy przynoszą niezadawalające efekty. Niewykluczone, że możliwości takie stwarza dołączenie immunoterapii do radiochemioterapii. Wyniki wczesnych badań klinicznych sugerują, że większą korzyść z tej modyfikacji odnoszą chorzy na raki HPV-niezależne. Natomiast u chorych na raki HPV-zależne z pierwotną lokalizacją w migdałku, u których stwierdza się bardzo dobry stopień sprawności, można rozważyć deeskalację leczenia, jednak obecnie jedynie w ramach badań klinicznych. Niezmiernie ważnym czynnikiem, który powinien być brany pod uwagę w kwalifikacji do badań klinicznych, jest – jak już wspomniano – ekspresja p16 oraz DNA HPV, których zgodny wynik przekłada się na znamienne lepsze rokowanie.

Wyniki prezentowanej pracy wskazują na to, że podstawowym problemem w rakach HPV-niezależnych jest wyleczalność lokoregionalna w przeciwieństwie do raków HPV-zależnych, w których w wysokim odsetku przypadków daje się osiągnąć trwałą kontrolę miejscową i lokoregionalną. To spostrzeżenie jest niezmiernie ważne w planowaniu badań kontrolnych, które powinny różnić się pomiędzy grupami chorych. W grupie chorych na raki HPV-niezależne należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych. Krytyczne znaczenie oceny efektu terapeutycznego po upływie 2–3 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdza celowość dokładnej diagnostyki w tym przedziale czasowym. Należy uwzględnić, oprócz standardowego badania przedmiotowego, fiberoskopię górnych dróg oddechowych oraz TK lub MR twarzoczaszki. Stwierdzenie niewyleczenia jest wskazaniem do weryfikacji histopatologicznej i szybkiego postępowania ratującego. W grupie chorych na raki HPV-zależne ustnej części gardła algorytm badań kontrolnych powinien być rozszerzony o badania obrazowe oceniające chorego pod kątem przerzutów odległych.

Wysokość skumulowanej dawki cisplatyny w analizowanej grupie chorych ogólnie nie wywierała wpływu na przeżycia całkowite, ale miała znaczenie na przeżycia wolne od progresji. Wpływ ten był szczególnie widoczny u chorych na raki HPV-zależne, co świadczy o znaczeniu wysokości dawki leku w leczeniu nowotworów wrażliwych na chemioterapię. Natomiast nie odnotowano wpływu intensywności dawki cisplatyny u chorych na raki HPV-niezależne, u których w leczeniu dominujące znaczenie miało napromienianie.

W przypadku znacznego zaawansowania choroby, przede wszystkim regionalnego, celowe jest rozważenie indukcyjnej chemioterapii. Uzyskane w tej pracy wyniki przemawiają za

tym, że indukcyjna chemioterapia odgrywa ważniejszą rolę w leczeniu raków HPV-zależnych charakteryzujących się wysoką podatnością na chemioterapię. Z kolei w rakach HPV-niezależnych celowe jest dążenie do jak najszybszego wdrożenia leczenia definitywnego, czyli napromieniania skojarzonego z chemoterapią lub cetuksymabem. Indukcyjną chemioterapię można rozważać jedynie w przypadku masywnych przerzutów do węzłów chłonnych.

Wnioski

- Niezależnymi czynnikami prognostycznymi u chorych na raki ustnej części gardła okazały się: status HPV, stopień sprawności ECOG/WHO i z nim powiązane występowanie chorób współistniejących, lokalizacja nowotworu i powiązany z nią niski stopień zróżnicowania patomorfologicznego. Mniejsze znaczenie prognostyczne ma zaawansowanie kliniczne, za wyjątkiem przypadków skrajnego zaawansowania T4 i/lub N3.
- Profil chorego z korzystnym rokowaniem uwzględnia zakażenie HPV, stopień sprawności ECOG/WHO 0, lokalizację guza w migdałku i niskie zróżnicowanie nowotworu. Odnotowano ścisłą korelację pomiędzy zakażeniem HPV, lokalizacją guza w migdałku i niskim zróżnicowaniem morfologicznym.
- Niezależnymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi w przypadku raków HPV-zależnych okazały się: lokalizacja guza w migdałku oraz stopień sprawności ECOG/WHO 0. Obydwa czynniki nie miały znamiennego wpływu na przeżycia w przypadku raków HPV-niezależnych. Z kolei w rakach HPV-zależnych nie odnotowano znamiennego wpływu zaawansowania miejscowego i regionalnego – w przeciwieństwie do raków HPV-niezależnych. W obu podtypach krytycznym czynnikiem prognostycznym okazała się całkowita regresja nowotworu oceniana po 3 miesiącach od zakończenia leczenia.
- Wykazano, że korzystne rokowanie znamienne wiąże się ze zgodnym oznaczeniem ekspresji białka p16 i wykryciem wirusa HPV w badaniu PCR. Chorzy, u których nie wykazano zgodności w obu oznaczeniach molekularnych, cechowali się znamienne gorszym rokowaniem. Wskazuje to na celowość wykonywania obu oznaczeń molekularnych w kierunku infekcji HPV, przede wszystkim w badaniach dotyczących deeskalacji intensywności leczenia.
- W rakach HPV-niezależnych główną przyczynę niepowodzeń stanowią nawroty lub niewyleczenie lokoregionalne. Przypadki raków HPV-zależnych cechuje z kolei wysoka wyleczalność lokoregionalna, która nie zależy od stopnia zaawansowania zmian w węzłach chłonnych. W obserwacji po leczeniu u chorych na raki HPV-niezależne szczególnie ważna jest ocena lokoregionalna, natomiast u chorych na raki HPV-zależne powinny być wykonywane badania pod kątem przerzutów odległych – również w długim czasie po zakończeniu leczenia.

- Wysokość skumulowanej dawki cisplatyiny wpływała jedynie na przeżycia wolne od progresji w analizie dwuwariantowej. Brak wpływu na przeżycia całkowite prawdopodobnie wynika ze skuteczności leczenia ratującego. Znaczenie wysokości skumulowanej dawki cisplatyiny jest bardziej istotne w leczeniu chorych na raki HPV-zależne niż u chorych na raki HPV-niezależne.

Piśmiennictwo

- Mehanna H, Franklin N, Compton N, et al. Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Data from 4 multinational randomized trials. *Head Neck*. 2016; 38 Suppl 1(Suppl 1): E1863–E1869, doi: 10.1002/hed.24336, indexed in Pubmed: 26749143.
- Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol*. 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S16–S24, doi: 10.1007/s12105-012-0377-0, indexed in Pubmed: 22782220.
- Lewis A, Kang R, Levine A, et al. The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic. *Oncology (Williston Park)*. 2015; 29(9): 616–626, indexed in Pubmed: 26384796.
- Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8): 781–789, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6, indexed in Pubmed: 20451455.
- Sanders E. A Comparison of Clinical Outcomes Between HPV Positive and HPV Negative Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx. *ORL Head Neck Nurs*. 2016; 34(2): 11–14, indexed in Pubmed: 27305732.
- Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(4): 261–269, doi: 10.1093/jnci/djn011.
- Fakhry C, Westra W, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(4): 261–269, doi: 10.1093/jnci/djn011.
- Boscolo-Rizzo P, Pawlita M, Holzinger D. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Treat Rev*. 2016; 42: 24–29, doi: 10.1016/j.ctrv.2015.10.009, indexed in Pubmed: 26547133.
- Fung N, Faraji F, Kang H, et al. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(3): 449–461, doi: 10.1007/s10555-017-9686-9, indexed in Pubmed: 28812214.
- Stock GT, Bonadio RR, de Castro G. De-escalation treatment of human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an evidence-based review for the locally advanced disease. *Curr Opin Oncol*. 2018; 30(3): 146–151, doi: 10.1097/CCO.0000000000000441, indexed in Pubmed: 29474271.
- Wojciechowska U, Czaderny K, Ciupa A, et al. Rozdział 6. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2016 roku. www.onkologia.org.pl/nawotwory-gardla-c01-02/.
- Zachorowania na nowotwory złośliwe – tabele i rysunki, strona 48-51. Warszawa 2018. www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf?t=1547045588932.
- Kawecki A, Nawrocki S. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Tom I. 2019.
- de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 664–670, doi: 10.1002/ijc.30716, indexed in Pubmed: 28369882.
- Melchers LJ, Mastik MF, Samaniego Cameron B, et al. Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16-year cohort: more than meets the eye. *Br J Cancer*. 2015; 112(8): 1349–1357, doi: 10.1038/bjc.2015.99, indexed in Pubmed: 25867270.
- Schache AG, Powell NG, Cuschieri KS, et al. HPV-Related Oropharynx Cancer in the United Kingdom: An Evolution in the Understanding of Disease Etiology. *Cancer Res*. 2016; 76(22): 6598–6606, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0633, indexed in Pubmed: 27569214.
- Stein AP, Saha S, Kraninger JL, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J*. 2015; 21(3): 138–146, doi: 10.1097/PPO.0000000000000115, indexed in Pubmed: 26049691.
- Affolter A, Kern J, Bieback K, et al. Biomarkers and 3D models predicting response to immune checkpoint blockade in head and neck cancer

- (Review). *Int J Oncol*. 2022; 61(1), doi: 10.3892/ijo.2022.5378, indexed in Pubmed: 35642667.
19. El-Mofty SK, Patil S. Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal nonkeratinizing squamous cell carcinoma: characterization of a distinct phenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(3): 339–345, doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.001, indexed in Pubmed: 16504868.
 20. Lewis JS, Khan RA, Masand RP, et al. Recognition of nonkeratinizing morphology in oropharyngeal squamous cell carcinoma - a prospective cohort and interobserver variability study. *Histopathology*. 2012; 60(3): 427–436, doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04092.x, indexed in Pubmed: 22211374.
 21. Gondim DD, Haynes W, Wang X, et al. Histologic Typing in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A 4-Year Prospective Practice Study With p16 and High-Risk HPV mRNA Testing Correlation. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(8): 1117–1124, doi: 10.1097/PAS.0000000000000650, indexed in Pubmed: 27035614.
 22. Lewis JS. Morphologic diversity in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: Catch Me If You Can! *Mod Pathol*. 2017; 30(s1): S44–S53, doi: 10.1038/modpathol.2016.152, indexed in Pubmed: 28060372.
 23. El-Mofty SK. HPV-related squamous cell carcinoma variants in the head and neck. *Head Neck Pathol*. 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S55–S62, doi: 10.1007/s12105-012-0363-6, indexed in Pubmed: 22782224.
 24. Stevens TM, Bishop JA. HPV-related carcinomas of the head and neck: morphologic features, variants, and practical considerations for the surgical pathologist. *Virchows Arch*. 2017; 471(2): 295–307, doi: 10.1007/s00428-017-2118-y, indexed in Pubmed: 28417200.
 25. El-Mofty SK. HPV-related squamous cell carcinoma variants in the head and neck. *Head Neck Pathol*. 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S55–S62, doi: 10.1007/s12105-012-0363-6, indexed in Pubmed: 22782224.
 26. El-Mofty SK. Human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma variants. *Semin Diagn Pathol*. 2015; 32(1): 23–31, doi: 10.1053/j.semmp.2015.02.022, indexed in Pubmed: 25804342.
 27. Watson RF, Chernock RD, Wang X, et al. Spindle cell carcinomas of the head and neck rarely harbor transcriptionally-active human papillomavirus. *Head Neck Pathol*. 2013; 7(3): 250–257, doi: 10.1007/s12105-013-0438-z, indexed in Pubmed: 23536041.
 28. Chancellor JA, Ioannides SJ, Elwood JM. Oral and oropharyngeal cancer and the role of sexual behaviour: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2017; 45(1): 20–34, doi: 10.1111/cdoe.12255, indexed in Pubmed: 27642003.
 29. Tsao AS, Papadimitrakopoulou V, Lin H, et al. Concordance of oral HPV prevalence between patients with oropharyngeal cancer and their partners. *Infect Agent Cancer*. 2016; 11: 21, doi: 10.1186/s13027-016-0066-9, indexed in Pubmed: 27123042.
 30. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis*. 2004; 189(4): 686–698, doi: 10.1086/381504, indexed in Pubmed: 14767823.
 31. D'Souza G, Cullen K, Bowie J, et al. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86023, doi: 10.1371/journal.pone.0086023, indexed in Pubmed: 24475067.
 32. Lamps LW, Quick CMJ, McKenney JK, et al. Rozdział 7. In: *Diagnostic Pathology, Normal Histology*. Lippincott Williams & Wilkins 2013: 38–39.
 33. Westra WH. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. *Head Neck Pathol*. 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S48–S54, doi: 10.1007/s12105-012-0371-6, indexed in Pubmed: 22782223.
 34. Westra WH. The pathology of HPV-related head and neck cancer: implications for the diagnostic pathologist. *Semin Diagn Pathol*. 2015; 32(1): 42–53, doi: 10.1053/j.semmp.2015.02.023, indexed in Pubmed: 25804343.
 35. Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head Neck Pathol*. 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S3–15, doi: 10.1007/s12105-012-0367-2, indexed in Pubmed: 22782219.
 36. Hafkamp HC, Manni JJ, Speel EJM. Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol*. 2004; 124(4): 520–526, doi: 10.1080/00016480310016893, indexed in Pubmed: 15224887.
 37. Faraji F, Zaidi M, Fakhry C, et al. Molecular mechanisms of human papillomavirus-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Microbes Infect*. 2017; 19(9–10): 464–475, doi: 10.1016/j.micinf.2017.06.001, indexed in Pubmed: 28619685.
 38. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(19): 6262–6271, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0388, indexed in Pubmed: 21969383.
 39. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Validation of a novel diagnostic standard in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013; 108(6): 1332–1339, doi: 10.1038/bjc.2013.63, indexed in Pubmed: 23412100.
 40. Dreyer JH, Hauck F, Oliveira-Silva M, et al. Detection of HPV infection in head and neck squamous cell carcinoma: a practical proposal. *Virchows Arch*. 2013; 462(4): 381–389, doi: 10.1007/s00428-013-1393-5, indexed in Pubmed: 23503925.
 41. Qureishi A, Mawby T, Fraser L, et al. Current and future techniques for human papilloma virus (HPV) testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274(7): 2675–2683, doi: 10.1007/s00405-017-4503-1, indexed in Pubmed: 28285422.
 42. www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletin=1340.
 43. https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/eb54e811-a121-4aeb-94889d9e581d65e8.pdf.
 44. Mehanna H, Evans M, Beasley M, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130(S2): S90–S96, doi: 10.1017/S0022215116000505, indexed in Pubmed: 27841123.
 45. Lewis JS, Beadle B, Bishop JA, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(5): 559–597, doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP, indexed in Pubmed: 29251996.
 46. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours; 4th Edition. World Health Organization 2017.
 47. O'Sullivan B. Head and Neck Tumours, Pharynx. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. ed. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, Eighth Edition. Wiley-Blackwell 2017.
 48. Combes JD, Chen AA, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus in cancer of the oropharynx by gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(12): 2954–2958, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0580, indexed in Pubmed: 25205515.
 49. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017; 123(9): 1566–1575, doi: 10.1002/cncr.30353, indexed in Pubmed: 28241096.
 50. Pedruzzi PAG, Kowalski LP, Nishimoto IN, et al. Analysis of prognostic factors in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or in combination with systemic chemotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134(11): 1196–1204, doi: 10.1001/archotol.134.11.1196, indexed in Pubmed: 19015451.
 51. Velazquez ER, Hoebbers F, Aerts HJ, et al. Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. *Radiother Oncol*. 2014; 113(3): 324–330, doi: 10.1016/j.radonc.2014.09.005, indexed in Pubmed: 25443497.
 52. Jo S, Juhasz A, Zhang K, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinomas treated in a prospective phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2009; 29(5): 1467–1474, indexed in Pubmed: 19443352.
 53. Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *Eur J Cancer*. 2009; 45 Suppl 1: 383–385, doi: 10.1016/S0959-8049(09)70058-9, indexed in Pubmed: 19775640.
 54. Craig SG, Anderson LA, Schache AG, et al. Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br J Cancer*. 2019; 120(8): 827–833, doi: 10.1038/s41416-019-0414-9, indexed in Pubmed: 30890775.
 55. Linge A, Schötz U, Löck S, et al. DKTK-ROG. Comparison of detection methods for HPV status as a prognostic marker for loco-regional control after radiochemotherapy in patients with HNSCC. *Radiother Oncol*. 2018; 127(1): 27–35, doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.007, indexed in Pubmed: 29295747.
 56. Mena M, Taberna M, Tous S, et al. Double positivity for HPV-DNA/p16 is the biomarker with strongest diagnostic accuracy and prognostic value for human papillomavirus related oropharyngeal cancer patients. *Oral Oncol*. 2018; 78: 137–144, doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.010, indexed in Pubmed: 29496041.
 57. Albers AE, Qian Xu, Kaufmann AM, et al. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies po-

- tential new biologic subtype. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 16715, doi: 10.1038/s41598-017-16918-w, indexed in Pubmed: 29196639.
58. Coordes A, Lenz K, Qian Xu, et al. Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273(8): 2157–2169, doi: 10.1007/s00405-015-3728-0, indexed in Pubmed: 26227616.
 59. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006; 354(6): 567–578, doi: 10.1056/NEJMoa053422, indexed in Pubmed: 16467544.
 60. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019; 393(10166): 40–50, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X, indexed in Pubmed: 30449625.
 61. Li Y, Yang C, Gan Y, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023; 280(1): 11–22, doi: 10.1007/s00405-022-07572-8, indexed in Pubmed: 35986743.
 62. Ferris RL, Moskowitz J, Kunning S, et al. Phase I Trial of Cetuximab, Radiotherapy, and Ipilimumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(7): 1335–1344, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0426, indexed in Pubmed: 35091445.
 63. Posner MR, Haddad RI, Wirth L, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach. *Semin Oncol.* 2004; 31(6): 778–785, doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.007, indexed in Pubmed: 15599855.
 64. Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, et al. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. *Oral Oncol.* 2019; 95: 164–169, doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.015, indexed in Pubmed: 31345386.
 65. Lowy DR, Munger K. Prognostic implications of HPV in oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(1): 82–84, doi: 10.1056/NEJMe1003607, indexed in Pubmed: 20530315.
 66. Rainsbury J, Ahmed W, Williams H, et al. Prognostic biomarkers of survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2012; 35(7): 1048–1055, doi: 10.1002/hed.22950, indexed in Pubmed: 22997051.
 67. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29(32): 4294–4301, doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596, indexed in Pubmed: 21969503.
 68. Mehanna H, Franklin N, Compton N, et al. Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Data from 4 multinational randomized trials. *Head Neck.* 2016; 38 Suppl 1(Suppl 1): E1863–E1869, doi: 10.1002/hed.24336, indexed in Pubmed: 26749143.
 69. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013; 35(5): 747–755, doi: 10.1002/hed.22015, indexed in Pubmed: 22267298.
 70. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017; 141(4): 664–670, doi: 10.1002/ijc.30716, indexed in Pubmed: 28369882.
 71. Melchers LJ, Mastik MF, Samaniego Cameron B, et al. Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16-year cohort: more than meets the eye. *Br J Cancer.* 2015; 112(8): 1349–1357, doi: 10.1038/bjc.2015.99, indexed in Pubmed: 25867270.
 72. Schache AG, Powell NG, Cuschieri KS, et al. HPV-Related Oropharynx Cancer in the United Kingdom: An Evolution in the Understanding of Disease Etiology. *Cancer Res.* 2016; 76(22): 6598–6606, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0633, indexed in Pubmed: 27569214.
 73. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J.* 2015; 21(3): 138–146, doi: 10.1097/PPO.0000000000000115, indexed in Pubmed: 26049691.
 74. Carpén T, Sjöblom A, Lundberg M, et al. Presenting symptoms and clinical findings in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2018; 138(5): 513–518, doi: 10.1080/00016489.2017.1405279, indexed in Pubmed: 29161981.
 75. Josiassen MV, Charabi B, Lajer CB, et al. Correlation between HPV status at T and N sites of oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(12): 1260–1264, doi: 10.1080/00016489.2017.1356934, indexed in Pubmed: 28758552.
 76. Rampias T, Sasaki C, Psyrri A. Molecular mechanisms of HPV induced carcinogenesis in head and neck. *Oral Oncol.* 2014; 50(5): 356–363, doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.07.011, indexed in Pubmed: 23953776.
 77. Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head Neck Pathol.* 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S3–15, doi: 10.1007/s12105-012-0367-2, indexed in Pubmed: 22782219.
 78. Westra WH. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. *Head Neck Pathol.* 2012; 6 Suppl 1(Suppl 1): S48–S54, doi: 10.1007/s12105-012-0371-6, indexed in Pubmed: 22782223.
 79. Westra WH. The pathology of HPV-related head and neck cancer: implications for the diagnostic pathologist. *Semin Diagn Pathol.* 2015; 32(1): 42–53, doi: 10.1053/j.semmp.2015.02.023, indexed in Pubmed: 25804343.
 80. Chakravarthy A, Henderson S, Thirdborough SM, et al. Human Papillomavirus Drives Tumor Development Throughout the Head and Neck: Improved Prognosis Is Associated With an Immune Response Largely Restricted to the Oropharynx. *J Clin Oncol.* 2016; 34(34): 4132–4141, doi: 10.1200/JCO.2016.68.2955, indexed in Pubmed: 27863190.
 81. Crossley J, Nelson L, Chou J, et al. Distant metastases in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2022; 45(1): 275–282, doi: 10.1002/hed.27230, indexed in Pubmed: 36306202.
 82. Davis K, Lim C, Clump D, et al. Tumor volume as a predictor of survival in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2016; 38(Suppl 1): E1613–E1617, doi: 10.1002/hed.24287, indexed in Pubmed: 26681273.
 83. Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, et al. Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 141(5): 457–462, doi: 10.1001/jamaoto.2015.136, indexed in Pubmed: 25742025.
 84. Weller MA, Ward MC, Berriochoa C, et al. Predictors of distant metastasis in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2017; 39(5): 940–946, doi: 10.1002/hed.24711, indexed in Pubmed: 28188964.
 85. Craig SG, Anderson LA, Schache AG, et al. Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br J Cancer.* 2019; 120(8): 827–833, doi: 10.1038/s41416-019-0414-9, indexed in Pubmed: 30890775.
 86. Linge A, Schötz U, Löck S, et al. DTK-ROG. Comparison of detection methods for HPV status as a prognostic marker for loco-regional control after radiochemotherapy in patients with HNSCC. *Radiother Oncol.* 2018; 127(1): 27–35, doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.007, indexed in Pubmed: 29295747.
 87. Mena M, Taberna M, Tous S, et al. Double positivity for HPV-DNA/p16 is the biomarker with strongest diagnostic accuracy and prognostic value for human papillomavirus related oropharyngeal cancer patients. *Oral Oncol.* 2018; 78: 137–144, doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.010, indexed in Pubmed: 29496041.
 88. Albers AE, Qian Xu, Kaufmann AM, et al. Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 16715, doi: 10.1038/s41598-017-16918-w, indexed in Pubmed: 29196639.
 89. Coordes A, Lenz K, Qian Xu, et al. Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273(8): 2157–2169, doi: 10.1007/s00405-015-3728-0, indexed in Pubmed: 26227616.
 90. Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, et al. HNCIG-EPIC group. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol.* 2023; 24(3): 239–251, doi: 10.1016/S1470-2045(23)00013-X, indexed in Pubmed: 36796393.
 91. Sinha P, Thorstad WT, Nussenbaum B, et al. Distant metastasis in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: a critical analysis of patterns and outcomes. *Oral Oncol.* 2014; 50(1): 45–51, doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.10.007, indexed in Pubmed: 24211084.
 92. Vainshtein JM, Spector ME, Ibrahim M, et al. Matted nodes: High distant-metastasis risk and a potential indication for intensification of systemic therapy in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2016; 38 Suppl 1(Suppl 1): E805–E814, doi: 10.1002/hed.24105, indexed in Pubmed: 25914344.

93. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2016; 38 Suppl 1: E2151–E2158, doi: 10.1002/hed.24026, indexed in Pubmed: 25735803.
94. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009; 92(1): 4–14, doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014, indexed in Pubmed: 19446902.
95. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2019; 9: 86, doi: 10.3389/fonc.2019.00086, indexed in Pubmed: 30847300.
96. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(11): 1064–1072, doi: 10.1200/JCO.2017.74.9457, indexed in Pubmed: 29220295.
97. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol*. 2021; 156: 281–293, doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013.
98. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, et al. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2010; 21(11): 2272–2277, doi: 10.1093/annonc/mdq219, indexed in Pubmed: 20427350.
99. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10166): 51–60, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1, indexed in Pubmed: 30449623.
100. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39(1): 38–47, doi: 10.1200/JCO.20.02072, indexed in Pubmed: 33052757.
101. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10166): 51–60, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1, indexed in Pubmed: 30449623.
102. Chera B, Amdur R, Shen C, et al. Mature results of the LCCC1413 phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): 6022–6022, doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6022.
103. Chera BS, Amdur RJ, Green R, et al. Phase II Trial of De-Intensified Chemoradiotherapy for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37(29): 2661–2669, doi: 10.1200/JCO.19.01007, indexed in Pubmed: 31411949.
104. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 393(10166): 40–50, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X, indexed in Pubmed: 30449625.
105. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2018; 124(11): 2347–2354, doi: 10.1002/cncr.31338, indexed in Pubmed: 29579339.
106. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. TAX 324 Study Group. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(2): 153–159, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5, indexed in Pubmed: 21233014.
107. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(17): 1695–1704, doi: 10.1056/NEJMoa071028, indexed in Pubmed: 17960012.
108. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013; 31(23): 2854–2860, doi: 10.1200/JCO.2012.47.7802, indexed in Pubmed: 23835714.
109. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2735–2743, doi: 10.1200/JCO.2013.54.6309, indexed in Pubmed: 25049329.
110. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(3): 257–264, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1, indexed in Pubmed: 23414589.
111. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 216–225, doi: 10.1093/annonc/mdt461, indexed in Pubmed: 24256848.

Załącznik nr 1.

Dodatkowe tabele

Tabela I. Porównanie najważniejszych cech klinicznych chorych na raka HPV-zależnego i raka HPV-niezależnego

Cecha kliniczna	Rak HPV-zależny	Rak HPV-niezależny
średni wiek	<60 lat	>60 lat
pleć	mężczyźni > kobiety	mężczyźni > kobiety
czynniki ryzyka	zachowania seksualne	palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu
tendencje epidemiologiczne	wzrost zachorowań	spadek zachorowań
status ekonomiczny i poziom edukacji	wyższy	niższy
zaawansowanie kliniczne	niskie T, wysokie N	zróżnicowane
rokowanie	lepsze	gorsze

Tabela II. Najnowsza klasyfikacja WHO nowotworów ustnej części gardła

Podtyp morfologiczny	Nowotwór
rak płaskonabłonkowy	rak płaskonabłonkowy, HPV-zależny
	rak płaskonabłonkowy, HPV-niezależny
nowotwory gruczołów ślinowych	gruczołak wielopostaciowy
	rak gruczołowo-torbielowaty
	gruczołakorak polimorficzny
nowotwory układu chłonnego	chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów
	klasyczny chłoniak Hodgkina: <ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie guzkowe • postać mieszanokomórkowa <ul style="list-style-type: none"> • bogaty w limfocyty • postać uboga w limfocyty
	chłoniak Burkitta
	chłoniak grudkowy
	chłoniak z komórek płaszczka
	białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T
	mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych

Tabela III. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie cechy T w raku gardła środkowego – wg VII edycji klasyfikacji TNM, oraz w raku HPV-zależnym i HPV-niezależnym – wg VIII edycji klasyfikacji TNM

Cecha T	Rak HPV-zależny – VIII edycja	Rak HPV-niezależny – VII i VIII edycja
Tis	rak <i>in situ</i> – UICC nie wyróżnia – AJCC	rak <i>in situ</i>
T1	guz o największym wymiarze, nie większym niż 2 cm	guz o największym wymiarze, nie większym niż 2 cm
T2	guz o największym wymiarze, powyżej 2 cm, lecz nie większym niż 4 cm	guz o największym wymiarze, powyżej 2 cm, lecz nie większym niż 4 cm
T3	guz przekracza 4 cm w największym wymiarze lub nacieka językową powierzchnię nagłości	guz przekracza 4 cm w największym wymiarze lub nacieka językową powierzchnię nagłości
T4	guz nacieka krtań, głębokie mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde, żuchwę, mięsień skrzydłowy boczny, wyrostek skrzydłowy, boczną część nosogardła, podstawę czaszki lub tętnicę szyjną wewnętrzną	4a: guz nacieka krtań, głębokie mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę 4b: guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostek skrzydłowy, boczną część nosogardła, podstawę czaszki lub tętnicę szyjną wewnętrzną

Tabela IV. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie cechy N – wg VIII edycji klasyfikacji TNM w raku HPV-zależnym ustnej części gardła

	Rak HPV-zależny	
	Klasyfikacja kliniczna	Klasyfikacja patomorfologiczna
Nx	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzut/y w jednostronnych węzłach chłonnych, wszystkie ≤6 cm w największym wymiarze	przerzuty w 1–4 węzłach chłonnych
N2	przerzut/y obustronnie lub w kontrlateralnych węzłach chłonnych, wszystkie ≤6 cm w największym wymiarze	przerzuty w ≥5 węzłach chłonnych
N3	przerzut/y w węźle/węzłach chłonnych o największym wymiarze >6 cm	

Tabela V. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie cechy N w raku gardła środkowego – wg VII edycji klasyfikacji TNM, oraz w raku HPV-niezależnym – wg VIII edycji klasyfikacji TNM

	Rak HPV-zależny – VII edycja		Rak HPV-niezależny – VIII edycja	
	Klasyfikacja kliniczna i patomorfologiczna	Klasyfikacja kliniczna	Klasyfikacja kliniczna	Klasyfikacja patomorfologiczna
Nx	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione			
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych			
N1	przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze ≤3 cm	przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze ≤3 cm bez ENE	przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze ≤3 cm bez ENE	
N2a	przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze >3 cm i ≤6 cm	przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze 3 cm i ≤6 cm bez ENE	przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze ≤3 cm z ENE lub przerzut w jednym węźle chłonnym jednostronnym o największym wymiarze >3 cm i ≤6 cm bez ENE	
N2b	przerzuty w wielu węzłach chłonnych jednostronnych o największym wymiarze ≤6 cm	przerzuty w wielu węzłach chłonnych jednostronnych o największym wymiarze ≤6 cm bez ENE	przerzuty w wielu węzłach chłonnych jednostronnych o największym wymiarze ≤6 cm bez ENE	
N2c	przerzuty w węzłach chłonnych obustronnych lub przeciwległych o największym wymiarze ≤6 cm	przerzuty w węzłach chłonnych obustronnych lub przeciwległych o największym wymiarze ≤6 cm bez ENE	przerzuty w węzłach chłonnych obustronnych lub przeciwległych o największym wymiarze ≤6 cm bez ENE	
N3	przerzuty w węzłach chłonnych o największym wymiarze >6 cm	3a: przerzuty węzłach chłonnych o największym wymiarze >6 cm bez ENE	3a: przerzut w węźle chłonnym o największym wymiarze >6 cm bez ENE	
		3b: przerzut lub przerzuty w węzłach chłonnych z ENE	3b: przerzut w węźle chłonnym o największym wymiarze >3 cm z ENE lub przerzuty w wielu węzłach jednostronnych lub dowolny przeciwległy lub obustronne z ENE	

ENE (*extranodal extension*) – przekraczanie torebki węzła chłonnego

Tabela VI. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie oceny grup rokowniczych u chorych na raka gardła środkowego – wg VII i VIII edycji klasyfikacji TNM

Grupa	Rak HPV-niezależny – VII i VIII edycja			Rak HPV-zależny – VIII edycja			Rak HPV-zależny – VIII edycja		
	Klasyfikacja kliniczna i patomorfologiczna			Klasyfikacja kliniczna			Klasyfikacja patomorfologiczna		
0	Tis	N0	M0	Tis (UICC)	N0	M0	Tis (UICC)	N0	M0
I	T1	N0	M0	T1, T2	N0, N1	M0	T1, T2	N0, N1	M0
II	T2	N0	M0	T1, T2, T3	N2 N0, N1, N2	M0 M0	T1, T2, T3	N2 N0, N1	M0 M0
III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0	T1, T2, T3, T4	N3 każde N	M0 M0	T3, T4	N2	M0
IV	IVa T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0	każde T	każde N	M1	każde T	każde N	M1
	IVb T4b każde T	każde N N3	M0						
	IVc każde T	każde N	M1						

Tabela VII. Zestawienie badań klinicznych dotyczących deeskalacji leczenia u chorych na raka ustnej części gardła HPV-zależnego

Badanie kliniczne	Faza	Liczba chorych	Zastosowana terapia
RTOG 1016 (NCT01302834)	III	987	wysoka dawka cisplatyny z IMRT vs. cetuksymab
De-escalate (NCT01874171)	III	334	wysoka dawka cisplatyny z RT vs. cetuksymab
TROG 12.01 (NCT01855451)	III	200	cisplatyna raz w tygodniu z RT vs. cetuksymab
NRG-HN002 (NCT02254278)	III	295	IMRT z cisplatyną vs. IMRT
LCCC 1120 (NCT01530997)	III	43	IMRT z cisplatyną
The Quarterback Trial (NCT01706939)	III	24	IMRT z karboplatyną raz w tygodniu vs. RT z karboplatyną
NCT02281955	III	60	IMRT z karboplatyną, cetuksymabem paklitakselem lub raz w tygodniu z karboplatyną
NCT02908477	III	214	IMRT i docetaksel vs. RT z cisplatyną raz w tygodniu
ADEPT (NCT01687413)	III	41	chirurgia z IMRT i docetaksel raz w tygodniu
MC1273 (NCT01932697)	II	81	chirurgia z IMRT i docetaksel raz w tygodniu
ECOG-E3311 (NCT01898494)	II	377	TORS vs. TORS z IMRT lub IMRT z cisplatyną
PATHOS (NCT02215265)	II/III	242	TORS vs. TORS z RT lub RT z cisplatyną

IMRT – radioterapia z modulacją intensywności dawki napromieniania; RT – radioterapia; TORS – przezustna chirurgia robotowa

Załącznik nr 2.

Spis tabel

Tabele – tekst główny

Tabela I. Charakterystyka otrzymanej reakcji barwnej, lokalizacja oraz odsetek wybarwionych komórek	17
Tabela II. Charakterystyka histokliniczna badanej grupy	23
Tabela III. Charakterystyka histokliniczna badanej grupy w zależności od statusu HPV.....	25
Tabela IV. Porównanie zaawansowania regionalnego w grupie chorych na raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego.....	25
Tabela V. Porównanie cechy N (N0–N1 vs. N2–N3) ze stopniem zaawansowania G1–G2 vs. G3 (rak HPV-niezależny)	25
Tabela VI. Porównanie cechy N (N0–N1 vs. N2–N3) ze stopniem zaawansowania G1–G2 vs. G3 (rak HPV-zależny).....	26
Tabela VII. Porównanie rozkładu zaawansowania klinicznego w stopniu IV (<i>clinical stage</i> – CS) vs. inne – w grupie HPV+/-.....	26
Tabela VIII. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w badanej grupie 220 chorych	26
Tabela IX. Całkowity czas przeżycia oszacowany za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera	26
Tabela X. Niezależne czynniki prognostyczne wpływające na odsetek przeżyć całkowitych.....	31
Tabela XI. Czas przeżycia wolny od progresji oszacowany za pomocą standardowej metody Kaplana-Meiera	32
Tabela XII. Niezależne czynniki prognostyczne wpływające na odsetek przeżyć wolnych od progresji.....	35
Tabela XIII. Wielowymiarowe współczynniki ryzyka dla progresji lokoregionalnej z konkurującymi zgonami lub progresją odległą.....	36
Tabela XIV. Wielowymiarowe współczynniki podryzika dla przerzutów odległych z konkurencyjnymi zgonami lub progresją lokoregionalną.....	37
Tabela XV. Wynik wieloczynnikowego testu regresji logistycznej.....	41
Tabela XVI. Niezależne czynniki prognostyczne związane ze śmiertelnością w obserwacji 24-miesięcznej, wyniki regresji logistycznej	43
Tabela XVII. Czynniki niezależnie wpływające na progresję lokoregionalną w obserwacji 24-miesięcznej, wyniki regresji logistycznej.....	43
Tabela XVIII. Czynniki niezależnie wpływające na ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w obserwacji 24-miesięcznej, wyniki regresji logistycznej.....	44
Tabela XIX. Przeżycia całkowite w grupie chorych na raki HPV-zależne	45
Tabela XX. Przeżycia całkowite w grupie chorych na raki HPV-niezależne	45
Tabela XXI. Czas wolny do progresji w grupie chorych na raki HPV-zależne.....	46
Tabela XXII. Czas wolny do progresji w grupie chorych na raki HPV-niezależne.....	46
Tabela XXIII. Częstość występowania progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych u chorych na raki HPV-niezależne (mediana DMFS 35,7 miesiąca [21,0–100,26])	50
Tabela XXIV. Częstość występowania progresji lokoregionalnej i przerzutów odległych u chorych na raki HPV-zależne (mediana DMFS 35,7 miesiące [21,0–100,26]).....	50
Tabela XXV. Charakterystyka chorych otrzymujących cisplatynę w jednoczesnej radiochemioterapii (n = 159)	54
Tabela XXVI. Czynniki niezależnie związane z całkowitym przeżyciem u pacjentów otrzymujących radiochemioterapię opartą na cisplatynie.....	56
Tabela XXVII. Wielowymiarowe współczynniki ryzyka dla każdej progresji z konkurencyjnymi zgonami pacjentów otrzymujących radiochemioterapię opartą na cisplatynie.....	57
Tabela XXVIII. Stopnie zaawansowania klinicznego u chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię.....	58
Tabela XXIX. Wielowymiarowe współczynniki podryzika dla progresji lokoregionalnej z konkurencyjnymi zgonami i progresją odległą, z uwzględnieniem terapii indukcyjnej.....	62
Tabela XXX. Szacowany wpływ terapii indukcyjnej na ryzyko wystąpienia progresji lokoregionalnej w zależności od zaawansowania choroby w węzłach chłonnych – cN, na podstawie modelu w tabeli XIX.....	62

Tabele – załącznik nr 1.

Tabela I. Porównanie najważniejszych cech klinicznych chorych na raka HPV-zależnego i raka HPV-niezależnego	75
Tabela II. Najnowsza klasyfikacja WHO nowotworów ustnej części gardła.....	75
Tabela III. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie cechy T w raku gardła środkowego – wg VII edycji klasyfikacji TNM, oraz w raku HPV-zależnym i HPV-niezależnym – wg VIII edycji klasyfikacji TNM.....	76
Tabela IV. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie cechy N – wg VIII edycji klasyfikacji TNM w raku HPV-zależnym ustnej części gardła.....	76
Tabela V. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie cechy N w raku gardła środkowego – wg VII edycji klasyfikacji TNM, oraz w raku HPV-niezależnym – wg VIII edycji klasyfikacji TNM.....	76
Tabela VI. Kliniczne i patomorfologiczne kategorie oceny grup rokowniczych u chorych na raka gardła środkowego – wg VII i VIII edycji klasyfikacji TNM.....	77
Tabela VII. Zestawienie badań klinicznych dotyczących deeskalacji leczenia u chorych na raka ustnej części gardła HPV-zależnego.....	77

Załącznik nr 3.

Spis rycin

Rycina 1. Schemat budowy anatomicznej ustnej części gardła. Obraz mikroskopowy migdałka podniebiennego. Obraz mikroskopowy raka płaskonabłonkowego nierogowacjącego i raka płaskonabłonkowego rogowacjącego	12
Rycina 2. Schemat budowy wirusa HPV oraz przebieg zakażenia i transformacji nowotworowej wywołanej infekcją.....	13
Rycina 3. Stopień sprawności według skali WHO w analizowanej grupie chorych.....	20
Rycina 4. Stopień sprawności według skali WHO – grupy wiekowe pacjentów.....	21
Rycina 5. Stopień sprawności według skali WHO – płeć pacjentów	21
Rycina 6. Liczba chorób współistniejących w różnych przedziałach wiekowych.....	22
Rycina 7. Liczba chorób współistniejących wśród badanych kobiet i mężczyzn.....	22
Rycina 8. Poziom hemoglobiny (A) i albumin (B) na początku leczenia, ogólnie oraz według płci i stopnia sprawności WHO.....	24
Rycina 9. Przeżycia całkowite w zależności od statusu HPV.....	28
Rycina 10. Przeżycia całkowite w zależności od stopnia sprawności fizycznej według skali WHO.....	28
Rycina 11. Przeżycia całkowite według liczby chorób współistniejących u badanych pacjentów	28
Rycina 12. Przeżycia całkowite według pierwotnej lokalizacji guza	29
Rycina 13. Przeżycia całkowite według stopnia zróżnicowania komórkowego nowotworu	29
Rycina 14. Przeżycia całkowite zależne od zaawansowania miejscowego (cecha T)	29
Rycina 15. Przeżycia całkowite zależne od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu	30
Rycina 16. Przeżycia całkowite w zależności od stopnia regresji guza w badaniu po 3 miesiącach od zakończenia leczenia	30
Rycina 17. Przeżycia wolne od progresji w zależności od statusu HPV	33
Rycina 18. Przeżycia wolne od progresji w zależności od stopnia sprawności WHO	33
Rycina 19. Przeżycia wolne od progresji w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu	34
Rycina 20. Przeżycia wolne od progresji w zależności od zróżnicowania komórkowego.....	34
Rycina 21. Przeżycia wolne od progresji w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	34
Rycina 22. Przeżycia wolne od progresji w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.....	35
Rycina 23. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według statusu HPV	38
Rycina 24. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według lokalizacji nowotworu.....	39
Rycina 25. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń, według stopnia sprawności WHO.....	39
Rycina 26. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń, według stanu zaawansowania T.....	40
Rycina 27. Funkcja skumulowanej zapadalności dla każdego z konkurujących zdarzeń, według stanu regresji po 3 miesiącach od leczenia.....	40
Rycina 28. Krzywe przeżycia wolnego od progresji w grupie p16+, HPV+, w grupie HPV + p16-, w grupie HPV-, p16-	41
Rycina 29. Krzywe przeżycia całkowitego w grupie p16+, HPV+, w grupie HPV+, p16-, w grupie HPV-, p16-.....	41
Rycina 30. Porównanie OS i PSF oraz ryzyka wystąpienia raka w zależności od statusu HPV.....	47
Rycina 31. Wpływ pierwotnej lokalizacji guza na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych	47
Rycina 32. Wpływ stopnia zaawansowania guza na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych	48
Rycina 33. Wpływ zaawansowania klinicznego nowotworu na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych.....	48
Rycina 34. Wpływ stanu sprawności WHO na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych.....	49
Rycina 35. Wpływ wyników kontroli po 3 miesiącach od zakończenia leczenia na OS i PFS w rakach HPV-zależnych i HPV-niezależnych.....	50
Rycina 36. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń w zależności od cechy N u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi.....	51
Rycina 37. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurujących zdarzeń w zależności od cechy N u pacjentów z rakami HPV-zależnymi	52
Rycina 38. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według lokalizacji guza u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi.....	52
Rycina 39. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według lokalizacji guza u pacjentów z rakami HPV-zależnymi	53
Rycina 40. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według stopnia sprawności WHO u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi	53
Rycina 41. Funkcja skumulowanej częstości występowania dla każdego z konkurencyjnych zdarzeń, według stopnia sprawności WHO u pacjentów z rakami HPV-zależnymi	54
Rycina 42. Przeżycia całkowite i wolne od progresji w zależności od skumulowanej dawki cisplatyny dla całej analizowanej grupy	56

Rycina 43. Przeżycia całkowite i wolne od progresji w zależności od skumulowanej dawki cisplatyny u pacjentów z rakami HPV-zależnymi	57
Rycina 44. Przeżycia całkowite i wolne od progresji w zależności od skumulowanej dawki cisplatyny u pacjentów z rakami HPV-niezależnymi	58
Rycina 45. Porównanie przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, i którzy jej nie otrzymywali.....	59
Rycina 46. Porównanie przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, i którzy jej nie otrzymywali – w grupie raków HPV-zależnych.....	59
Rycina 47. Porównanie przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną, i którzy jej nie otrzymywali – w grupie raków HPV-niezależnych.....	60
Rycina 48. Porównanie odsetka przeżyć całkowitych u chorych otrzymujących chemioterapię indukcyjną w zależności od zaawansowania klinicznego T i N	61
Rycina 49. Porównanie odsetka przeżyć wolnych od progresji u chorych otrzymujących chemioterapię indukcyjną w zależności od zaawansowania klinicznego T i N	61