

O RAKU JAMY USTNEJ - dr n. med. ROBERT BALICKI

Raki jamy ustnej stanowią około 40% całkowitej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w obrębie głowy i szyi. W ponad 90% są to raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania histologicznego. Najczęściej dotyczą mężczyzn między czwartą i siódmą dekadą życia, chociaż obserwuje się tendencję do coraz częstszego ich występowania w młodszym wieku. Wśród czynników etiologicznych tych nowotworów najczęściej wymienia się nikotynizm i żucie prymek betelu przewlekłe i nadmierne spożywanie alkoholu predyspozycje genetyczne i in.

Nowotwory złośliwe jamy ustnej w Polsce w roku 2003 stanowiły ok. 1,55% całkowitej liczby zachorowań na chorobę nowotworową. W latach 1999-2002 liczba zarejestrowanych zachorowań wykazywała niewielką tendencję spadkową u mężczyzn oraz nieznacznie wzrostową u kobiet. W roku 2003 stwierdzono natomiast wzrost zachorowalności u obu płci. Podobnie jak w latach wcześniejszych w okresie 1999-2003 zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn nadal dominowały zachorowania na raka wargi, języka oraz dna jamy ustnej, ze znaczną przewagą liczebną u płci męskiej.

Umieralność z powodu nowotworów złośliwych jamy ustnej w latach 1999-2002 u obu płci utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W roku 2003 obserwowano jej wzrost u mężczyzn. Najczęstszą przyczyną zgonów w okresie 1999-2003 u mężczyzn był rak języka, a w dalszej kolejności rak dna jamy ustnej oraz wargi. U kobiet natomiast w okresie tym przeważała umieralność z powodu raka języka, a następnie wargi oraz dna jamy ustnej.

Szczególnego podkreślenia wymaga niepokojące zjawisko utrzymującej się w Polsce przez ponad trzy dekady stosunkowo wysokiej śmiertelności z powodu raka wargi, pomimo jego wysokiego stopnia zróżnicowania histologicznego, powolnego wzrostu oraz łatwego wykrycia w badaniu klinicznym, co daje szansę na bardzo wczesne rozpoznanie i leczenie oraz pomyślne rokowanie.

W skali globalnej rocznie odnotowuje się od 270 000 do 500 000 zachorowań na raka jamy ustnej, ze znaczną przewagą u płci męskiej. Największa zachorowalność obecna jest na Subkontynencie Indyjskim, w krajach Azji Południowo-Wschodniej oraz w Brazylii. Do krajów europejskich o najwyższych współczynnikach zachorowalności należą: Francja, Włochy, Słowenia, Słowacja, Szwajcaria i Niemcy. Dominują zachorowania na raka języka.

Wyniki leczenia raka jamy ustnej są niezadowolające. Odsetek przeżyć pięcioletnich jest niski i wynosi średnio 30-50%. Pomimo postępu jaki odnotowano w diagnostyce oraz leczeniu skojarzonym, w ostatnich czterdziestu latach odsetek ten nie uległ istotnemu zwiększeniu. Jest to spowodowane znacznym stopniem zaawansowania choroby w momencie zgłaszania się pacjentów do leczenia oraz zwiększeniem odsetka raków zlokalizowanych w dystalnym odcinku jamy ustnej, z reguły gorzej rokujących. Raki o tej lokalizacji cechują się bardziej agresywnym wzrostem, większą skłonnością do przerzutowania oraz wznowy miejscowej lub w układzie chłonnym szyi.

Przyczyną wysokiej frekwencji raka jamy ustnej w stadium zaawansowanym jest nadal niski poziom edukacji i świadomości prozdrowotnej oraz niska skuteczność programów prewencji pierwotnej (eliminacji lub ograniczenia kontaktu z czynnikami rakotwórczymi) oraz prewencji wtórnej - diagnostyki w stadium przedklinicznym choroby i ochrony chorych przed jej dalszym rozwojem.

Dodatkowy problem leczniczy stanowią tzw. „drugie złośliwe nowotwory” jamy ustnej (ang. *second oral malignancies*), do których obok wznów loko-regionalnych obecnie zalicza się również ogniska nowotworowe powstałe w sposób niezależny, tj. w przypadku których definitywnie wykluczono przerzut lub wznowę - tzw. nowotwory drugie (ang. *second cancers*). Piśmiennictwo polskie zaadoptowało także synonimiczne określenie „drugie pierwotne nowotwory” (od ang. *second primary tumours* – SPT, *second primary malignancies* – SPM) lub „drugie mnogie nowotwory” (*multiple primary tumours* – MPT): symultaniczne, synchroniczne i metachroniczne. Ponad połowa z tych guzów wykazuje predylekcję do jamy ustnej i rozwija się przed upływem dwóch lat po ognisku

pierwotnym określanym jako indeks. Tendencja do dwukrotnie częstszego występowania SPT u mężczyzn przed 60 r. ż. w zestawieniu z obniżającą się średnią wieku oraz przeważającą płcią chorych na pierwotnego raka jamy ustnej jest zjawiskiem alarmistycznym.

W odniesieniu do raka jamy ustnej ryzyko koincydencji SPT lub ich pojawienia w okresie późniejszym aniżeli indeks jest bardzo duże (ok. 8,5% na rok) i od lat osiemdziesiątych XX wieku nieustannie wzrasta. Niepokojący jest również fakt, iż prawdopodobieństwo rozwoju SPT u operowanych z powodu raka jamy ustnej jest najwyższe w przypadku pierwszego i drugiego stopnia zaawansowania miejscowego guza pierwotnego wg klasyfikacji TNM. Ogranicza to a priori skuteczność leczenia pierwotnego raka jamy ustnej, w tym spodziewanego po proklamowanym w piśmiennictwie usprawnieniu metod prewencji wtórnej schorzenia. Usprawnienie to polegać ma na wzmożeniu tzw. czujności onkologicznej, tj. wnikliwym badaniu klinicznym pacjentów na szeroką skalę przez lekarzy różnych specjalności oraz wczesnym pobieraniu wycinka tkankowego z podejrzanych klinicznie zmian błony śluzowej jamy ustnej. Niepomyślnie rokowanie pierwotnych guzów o niewielkim i umiarkowanym zaawansowaniu T1 i T2 przekonująco tłumaczy teoria kancerogenezy pola według Slaughter'a. W świetle tej teorii, wskutek jednoczesnego oddziaływania karcynogenów na całą powierzchnię błony śluzowej górnych dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego, możliwe jest równoczesne i niezależne od siebie pojawienie się mnogich zmienionych genetycznie „wysp” nabłonka płaskiego. W różnym i zależnym od nagromadzenia się krytycznej liczby mutacji czasie, z miejsc tych mogą z osobna rozwijać się kolejne ogniska raka. Większa szansa przeprowadzenia leczenia radykalnego guza pierwotnego jamy ustnej o niewielkim stopniu zaawansowania z wykorzystaniem coraz bardziej udoskonalanych metod terapeutycznych, daje z kolei szansę na uzyskanie potencjalnie dłuższego czasu przeżycia chorego. Właśnie z tego powodu z każdym rokiem rośnie prawdopodobieństwo klinicznego ujawnienia się utożsamianych ze wznową SPT, w klinicznie i histologicznie „niemych” dotychczas obszarach błony śluzowej. Stosowane w rakach o stopniu zaawansowania T1 i T2 mniej rozległe, mimo swojego radykalizmu, zabiegi operacyjne zazwyczaj słabiej oddziałują na psychikę pacjentów. Obawa przed nawrotem choroby jest mniejsza, a często obserwowany brak wyciągania wniosków przez tych chorych jest przyczyną nieprzebrzegania zaleceń dotyczących zerwania z nałogiem palenia i spożywania alkoholu. Wpływ tych czynników na powstanie SPM jest bezsporny.

Odsetki przeżyć chorych z drugim pierwotnym rakiem jamy ustnej maleją gwałtownie w porównaniu z pacjentami z guzem pierwotnym. Wahają się zaledwie od 8% do 12% i pozostają bez związku z lokalizacją nowotworu, jego utkaniem histologicznym oraz zastosowanym leczeniem, tak w odniesieniu do indeksu jak i drugiego ogniska. Drugi pierwotny rak jamy ustnej stanowi zatem problem nie tylko leczniczy, ale wysokie ryzyko jego wystąpienia oraz złe rokowanie dodatkowo utrudniają prognozowanie, jak i niweczą wyniki nowoczesnych metod leczenia guza pierwotnego. Przyczynia się to do braku zwiększenia odsetka przeżyć pięcioletnich.

Problemy w leczeniu chirurgicznym raka płaskonabłonkowego jamy ustnej

Leczenie operacyjne raka jamy ustnej jako metoda z wyboru jest poważną, czasem brutalną dla organizmu, a niejednokrotnie bardzo ryzykowną ingerencją w funkcjonowanie licznych i ważnych dla życia narządów oraz układów w obszarze części twarzowej czaszki. Leczenie amputacyjne guzów o dużym stopniu zaawansowania, obok wymogu zachowania marginesu onkologicznego, jednocześnie stanowi zazwyczaj poważne okaleczenie psychiczne pacjenta. Skomplikowane w obszarze czaszki twarzowej operacje rekonstrukcyjne związane są, obok okaleczenia miejsca dawczego, z niejednokrotnie dalekim od ideału efektem morfologicznym, czynnościowym i estetycznym. Zniszczone chorobowo tkanki mają bowiem w tym regionie często niepowtarzalny charakter i są trudne do zastąpienia. W rezultacie często nie uzyskuje się stanu zdrowia pożądanego w świetle definicji WHO z 1946 r. Pojęcie wyleczenia zdaje się zatem mieć w tym wymiarze swoiste znaczenie. Lęk przed chorobą oraz jej nawrotem, niepokój egzystencjalny, niekorzystny wygląd i zniedołężnienie są źródłem poczucia pustki lub beznadziejności życiowej, obniżenia nastroju, frustracji, alienacji z

życia rodzinnego i społecznego oraz chorób psychicznych: nerwicy i depresji. Czasami towarzyszą im nawet próby samobójcze.

Dramatyzm przebiegu choroby – od cierpienia pacjentów i kolejnych objawów schorzenia wraz z zespołem wyniszczenia nowotworowego oraz kachekcją wtórną, poprzez okaleczające i niegwarantujące skuteczności leczenie, a także skutki uboczne oraz powikłania po radioterapii i chemioterapii, jakość życia operowanych, aż po śmierć istoty ludzkiej - wskazują na potrzebę intensyfikacji dalszego prowadzenia badań naukowych nad etiopatogenezą raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Niezależnie od stosunkowo odległego miejsca tego schorzenia na liście współczynników zachorowań oraz zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych, celem badań powinno być opracowanie nowych i bardziej czułych metod diagnostycznych oraz doskonalszych strategii walki z rakiem w ochronie wartości nadrzędnych - zdrowia i życia ludzkiego. Należy wyrazić nadzieję, że stanie się to możliwe w drodze zrozumienia zjawisk molekularnych leżących u podłoża choroby oraz praw nimi rządzących.

Perspektywy w diagnostyce, chemoprewencji i bioterapii raka jamy ustnej z wykorzystaniem biomarkerów nowotworowych

Obecnie duże nadzieje w diagnostyce i leczeniu raka jamy ustnej pokłada się w nowoczesnych biomarkerach raka jamy ustnej. Biologiczne wskaźniki skutków działania karcynogenów na materiał genetyczny komórki (tzw. biomarkery odpowiedzi) mogą stanowić bardzo wczesny wskaźnik choroby nowotworowej i być szczególnie przydatne na etapie diagnostyki, monitorowania i leczenia zmian oraz stanów przedrakowych. Tradycyjne badanie mikroskopowe wycinka tkankowego oraz subiektywna ocena histopatologa cech niepokoju onkologicznego nie są bowiem wystarczające do uchwycenia wczesnych etapów karcynogenezy. Nowoczesne techniki wraz z dalszym poznaniem molekularnych podstaw procesu nowotworowego są bardzo obiecującą metodą m.in. prewencji wtórnej raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Cechują się one wyższą czułością i swoistością aniżeli badania rutynowe. Wdrażane do praktyki klinicznej metody detekcji biologicznych znaczników nowotworowych mogą przez to stać się szansą na poprawę niskiej statystyki pojedynczych wykryć najwcześniejszą postać raka jamy ustnej tzw. raka in situ.

Z uwagi, iż nowotwory są chorobą cywilizacyjną, niezwykle istotne staje się monitorowanie tzw. grup zwiększonego ryzyka. Szacuje się, że prowadzony dotychczasowymi metodami screening wśród osób z tych grup w skali globalnej może rocznie ocalić aż ok. 40 tysięcy istnień ludzkich przed rozwojem raka jamy ustnej. Wysoce czułe i specyficzne biomarkery onkologiczne jeszcze bardziej mogą poprawić ten wynik. Wykorzystanie usprawnionych metod diagnostycznych z użyciem markerów raka jamy ustnej może także ułatwić ocenę loko-regionalnego stopnia zaawansowania nowotworu, a przez to stać się czułym wskaźnikiem prognostycznym i predykcyjnym. Badania te czasami jako jedyne umożliwiają również odróżnienie przerzutu od wznowy oraz drugiego pierwotnego nowotworu.

Wyselekcjonowane biomarkery raka płaskonabłonkowego jamy ustnej byłyby również niezwykle cennym wyznacznikiem określającym wielkość tzw. marginesu molekularnego, który zaczyna być brany pod uwagę w zabiegach ablacyjnych. Mogłyby w ten sposób służyć precyzyjnemu wyznaczaniu zasięgu guza nowotworowego oraz ocenie obecności cech niepokoju onkologicznego w okolicznych tkankach na poziomie cząsteczkowym.

Niewykluczone, że z uwagi na swoją wybiórczość występowania oraz pełnioną w komórce rolę, niektóre z biomarkerów raka posłużą jednocześnie jako cele terapeutyczne nowych i w mniejszym stopniu obciążających metod leczniczych. W tym celu rozpoczęto prace badawcze nad biochemoprewencją, immunogenoterapią oraz bioterapią raka jamy ustnej. Obecnie badania te znajdują się w początkowej fazie oceny klinicznej, a skuteczność stosowanych leków zachęcająca, choć nie pozbawiona efektów ubocznych. Niemniej tę nowo powstającą strategię walki z rakiem już okrzyknięto mottem XXI wieku - mierz cel i kontroluj, zamiast dotychczasowego - namierzaj i niszc.

Być może pojawi się zatem szansa nie tylko na wyleczenie choroby, lecz również na uzyskanie stanu zdrowia pacjenta w pożądanym tego słowa znaczeniu, tj. w świetle definicji WHO.

Zjawisko kumulacji błędów genetycznych w trakcie karcynogenezy stanowi podstawowy warunek determinujący rozwój fenotypu złośliwego w komórce. Nowoczesne techniki biologii molekularnej umożliwiają wykrywanie mutacji i następczej aktywacji protoonkogenów oraz deaktywacji genów supresorowych. Możliwe jest to również w oparciu o badanie kodowanych przez nie białek. Obecnie poszukuje się mierzalnych wskaźników, które wcześniej sygnalizowałyby te zmiany.