

**Beata Petkowicz¹, Joanna Korniecka-Hopkała¹, Marcin Hopkała²,
Maja Weremko-Fałdyga¹, Przemysław Krzaczek¹, Marlena Pedowska¹,
Karolina Thum-Tyzo¹, Wiesław Gołąbek³**

¹ Samodzielna Pracownia Medycyny Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Katedra Zdrowia, Wydział Nauk o Zdrowiu i Nauk Społecznych, Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i stany przedrakowe - przegląd piśmiennictwa

Streszczenie: Wprowadzenie: Rak płaskonabłonkowy stanowi ponad 90% nowotworów złośliwych jamy ustnej, jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym. Nowotworom jamy ustnej często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, utrudniające podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), mogą także upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki klinicznej raka płaskonabłonkowego ze szczególnym uwzględnieniem stanów przednowotworowych oraz czynników ryzyka. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej jest nowotworem złośliwym występującym w obrębie twarzo-czaszki. Zazwyczaj występuje w wardze dolnej, ale może także występować w tylnej ścianie gardła, śliniankach, migdałkach, gardle i nosie. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, częściej po 40 roku życia. Skłonność do raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC) ma związek przede wszystkim z czynnikiem ryzyka takim jak alkohol, tytoń, a także predyspozycje genetyczne. Inne czynniki to zaburzona zdolność metabolizowania karcynogenów i naprawy DNA.

Podsumowanie: Wykrywanie patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej wciąż sprawia lekarzom duże trudności, pomimo coraz doskonalszych metod diagnostycznych. Wczesne wykrycie zmian przednowotworowych i nowotworowych na błonie śluzowej jamy ustnej umożliwia ich bardziej skuteczne i mniej okaleczające leczenie.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, liszaj płaski, leukoplakia, erytroplakia

Wprowadzenie

Rak płaskonabłonkowy stanowi ponad 90% nowotworów złośliwych jamy ustnej, jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym. Rocznie na świecie rejestruje się 274 000 nowych zachorowań i 127 400 zgonów z powodu raka jamy ustnej (Kułakowski, 2004). Nowotworom jamy ustnej często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, utrudniające podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), mogą także upośledzać wzrok, słuch,

węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne (Kawecki, 2004).

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki klinicznej raka płaskonabłonkowego ze szczególnym uwzględnieniem stanów przednowotworowych oraz czynników ryzyka.

Charakterystyka kliniczna

Rak płaskonabłonkowy (ryc. 1) jamy ustnej jest nowotworem złośliwym występującym w obrębie twarzo-czaszki. Zazwyczaj występuje w wardze dolnej, ale może także występować w tylnej ścianie gardła, śliniankach, migdałkach, gardle i nosie (Garewol, 1993). Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, częściej po 40 roku życia. Rak jamy ustnej cechuje się dużą dynamiką rozwoju i złośliwością, daje bardzo wczesne przeżuty do węzłów chłonnych szyi - najczęściej są to przeżuty obustronne (Hong, 2003). Zmiany pojawiające się na błonie śluzowej jamy ustnej są bardzo mało charakterystyczne i niebolesne w początkowym stadium, co wpływa na opóźnioną diagnostykę (Fisher, 1994). Głównym objawem poprzedzającym stan rakowy jest dysplazja nabłonka, czyli zaburzenie dojrzewania i proliferacji komórek. Dysplazje różnią się między sobą stopniem zaawansowania - im cięższy, tym większe ryzyko zezłośliwienia. Rak płaskonabłonkowy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych twarzo-czaszki. Występuje najczęściej u osób starszych, a także u osób zarażonych wirusem brodawczaka ludzkiego HPV 16 lub 18 uprawiające seks oralny, które miały powyżej 6 partnerów w ciągu życia. Największym ryzykiem zezłośliwienia charakteryzuje się erytroplakia (40 – 50%), o średnim ryzyku metaplastji nowotworowej (10–20%) zalicza się: leukoplakię, wybrane choroby warg i owrzodzenia. Ryzyko powstania zmiany złośliwej na podłożu stanów takich, jak: nowotwory łagodne, postać nadżerkowa liszaja płaskiego, zmiany bliznowate i zanikowe, melanoza ograniczona jest najmniejsze (1–5%), (Babiuch, Chomyszyn-Gajewska, 2011). Do zmian, które prowadzą do raka płaskonabłonkowego zwane są stanami przednowotworowymi, należą:

Zapalenie kątów ust

Zapalenie kąta ust potocznie zwane jest zajadem i występuje bardzo często wśród wszystkich schorzeń skóry. Dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłych, u dzieci rozwija się na podłożu infekcji bakteryjnej, a u dorosłych na tle etio-

logii grzybiczej. Zapaleniu kąta ust sprzyjają stany organizmu ze zmniejszoną odpornością wrodzoną i nabytą, AIDS, niedobór witamin z grupy B - głównie witaminy B₁₂ oraz niedoborów żelaza. Zaburzenia metaboliczne również mogą wpływać na postawanie zajadów (Garewol, 1993). U chorych na cukrzycę bardzo często dochodzi do zapalenia kąta ust, a także u osób noszących źle dopasowane uzupełnienia protetyczne. Objawy zapalenia kąta ust są bardzo charakterystyczne, a do ich rozpoznania wystarczy badanie fizykalne. Okolice kąta ust będą zaczerwienione, podatne na uszkodzenia, co doprowadza do trudno gojących się ran i pęknięć. Podczas jedzenia odczuwany jest ból. Leczenie - to dostarczanie odpowiedniej ilości witaminy z grupy B, żelaza oraz preparatów przeciwgrzybiczych. Przy zapaleniu kątów ust nie stwierdza się objawów ogólnych, takich jak: podwyższonej temperatury lub osłabienia, rozbicia, dreszczy. Choroba utrzymuje się zazwyczaj kilka dni i ustępuje. Objawy zapalenia kątów ust to (Tomas, 2000, Hong, 2003):

- pęknięcie w skutek większej wrażliwości zajętej okolicy, są one powierzchowne i nie pozostawiają blizny po wygojeniu,
- podwyższenie wrażliwości – czynnikiem jest skłonność do mikrourazów podczas np. otwierania ust,
- zaczerwienienie – to lokalny odczyn zapalny w odpowiedzi na infekcje grzybiczą zajmującą granicę skóry i błony śluzowej jamy ustnej,
- ból pojawia się podczas drażnienia np. pokarmem słonym lub kwaśnym
- anemia – towarzyszy ona niedoborom Fe i wit. B,
- biały nalot przy obecności infekcji grzybiczej pojawia się w zmianach długotrwałych u osób ze znacznie obniżoną odpornością, chorych na cukrzycę,

Przyczyny zapalenia kątów ust:

- niedobór Fe (zaburzenie wchłaniania żelaza z układu pokarmowego),
- niedobór witamin z grupy B (anoreksja, bulimia, alkoholizm, narkomania),
- źle dopasowanie uzupełnienia protetyczne,
- nadmierne wydzielanie śliny (świnka),
- cukrzyca – predysponujące do zakażenia grzybiczego,
- upośledzenie czynności układu immunologicznego (wrodzone – zespół Di George'a czyli niedobór immunoglobuliny A; nabyte – AIDS, przyjmowanie glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych),
- antybiotykoterapia,
- alergie na nikiel,
- brak higieny,
- terapia izotretynoina.

Włóknienie podśluzówkowe

Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej (ang. *oral submucous fibrosis*, OSMF) jest przewlekłą, postępującą chorobą, w której dochodzi do zmiany elastyczności błony podśluzowej jamy ustnej. Charakteryzuje się uczuciem palenia i bólem w jamie ustnej, utratą smaku, obecnością białych pasm włóknistych oraz sztywnością błony śluzowej jamy ustnej i gardła (prowadząc do szczękocisku i narastającej trudności w otwieraniu ust). Istnieje zwiększone ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego (3-19%), (Kielan, 2014).

Leukoplakia

Leukoplakia (ryc. 2) - jest to rozrost nabłonka wielowarstwowego płaskiego oraz zgrubienie jego warstwy kolczystej. Makroskopowo są to białe zgrubienia na błonie śluzowej, czerwieni wargowej, policzka lub podniebienia, rzadziej występują na błonie śluzowej gardła, krtani, czy dnie jamy ustnej. Zgrubienia te mogą być szorstkie lub gładkie, dobrze odgraniczone. Zmiany te mogą być pojedyncze lub złane, częściej występują u mężczyzn palących tytoń, a około 5% z nich przekształca się w raka płaskonabłonkowego. Wyróżnić możemy leukoplakię włóchatą i brodawkowatą. Pierwsza nie przekształca się w raka płaskonabłonkowego, zaś leukoplakia brodawkowata tak (Culver, 1994). Leukoplakii towarzyszą często: pieczenie, szczypanie w miejscach wykwitu, szczególnie podczas spożywania ostrych pokarmów, czy palenia tytoniu. Leczenie leukoplakii polega na eliminacji czynników drażniących (zakazie palenia tytoniu, picia alkoholu), leczeniu chirurgicznym lub leczeniu fotodynamicznym. Po wyleczeniu konieczne jest dalsza obserwacja błony śluzowej oraz wizyty kontrolne. Stosuje się też leki przeciwnowotworowe lub retinoidy (miejscowo Bleomycyna i Podofilina), (Golusińska, 2013).

Zmiany kiłowe i grzybicze

W jamie ustnej objawy kiły zaobserwować możemy na błonie śluzowej policzków i na języku. Najczęściej objaw pierwotny umiejscawia się w okolicy górnych siekaczy i jest w kształcie rogalika. Zajmuje zwykle powierzchnię jednego lub dwóch zębów. Dno nadżerki jest gładkie bez cech stwardnienia. Na bezzębnym wyrostku zębodołowym nadżerka umiejscawia się zazwyczaj na wyrostkach zębodołowych. Na języku objaw pierwotny umiejscawia się zazwyczaj na jego 1/3 przedniej części, najczęściej na końcu języka i ma również postać owrzodzenia lub nadżerki. Objawami kiły wtórnej w jamie ustnej są osutki: pierwotna i nawrotowa, wykwity plamiste, wykwity grudkowe, grudki. Do częstych objawów zaliczyć możemy również kiłowe zapalenie gardła. Kiła późna daje w jamie ustnej

zamiany przerostowe, bliznowaciejące oraz kilaki - obecnie bardzo rzadko występujące (Kawecki, 2013, Kielan 2014).

Zmiany grzybicze

Grzybice jamy ustnej wywołane są przez drożdżaki *Candidia albicans* i mogą powstawać podczas spadku odporności organizmu człowieka. Objawami są: owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, białawy nalot na języku i podniebieniu, ból czy pieczenie w obrębie zmienionej chorobowo błony śluzowej, nadżerki i pęknięcia w kącikach ust, zapalenie języka, rumień (Golusińska, 2013). Grzybica dotyczy najczęściej dzieci, osób w podeszłym wieku, osób noszących protezy zębowe, palaczy tytoniu, osób po przeszczepach (nabytym zespołem niedoboru odporności), pacjentów z chorobami nowotworowymi, AIDS. Do zmian grzybiczych przyczynia się niedostateczna higiena jamy ustnej, zmniejszona ilość wydzielania śliny, spożywania dużej ilości węglowodanów, przyjmowania sterydów, antybiotyków, hormonów, niedobór żelaza, radio i chemioterapia, niedobory kwasu foliowego, czy zaburzenia hormonalne. Leczenie zmian grzybiczych może być miejscowe lub ogólne lekami przeciwgrzybiczymi (Kawecki, 2013, Kielan, 2014).

Erytroplakia

Zmiany te występujące w jamie ustnej są koloru czerwonego wyraźnie odgraniczone, dysplastyczne. Erytroplakia występuje rzadziej niż leukoplakia, częściej u mężczyzn, a czynniki predysponujące nie są znane. Erytroplakia to zmiany w jamie ustnej, które charakteryzuje najcięższa dysplazja i najczęściej przekształca się w raka jamy ustnej (15 razy częściej niż leukoplakia) (Jarosławska- Zych, Kupisz, 2006).

Liszaj płaski

Liszaj płaski jamy ustnej jest chorobą zapalną dotyczącą nabłonka wielowarstwowego płaskiego błon śluzowych, występującą w populacji z częstością około 0,5-2%. Permanentny nacieki zapalny nie pozostaje bez wpływu na struktury podnabłonkowe, w tym naczynia krwionośne. Zmiany strukturalno-morfologiczne wybranego fragmentu liszaja można poddać badaniu epiluminescyjnemu, które jest nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym dającym obraz typu i rozmieszczenia naczyń kapilarnych (Kłosek, Kurnatowska, 2011).

Zespół Plummera-Vinsona

Zespół Plummera-Vinsona (dysfagia syderopeniczna, zespół Patersona-Browna-Kelly'ego, ang. *Plummer-Vinson syndrome* (PVS) – zespół chorobowy charakteryzujący się występowaniem anemii z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej. Etiologia zespołu nie jest znana, podejrzewanym czynnikiem sprawczym jest proces autoimmunologiczny. Inne teorie wiązały jego występowanie z obecnością ektopowej błony śluzowej żołądka w górnym odcinku przełyku, która miała doprowadzać do krwawiących owrzodzeń prowadząc do zaburzeń połykania i niedokrwistości. Badania sekcyjne oraz badania wycinków nie potwierdziły obecności tej anomalii. Zespół Plummera-Vinsona obecnie występuje sporadycznie, co związane jest prawdopodobnie z lepszym stanem odżywienia i brakiem niedoborów żelaza. Kojarzony jest ze zwiększonym ryzykiem występowania raka płaskonabłonkowego przełyku (zwiększenie ryzyka >8 razy). Niektórzy autorzy kwestionują istnienie zespołu (Garewol, 1993). W Wielkiej Brytanii jednostka chorobowa nosi nazwę zespołu Patersona-Browna-Kelly'ego.

Czynniki ryzyka raka płaskonabłonkowego

Rak jamy ustnej występuje częściej u osób starszych, mężczyzn, wyniszczonych, nadużywających alkoholu, palących tytoń. Co drugi chory umiera w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy. Raka jamy ustnej częściej spotkać możemy wśród pacjentów o niższym statusie społecznym oraz w mniejszościach etnicznych, a także u osób uprawiających seks oralny. Skłonność do raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC) ma związek przede wszystkim z czynnikiem ryzyka takim jak alkohol, tytoń, a także predyspozycje genetyczne. Inne czynniki to zaburzona zdolność metabolizowania karcynogenów i naprawy DNA. Indywidualna podatność na raka może być związana z konkretnym genotypem skutkującym zwiększoną ekspozycją na karcynogen w wyniku zaburzeń jego metabolizmu. Do karcynogenów zaliczyć możemy: aminy aromatyczne (Hong, 2003).

Dym tytoniowy to mieszanka ponad 50 związków- m.in. węglowodory nienasycone (benzopiren), nitrozaminy, aldehydy. Palenie tytoniu powoduje zwiększenie zachorowania na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej 5 krotnie większe niż u osób niepalących. Bardziej szkodliwe jest palenie papierosów niż cygar, ponieważ w dymie papierosowym jest większa ilość substancji szkodliwych dla zdrowia. Palenie cygar częściej predysponuje do leukoplakii dna jamy ustnej, natomiast palenie fajki może mieć związek z nikotynowym zapaleniem jamy ustnej. Żucie tytoniu również predysponuje do OSCC, zwłaszcza gdy praktykowane jest od młodego wieku przez wiele lat, a także raka błony śluzowej nosa - w przypadku wciągania jej przez nozdrza (Hong, 2003, Kielan, 2014). Związek między

spożywaniem alkoholu, a OSCC jest taki, że produkty alkoholowe zawierają karcinogeny i prokarcinogeny. Etanol jest metabolizowany przez dehydrogenazę i cytochrom do aldehydu octowego, który ma właściwości karcinogenne. Wiele napojów alkoholowych zawiera także pochodne fermentacji, które też mają działanie karcinogenne.

Candidia albicans lub wirus brodawczaka ludzkiego HPV również przyczyniają się do powstania raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (Tomas, 2000, Kawecki, 2013). Szczególną rolę odgrywa HPV 16, który spotkać możemy w raku migdałków. Innym czynnikiem może być źle dobrane uzupełnienie protetyczne - szorstkie, lub ostre jego krawędzie, które powodują drażnienie błony śluzowej. Uzupełnienia protetyczne ruchome powinny być wymieniane nie rzadziej niż raz na 5 lat i być utrzymane we właściwym stanie higienicznym (Kawecki, 2004, Kulałowski, 2004). Również ekspozycja na światło słoneczne może być przyczyną i predysponować do raka, w tym przypadku do raka wargi (częściej dotyczy to wargi dolnej). Rak wargi dolnej częściej dotyczy osób z jasną karnacją.

Podsumowanie

Ból należy do najczęstszych objawów, skłaniających chorego na raka jamy ustnej do zasięgnięcia porady lekarza. Objawy bólowe pojawiają się późno, dlatego chorzy zgłaszają się do leczenia z zaawansowanymi postaciami choroby. Do szukania porady u stomatologów, skłania chorego najczęściej ból zębów i rozchwianie zębów, trudności i ból przy połykaniu, utrata masy ciała.

Postawienie trafnej diagnozy jest możliwe po dokładnym badaniu jamy ustnej: ocena powierzchni języka, podstawy języka, okolicy podjęzykowej i dna jamy ustnej, błony śluzowej podniebienia i policzka, badanie palpacyjne. Każdy przypadek raka jamy ustnej musi być potwierdzony histologicznie (Jarosławska-Zych, Kupisz, 2006).

Wykrywanie patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej wciąż sprawia lekarzom duże trudności, pomimo coraz doskonalszych metod diagnostycznych. Wczesne wykrycie zmian przednowotworowych i nowotworowych na błonie śluzowej jamy ustnej umożliwia ich bardziej skuteczne i mniej okaleczające leczenie. Leczenie nowotworów jamy ustnej w tym wypadku jest przede wszystkim chirurgiczne i prowadzi do mniejszego lub większego kalectwa z zaburzeniem podstawowych funkcji fizjologicznych, takich jak oddychanie, połykanie i mowa. Prowadzi także do powstawania objawów psychologicznych, takich jak lęk i depresja (Frączak, 2008).

Bibliografia

1. Babiuch K. Chomyszyn-Gajewska M. (2011), Zastosowanie obrazowania autofluorescencji do wykrywania zmian przednowotworowych i nowotworowych na błonie śluzowej jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa Dent. Med. Probl. 48, 2, s. 251–254.
2. Culver K.W. (1994), Clinical application of gene therapy for cancer. Clin. Chem., 40, s. 520-522.
3. Fisher M. (1994), USA Preventive Task Force. Guide to clinical preventive service. Williams and Wilkins, Baltimore. Acta Oncol., 33, s. 5-11.
4. Frączak P. (2008), Wybrane aspekty jakości życia u chorych leczonych z powodu złośliwych nowotworów w obrębie części twarzowej czaszki. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej, 54, 3, Szczecin, s. 69–76.
5. Frączek M. i in. (2007), Znaczenie prognostyczne ekspresji kwaśnych fosfataz CDC25 w raku krtani. Otolaryngologia Polska, 61, s. 4-6.
6. Garewol H. i in. (1993), Oral cancer prevention. The case for carotenoids and antioxidant nutrients. Prev. Med., 22, s. 701-711.
7. Golusińska E. (2013) Ocena stanu zdrowotnego jamy ustnej chorych z nowotworami głowy i szyi leczonych onkologicznie. Otolaryngologia, 12(1) , s. 48-54.
8. Hong W.K. i in. (2003), Prevention of secondary tumors with iso-retinoids in Head and neck squamous cancer. N. Engl. J. Med., 323, s. 795-801.
9. Jarosławska-Zych A. Kupisz K. (2006), Rak jamy ustnej. Nowa Medycyna, s. 38-42.
10. Kawecki A. (2004), Leczenie zachowawcze chorych na raka jamy ustnej i jamy ustnej i gardła - współczesne możliwości i perspektywy. Magazyn Otolaryngologiczny, t. 3 (2) 10, s. 45-57.
11. Kawecki A. Nawrocki S. (2013) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi, Via Medica, Gdańsk, s. 4-8.
12. Kielan M. (2014), Human Papilloma Viruses in Oral Cancer – Review of the Literature Dent. Med. Probl. 51, 3, s. 291–298.
13. Kłosek S. Kurnatowska A. (2011), Dermatoskopowa ocena liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej. Poradnik Stomatologiczny XI, 2, s. 62-65.
14. Kułakowski A. (2004), Nowotwory głowy i szyi u progu XXI wieku. Magazyn Otolaryngologiczny, t. 3 (2) 10, s. 37-40.
15. Tomas S. Palumbo R. (2000), Results, toxicity and compliance in chemoprevention trials of Head and Neck cancer. Eur. J. Cancer Prev. 3, s. 63-68.

Rycina 1. Rak jamy ustnej



Źródło własne

Rycina 2. Leukoplakia



Źródło własne

Liczba znaków ze spacjami: 19 020 + grafika (2 333)