

W suplemencie do *Biuletynu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory: Czynniki predykcyjne i prognostyczne w rakach ustnej części gardła – ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego*, autorstwa Doroty Kiprian (Tom 8, Supl. II (2023)):

na str. 9	
podano	winno być
Między rokiem 1999 a 2015 zaobserwowano u mężczyzn prawie dwukrotny wzrost zachorowań na nowotwory migdałka podniebiennego (największy wzrost w 2007 roku)	U mężczyzn zaobserwowano dwukrotny wzrost zachorowań na nowotwory ustnej części gardła – w ostatnim dwudziestolecu,
na str. 10	
podano	winno być
...wyczerpujących badań obejmujących polską populację dotyczących epidemiologii infekcji HPV i jego udziału w rozwoju raka ustnej części gardła	...badań, które dotyczą populacji polskiej pod kątem infekcji HPV i jego udziału w rozwoju raka ustnej części gardła
Częstość występowania raków HPV-zależnych wśród nowotworów ustnej części gardła różni się w zależności od rejonu geograficznego. W Stanach Zjednoczonych wynosi około 70%, 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 kształtuje się na poziomie około 50% [14–17].	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].
na str. 11	
podano	winno być
W piśmiennictwie opisano warianty morfologiczne raka płaskonabłonkowego, które są charakterystyczne dla raka wywołanego infekcją HPV. Są to: rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous cell carcinoma</i> – NKSCC) oraz rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący z dojrzwaniem (<i>non-keratinizing squamous cell carcinoma with maturation</i> – NKSCCM) [19–21]. W raku HPV-zależnym częstość występowania tych dwóch wariantów morfologicznych waha się od 70% do 85% przypadków. U pozostałych 15–30% pacjentów rozpoznawane są inne podtypy raka płaskonabłonkowego. Do stosunkowo często wykrywanych wariantów morfologicznych raka płaskonabłonkowego HPV-zależnego zalicza się:	Opisane w piśmiennictwie warianty morfologiczne raka płaskonabłonkowego, charakterystyczne dla infekcji HPV to: rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous cell carcinoma</i> – NKSCC), rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący z dojrzwaniem (<i>non-keratinizing squamous cell carcinoma with maturation</i> – 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 (<i>lymphoepithelial carcinoma</i> – LEC), raka płaskonabłonkowego podstawnokomórkowego bazaloidnego (<i>basaloid squamous cell carcinoma</i> – BSCC), oraz raka płaskonabłonkowego brodawkowatego (<i>papillary squamous cell carcinoma</i> – PSCC) [25–27].
<ul style="list-style-type: none"> • raka limfatyczno-nabłonkowego (<i>lymphoepithelial carcinoma</i> – LEC), • raka płaskonabłonkowego podstawnokomórkowego bazaloidnego (<i>basaloid squamous cell carcinoma</i> – BSCC), oraz • raka płaskonabłonkowego brodawkowatego (<i>papillary squamous cell carcinoma</i> – PSCC). <p>Częstość występowania każdego z tych podtypów morfologicznych wynosi 3-4% [22–24]. Do rzadszych wariantów morfologicznych raka związanego z HPV (około 1% przypadków) należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (<i>adenosquamous carcinoma</i> – ASC), 	

- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy urzęsiony związany z HPV (*ciliated HPV-related carcinoma*),
- rak płaskonabłonkowy, wariant sarkomatyczny (*sarcomatoid squamous cell carcinoma – SSCC*) [25–27].

Podtyp HPV16 (o wysokim ryzyku onkogennym) jest wykrywany odpowiednio w 1,6% i 0,3% przypadków. Przy czym u większości osób dochodzi do samoistnego wyleczenia infekcji i eliminacji wirusa z organizmu. U części chorych zakażenie przechodzi w stadium infekcji przetrwałej, w wyniku której może rozwinąć się rak, zazwyczaj w czasie ponad 10 lat od zakażenia. U osób, u których rozpoznano raka ustnej części gardła niezwiązanego z infekcją HPV, do najważniejszych czynników ryzyka – podobnie jak w raku płaskonabłonkowym innych rejonów głowy i szyi – zalicza się palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu.

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-zależny ustnej części gardła częściej rozwija się w lokalizacjach o bogatym utkaniu chłonnym, czyli w obrębie migdałków podniebiennych i w nasadzie języka. Z kolei w obszarach bez utkania chłonnego (podniebienie miękkie i tylna ściana gardła) dominuje rak HPV-niezależny. Różnice te wynikają z odmiennej budowy nabłonek, z których rozwija się rak HPV-zależny i rak HPV-niezależny.

usunięty tekst

Od przodu gardło środkowe graniczy z jamą ustną. Linia podziału przebiega wzdłuż brodawek 1/3 tylnej języka i dzieli go na część ruchomą, która należy do jamy ustnej oraz na nasadę języka wraz z obecnym w niej migdałkiem językowym. Od góry, wzdłuż górnej powierzchni podniebienia miękkiego, ustna część gardła graniczy z nosową jego częścią. Kość gnykowa oddziela gardło środkowe od dolnego.

usunięty tekst

Nabłonek, wnikając w głąb, tworzy od 8 do 20 szczelinowatych zagłębień, tzw. krypt pierwotnych, od których odchodzą coraz mniejsze krypty, aż do przewodów sześciorzędowych, czyli krypt migdałkowych wtórnych. W miarę wnikania w głąb narządu, nabłonek zatracą architekturę wielowarstwową, pozostają jedynie luźno ułożone komórki typu podstawnego (bazaloidalne). Błona podstawna krypt migdałków jest nieciągła, zawiera liczne pory, przez które migrują limfocyty.

usunięty tekst

Nabłonek krypt sprawia wrażenie „podziurawionego” (siateczkowego), o nieostrej dolnej granicy z obecnością bogatego komponentu limfatycznego i nosi nazwę tkanki limfatyczno-nabłonkowej (limfoepitelialnej).

Nabłonek ma postać siateczkową z bogatym utkaniem limfatycznym.

na str. 12

podano

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)

winno być

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

Poza tym transkrypty E6/E7 mRNA powstające ze zintegrowanego, linearnego DNA wirusa, są trwalsze od tych, które zostały zreplikowane na kolistym DNA formy episomalnej HPV. Białko E6 – zarówno wirus HPV o niskim ryzyku onkogenym LR-HPV (*low risk HPV*) jak i o wysokim ryzyku onkogenym HR-HPV (*high risk HPV*) – wiąże się z proteiną p53 i hamuje jej funkcje, w tym proces apoptozy. Z tą różnicą, że E6 LR-HPV nie prowadzi do degradacji p53 [35]. Onkoproteina E7 HR-HPV powoduje natomiast degradację białek z rodziny Rb (fosfoprotein) i uwalnia czynnik transkrypcyjny E2F oraz przyczynia się do ekspresji genu *CDKN2A*, który koduje białka p14 i p16.

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].

Onkoproteina E7 LR-HPV wiąże się z Rb, ale nie prowadzi do jego degradacji. Tym samym nie wywołuje transformacji nowotworowej [36]. W konsekwencji białka E6 i E7 HR-HPV „unieśmiercają” komórki nabłonka, w których dochodzi do kumulacji mutacji (np. *PIK3CA*, *TRAF3*) oraz innych zmian w genomie, prowadzących do niestabilności genetycznej i do rozwoju raka naciekającego [37].

usunięty tekst

Na rycinie 2 przedstawiono proces transformacji nowotworowej w wyniku infekcji HR-HPV.

W swojej pracy doktorskiej *Ocena udziału wirusa brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogenym w rozwoju raka gardła środkowego* M. Durzyńska przedstawiła mechanizm transformacji nowotworowej związanej z infekcją wirusem HPV (ryc. 2).

na str. 13

podano

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

winno być

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

Ocena E6/E7 mRNA metodą RT-PCR, jest „złotym standardem”, gdyż potwierdza aktywną transkrypcyjnie formę zakażenia. Jednak z uwagi na ograniczenia techniczne nie może być wykorzystana w rutynowej diagnostyce...

usunięty tekst

...NCCN) zmieniło rekomendacje dotyczące oceny HPV w raku ustnej części gardła za pomocą IHC p16 ze statusu zalecanego na wymagany [4]. Z kolei brytyjskie, wielodyscyplinarne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na raka gardła środkowego, które opublikowano w 2016 roku, i które są zgodne z rekomendacjami The Royal College of Pathologists, zalecają, aby ocena IHC p16 służyła do badań przesiewowych.

...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.

W przypadkach IHC p16 dodatnich (stwierdzenie silnej, jądrowo-cytoplazmatycznej reakcji w powyżej 70% komórek raka) powinno się oznaczyć DNA HPV z wykorzystaniem techniki hybrydyzacji *in-situ* (ISH), jeśli ta metoda jest dostępna.

usunięty tekst

na str. 14

podano

Są jednak różnice geograficzne dotyczące wielkości tej przewagi. Stosunek mężczyzn do kobiet (M/K) chorujących na raka HPV-zależnego wynosi średnio powyżej 3:1 i zazwyczaj jest wyższy od stosunku M/K chorujących na raka HPV-niezależnego...

winno być

usunięty tekst

na str. 18

podano

Badanie histopatologiczne – ocena statusu HPV

Metodyka przygotowania materiału

winno być

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.

Wersja *online* suplementu: https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/issue/view/6204 jest poprawna.