

Profilaktyka nowotworów jamy ustnej

Alexandra Perks, Doriana Agop Forna, Eduardo Barreira, Jean Christophe Fricain, Luis Monteiro, Márcio Diniz Freitas, Michael Escudier, Norina Forna, Pedro Diz Dios, Piali Das, Richard Cook, Rui Albuquerque, Saman Warnakulasuriya

Redakcja wydania polskiego Anna Lella, Halina Borgiel-Marek



Komitet organizacyjny

Jean Christophe Fricain DDS, PhD, HDR

Specjalista chirurgii jamy ustnej

Oral Surgery Department, Bordeaux University Hospital,
France

Patrick Hescot DDS

Były prezydent FDI World Dental Federation

Ekspert WHO World Health Organisation

Forna Norina DDS, MD, PhD

Dziekan – Faculty of Dental Medicine, UMF “Grigore T. Popa”, Iasi

Specjalista protetyki stomatologicznej, chirurgii szczękowo-twarzowej, internista, lekarz

Europejski specjalista protetyki: były prezydent European Prosthodontic Association; prezydent elekt Balkan Stomatological Society (BaSS); prezydent CIDCDF (Conference of Francophone Deans of Medical Faculties); prezydent International Society for Oral Rehabilitation – Forum Odontologicum, Laussane; wiceprezydent the Romanian College of Dental Practitioners; prezydent oddziału Romanian College of Dental Practitioners w Iasi, Switzerland

Ekspert ADEE i ekspert ISO AFNOR: stypendysta i przedstawiciel International College of Dentists; stypendysta Academy of Dentistry International; stypendysta International Congress of Oral Implantologists (ICOI, USA); pełnoprawny członek the Romanian Academy of Medical Sciences; stypendysta Pierre Fauchard Academy, USA; członek zarządu American Academy of Dental Education; członek National Academy of Dental Surgery, France; członek American Academy of Implant Dentistry

Autorzy

Alexandra Perks BDS, MFDS RCPSG, PGCERT, FHEA

Oral Medicine Department,

Birmingham Dental Hospital/School of Dentistry

University of Birmingham, United Kingdom

Doriana Agop Forna PhD

Assistant Professor

Zastępca radnego – Balkanic Stomatological Society

Radny – European Prosthodontic Association

Stypendysta i ekspert ICOI

Eduardo Barreira DDS

Oral Medicine Department

Oral Medicine Post-graduation Course,

University Institute of Health Sciences, CESPU, Portugal

Jean Christophe Fricain DDS, PhD, HDR

Specjalista chirurgii jamy ustnej

Oral Surgery Department, Bordeaux University Hospital, France

Luis Monteiro DDS, PhD

Oral Medicine and Oral Surgery Department
Oral Medicine Post-graduation Course and IINFACTS,
University Institute of Health Sciences, CESPU, Portugal

Márcio Diniz Freitas DDS, PhD

Special Care Dentistry Unit
School of Medicine and Dentistry
University of Santiago de Compostela, Spain

Norina Forna DDS, MD, PhD

Dziekan – Faculty of Dental Medicine, UMF “Grigore T. Popa” - Iasi
Specjalista protetyki stomatologicznej, chirurgii szczękowo-twarzowej, internista, lekarz

Europejski specjalista protetyki: były prezydent European Prosthodontic Association; prezydent elekt Balkan Stomatological Society (BaSS); prezydent CIDCDF (Conference of Francophone Deans of Medical Faculties); prezydent International Society for Oral Rehabilitation – Forum Odontologicum, Laussane; wiceprezydent the Romanian College of Dental Practitioners; prezydent oddziału Romanian College of Dental Practitioners w Iasi, Switzerland

Ekspert ADEE i ekspert ISO AFNOR: stypendysta i przedstawiciel International College of Dentists; stypendysta Academy of Dentistry International; stypendysta International Congress of Oral Implantologists (ICOI, USA); pełnoprawny członek the Romanian Academy of Medical Sciences; stypendysta Pierre Fauchard Academy, USA; członek zarządu American Academy of Dental Education; członek National Academy of Dental Surgery, France; członek American Academy of Implant Dentistry

Pedro Diz Dios MD, DDS, PhD

Special Care Dentistry Unit
School of Medicine and Dentistry
University of Santiago de Compostela, Spain

Piali Das BDS, MFDS RCS(Eng)

Oral Medicine Department
Guys & St Thomas’ NHS Foundation Trust, London SE1 9RT England

Richard Cook BDS (Hons) FDS RCS Eng MBChB MRCS Ed PhD FDS (OM) RCS Ed FHEA

Oral Medicine Department
Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King’s College London, United Kingdom
Guys & St Thomas’ NHS Foundation Trust, London SE1 9RT England

Rui Albuquerque LMD, MS, DAS, PhD, PGCME, FHEA, FDS RCS(OM)

Oral Medicine Department
Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King’s College London, United Kingdom
Guys & St Thomas’ NHS Foundation Trust, London SE1 9RT England

Saman Warnakulasuriya OBE BDS (Hons), FDSRCS (Eng), FDSRCS (Edin), FDSRCPS (Glasg),

Dip Oral Med, PhD (Glasg), DSc
King’s College London, United Kingdom and WHO collaborating Centre for Oral Cancer (UK)

Redaktorzy

Márcio Diniz Freitas DDS, PhD
Special Care Dentistry Unit
School of Medicine and Dentistry
University of Santiago de Compostela-Spain

Rui Albuquerque LMD, MS, DAS, PhD, PGCME, FHEA, FDS RCS(OM)
Oral Medicine Department
Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, United Kingdom
Guys & St Thomas' NHS Foundation Trust, London SE1 9RT England

Luis Monteiro DDS, PhD
Oral Medicine and Oral Surgery Department
Oral Medicine Post-graduation Course and IINFACTS,
University Institute of Health Sciences, CESPU, Portugal

Jean Christophe Fricain DDS, PhD, HDR
Spécialista chirurgii jamy ustnej
Oral Surgery Department, Bordeaux University Hospital,
France

Richard Cook BDS (Hons) FDS RCS Eng MBChB MRCS Ed PhD FDS (OM) RCS Ed FHEA
Oral Medicine Department
Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, United Kingdom
Guys & St Thomas' NHS Foundation Trust, London SE1 9RT England

Michael Escudier MBBS BDS FDS FDS(OM)RCS FHEA
Oral Medicine Department
Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, United Kingdom
Guys & St Thomas' NHS Foundation Trust, London SE1 9RT England

Saman Warnakulasuriya OBE, BDS (Hons), FDSRCS (Eng), FDSRCS (Edin), FDSRCPS (Glasg),
Dip Oral Med, PhD (Glasg), DSc
King's College London, United Kingdom and WHO collaborating Centre for Oral Cancer (UK)

Przedmowa do wydania polskiego

Koleżanki, Koledzy,

Zachęcam do lektury polskiej edycji książki Profilaktyka nowotworów jamy ustnej. Ufam, że ma ona ogromną wartość dla naszego zawodu, ponieważ jest to praca pierwotnie wykonana przy udziale specjalistów z całego świata, autorów i ich współpracowników, którzy dzielą się swoją wiedzą na ten temat i obejmująca wizję zdrowia jamy ustnej zintegrowanego ze zdrowiem ogólnym, tak jak powinno być. Stanowi cenną kolekcję wydawniczą wspierającą lekarzy praktyków i chirurgów stomatologicznych w identyfikacji i wczesnej walce z chorobą. Zwięzła i czytelna szata graficzna. Co ważne, publikacja jest dostępna online bez jakichkolwiek kosztów dla czytelnika, w wersji oryginalnej anglojęzycznej na stronie ERO, doczekała się też portugalskiej edycji w Brazylii wykonanej przez ABCD (Associação Brasileira de Cirurgiões-Dentistas), a teraz w naszym języku. W tym miejscu pragnę podziękować dr hab. n. med. Hali nie Borgiel-Marek za czuwanie nad poprawnością merytoryczną polskiej edycji.

Podczas mojej prezydencji ERO-FDI miałam przyjemność i zaszczyt wziąć udział w Warsztatach Profilaktyki Nowotworów Jamy Ustnej w Rumunii w marcu 2019 r., które zaowocowały przekazywanym Wam wydaniem. Wydarzenie zorganizowane było pod patronatem ERO i z udziałem wybitnych stomatologów, m.in. dr. Patricka Hescota, były prezes FDI i ekspert WHO, prof. Ihsane Ben Yahya, ówczesna prezydent elekt FDI, łącznie blisko 20 specjalistów z całego świata. Gospodarzem międzynarodowego kongresu, reprezentującym Uniwersytet Medyczny w Iași, była prof. Norina Forna.

Podobnych wydarzeń, konferencji krajowych i międzynarodowych teoretycznie nie brakuje, są cenne i na wysokim poziomie merytorycznym. Warte przypomnienia jest zorganizowane przez stomatologów aktywnych w organizacjach międzynarodowych spotkanie w Parlamencie Europejskim pod jakże wymownym tytułem „Rak jamy ustnej – dentyści ratują życie”, aby podnieść świadomość znaczenia wczesnego wykrywania i leczenia raka jamy ustnej oraz roli lekarzy dentyistów. Również w siedzibie Naczelnej Izby Lekarskiej organizowałam w ubiegłych latach panele tematyczne z udziałem naszych wybitnych ekspertów, m.in. z zakresu onkologii czy walki z nikotynizmem. Koncepcja zeszytu podsumowującego warsztaty, które odbyły się pod patronatem ERO, wychodzi na przeciw problemowi szerszego dostępu takich spotkań, ograniczonej frekwencji, ulotności chwili, braku zapisu dla utrwalenia zdobytej wiedzy. Lekarze dentyści odgrywają znaczącą rolę w dziedzinie zdrowia publicznego, ponieważ w dzisiejszych czasach zajmują się nie tylko schorzeniami stricte stomatologicznymi (np. próchnicą czy chorobami przyzębia), ale oczekuje się od nich również, że będą działać jako lekarze pierwszego kontaktu w podstawowej opiece zdrowotnej, szczególnie w profilaktyce onkologicznej i diagnostyce. Obowiązkiem wszystkich zawodów medycznych jest regularne podnoszenie swojej wiedzy, rośnie znaczenie ustawicznego kształcenia ogólnomedycznego w stomatologii, co jest artykułowane w stanowiskach Światowej Federacji Dentystycznej. Stomatolodzy są odpowiednio przeszkoleni i kompetentni, aby rozpoznać wszelkie zmiany w jamie ustnej i wokół niej, np. związane z niedoborami żywieniowymi lub w wyniku nadmiernego spożycia alkoholu i używania tytoniu. Zadanie lekarza dentyisty nie ogranicza się do rozpoznawania objawów raka, ale także wielu innych chorób ogólnoustrojowych, które mogą być widoczne w obrębie jamy ustnej.

Pacjent często nie zdaje sobie sprawy z wczesnych objawów innych schorzeń, a podczas rutynowej kontroli stomatologicznej lekarz może zauważyć pierwsze symptomy, pokierować pacjenta, udzielić odpowiednich wskazówek.

Lekarz dentysta powinien być również przygotowany do tego, aby poprzez zachęcanie do rzucenia palenia, propagowanie zdrowego odżywiania i stylu życia zapoznać pacjenta z czynnikami ryzyka powszechnie uznawanymi za rakotwórcze. Nie bez powodu Światowa Federacja Stomatologiczna FDI i Światowa Organizacja Zdrowia WHO często podkreśla, że: „Pomoc pacjentom w rzuceniu palenia może być jedną z najważniejszych usług, jakie stomatolodzy mogą zapewnić dla zdrowia jamy ustnej i ogólnego stanu ich pacjentów”.

Publikacja oparta na warsztatach na temat profilaktyki onkologicznej jamy ustnej, które odbyły się w 2019 r., to kolejna inicjatywa pozwalająca stomatologom na poszerzenie ich wiedzy i umiejętności. Może przyczynić się do osiągnięcia tych celów i służyć jako dobre narzędzie naszego stałego rozwoju zawodowego. Ma to kluczowe znaczenie dla naszego zawodu i będzie procentować właściwym postrzeganiem stomatologii jako ważnej dziedziny medycznej.

Życzę przyjemnej lektury i owocnej nauki, która będzie służyła najlepszym interesom naszych pacjentów.

lek. Anna Lella, spec. periodontolog

Past President ERO-FDI (2016–2019)
Europejska Regionalna Organizacja Światowej Federacji
Dentystycznej / The European Regional Organization of
the FDI World Dental Federation

FDI Councillor (od 2021)
Członek Zarządu Światowej Federacji Dentystycznej



XI International Congress of the Romanian Dental Association for Education: Workshop on Prevention of Oral Cancer, 2019 Jassy



Wstęp

Szanowni Państwo,

Rak jamy ustnej stanowi ogóln światowy problem zdrowotny z uwagi na zapadalność ocenianą na ponad 600 tys. przypadków rocznie. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym regionu głowy i szyi, szóstym na liście raków na świecie. W Polsce, nowotwór ten stanowi około 2,5% ogólnej liczby wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Najczęstszymi miejscami jego występowania są: dno jamy ustnej, dolna powierzchnia języka, trójkąt zatrzonowcowy oraz policzek.

Statystyki onkologiczne są bezlitosne. Mimo nowoczesnej diagnostyki i terapii pacjenci nadal zgłaszają się do leczenia w III i IV stopniu zaawansowania choroby nowotworowej. Szybkie rozpoznanie zmiany nowotworowej często warunkuje powodzenie leczenia. W przypadku raka jamy ustnej szanse na pięcioletnie przeżycie wynoszą 80%, gdy zostanie on rozpoznany we wczesnym stadium choroby. Niestety ponad połowa pacjentów obciążonych tą chorobą umiera w ciągu pięciu lat od rozpoznania. Choroba nowotworowa rozwijająca się w części twarzowej czaszki przebiega początkowo w sposób niezauważalny. Brak dolegliwości w jej początkowym stadium sprawia, że chorzy z nowotworami złośliwymi jamy ustnej zgłaszają się do leczenia zbyt późno. Skuteczność leczenia nowotworów zależy od wczesnego ich rozpoznania i podjęcia właściwego leczenia, dlatego istotne jest uchwycenie pierwszych objawów choroby nowotworowej. Objawy kliniczne raka błony śluzowej jamy ustnej są zróżnicowane i zależą przede wszystkim od umiejscowienia oraz histogenezy guza. Mogą one przyjmować postać płaskich, pełzających owrzodzeń, egzofitycznych guzów lub głęboko naciekających podłoże guzów endofitycznych. W niektórych przypadkach towarzyszy im nadmierne rogowacenie otaczającej błony śluzowej. Często pojawienie się pierwszych, subtelných oznak klinicznych choroby jest już wyrazem znacznego zaawansowanego procesu nowotworowego. Na szczególne ryzyko zachorowania narażone są osoby po 50. roku życia. Znaczny odsetek tych pacjentów nie posiada już naturalnego uzębienia, tym samym rzadziej zgłasza się na kontrolne wizyty stomatologiczne.

Jedną z największych zdobyczy współczesnej medycyny jest wprowadzenie badań przesiewowych, które w przypadku nowotworów jamy ustnej są już w niektórych krajach wysoko rozwiniętych obowiązkowe. Badania te są podstawowym elementem profilaktyki onkologicznej, bowiem pozwalają nie tylko na wczesne wykrycie stanu przednowotworowego czy nowotworu, ale przede wszystkim na wyłonienie grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby. Głównym sposobem wykrywania potencjalnie złośliwych zmian w jamie ustnej jest badanie oglądaniem i dotykiem w gabinecie stomatologicznym, których czułość i swoistość na podstawie przeprowadzonej metaanalizy oceniono na około 95% (J Cancer Reserch and Terapeutics, 2014). Złotym standardem w diagnostyce wykwitów budzących niepokój, zlokalizowanych na powierzchni błony śluzowej jamy ustnej, jest badanie histopatologiczne zmian wyciętych w całości (biopsja wycięciowa) lub ich fragmentów (biopsja nacięciowa). Wskazania do wykonania biopsji obejmują stany przednowotworowe, takie jak erytroplakia, leukoplakia, liszaj płaski, zmiany zabarwienia, guzy, owrzodzenia, a także wszelkie wykwyty o nieznaney etiologii, nie poddające się intensywnemu leczeniu powyżej siedmiu dni. Czujność powinny wzbudzić odbiegające od normy zabarwienia powierzchni błony śluzowej, jej rozrosty, pęknięcia, owrzodzenia, a także śródkostne przejaśnienia z cechami nowotworzenia zaobserwowane na zdjęciach radiologicznych.

Zaawansowanie procesu nowotworowego w chwili zgłoszenia chorego do leczenia w większości przypadków nie daje szans na uzyskanie zadowalających wyników, mimo wprowadzania nowoczesnych metod i technik walki z chorobą. Ocena wyników leczenia z zastosowaniem technik chirurgicznych, radioterapii czy chemoterapii jest często ograniczona, ponieważ ponad 25% przypadków raka jamy ustnej rozwija się wtórnie po pierwszej interwencji. Szczególnie predysponowanymi okolicami do wystąpienia kolejnego ogniska choroby są dno jamy ustnej i dolna powierzchnia języka, podniebienie miękkie oraz część zębodołowa żuchwy. Raki błony śluzowej jamy ustnej cechuje złe rokowanie ze względu na ich skłonność do inwazji miejscowej i tworzenia przerzutów uwarunkowanych wieloma czynnikami. Zrozumienie mechanizmów patogenezy raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej oraz identyfikacja czynników wpływających na karcinogenezę prowadzi do poszukiwania nowoczesnych i efektywnych metod ich leczenia.

Podstawową metodą leczenia raków płaskonabłonkowych jamy ustnej jest zabieg resekcji guza wraz z marginesem tkanek otaczających oraz układem chłonnym szyi. Efektem takiego leczenia zaawansowanych nowotworów jamy ustnej są rozległe ubytki tkanek wskutek wycięcia guza pierwotnego oraz liczne niekorzystne skutki regionalne związane z wycięciem grup mięśniowych, przecięciem nerwów czuciowych i ruchowych oraz utratą rusztowania kostnego dla tkanek miękkich twarzy. Poza względami estetycznymi istotne znaczenie ma również upośledzenie funkcji żucia, artykulacji mowy, połykania czy zaburzenie naturalnego toru oddechowego. Mimo rozległego usunięcia tkanek objętych procesem chorobowym w każdym przypadku przebieg choroby jest jednak indywidualny i niemożliwy do przewidzenia. W wielu przypadkach mimo radykalnego leczenia chirurgicznego dochodzi do progresji choroby i w konsekwencji do śmierci chorego.

Wszystkie wskazane aspekty etiopatogenezy i leczenia nowotworów jamy ustnej wskazują na znaczącą rolę stomatologów w identyfikacji tych schorzeń, eliminacji czynników drażniących i wczesnym kierowaniu do leczenia specjalistycznego oraz czujności w stosunku do pacjentów poddanych leczeniu w przeszłości.

Przygotowany przez ERO-FDI przewodnik stanowi doskonałe źródło informacji dla lekarzy stomatologów, którzy stanowią pierwszy i nierzadko najważniejszy element diagnostyki i leczenia chorych z rakiem błony śluzowej jamy ustnej.



dr hab. n med. Halina Borgiel-Marek
Spec. chirurgii szczękowo-twarzowej
i chirurgii stomatologicznej

Rozdział 1:

Czym jest profilaktyka nowotworów jamy ustnej

1.	Nowotwory jamy ustnej	10
1.1.	Definicja	10
1.2.	Epidemiologia	11
1.3.	Znaczenie profilaktyki nowotworów jamy ustnej i rola zespołu stomatologicznego	11
1.3.1.	Profilaktyka pierwotna	12
1.3.2.	Profilaktyka wtórna	12
1.3.3.	Profilaktyka trzeciorzędowa	12
1.4.	Punkty kluczowe	13

1. NOWOTWORY JAMY USTNEJ

1.1. Definicja

Pojęcie „nowotwory głowy i szyi” obejmuje dużą liczbę nowotworów o zróżnicowanym pochodzeniu, powstających w różnych obszarach ciała. Nowotwory jamy ustnej powstają w strukturach górnej części układu oddechowo-trawienego, przede wszystkim w obrębie jamy ustnej i związanych z nią strukturach, natomiast nowotwory głowy i szyi mogą także dotyczyć gardła (części ustnej i nosowej), migdałków, krtani i zatok przynosowych. Czasem zalicza się do nich również guzy gruczołów ślinowych, tarczycy, tkanek miękkich, kości i skóry. Mimo że w licznych publikacjach nowotwory głowy i szyi omawiane są łącznie, to obecnie jest oczywiste, że nowotwory śluzówkowe, reprezentowane głównie przez nowotwory wywodzące się z tkanki nabłonkowej (carcinoma), obejmują wiele różnych chorób i z tego względu, oraz z uwagi na różnice w lokalizacji, etiologii, rokowaniach i sposobie leczenia, muszą być rozważane odrębnie¹. Znaczące różnice w definicjach obszarów anatomicznych włączonych do lub wykluczonych z konkretnych badań utrudniały zwykle ocenę danych pochodzących z różnych publikacji oraz zrozumienie częstości występowania tych chorób i ich rokowania.

Jama ustna i część ustna gardła w przeszłości były traktowane jako anatomiczna całość położona w regionie głowy i szyi. Razem tworzą one pojedynczą, ciągłą jamę, wyścieloną w całości nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Jednak pod wieloma istotnymi względami obszary te są odmienne. Najważniejsze jest umiejscowienie i przypisanie tkanki chłonnej migdałków, czyli przypisanie migdałków językowych i migdałków podniebiennych do części ustnej gardła, a ich brak – do jamy ustnej¹. To istotne rozróżnienie między rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej a rakiem płaskonabłonkowym części ustnej gardła znajduje swoje odzwierciedlenie w opublikowanym niedawno przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) czwartym wydaniu *Klasyfikacji guzów głowy i szyi* oraz ósmym wydaniu *Podręcznika klasyfikacji raka Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC)*^{3,4}.

Jama ustna rozciąga się od cynobrowej obwódki ust do brodawek okolonych w tylnej części języka i styku podniebienia twardego i miękkiego w części górnej. Nowotwory jamy ustnej obejmują raki wewnętrznej części warg, dna jamy ustnej, przednich dwóch trzecich części języka (czyli części ustnej), błony śluzowej policzków, górnych i dolnych dziąseł, podniebienia twardego oraz trójkąta zatrzonowego^{5,6}. U ponad 75% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej (*oral squamous cell carcinomas* – OSCC) głównym miejscem występowania guzów pierwotnych (w kolejności malejącej pod względem częstości występowania) były jama ustna, dolna warga, część ustna języka oraz dno jamy ustnej.

Część ustna gardła to fragment gardła leżący z tyłu jamy ustnej, między nosogardzielą a podgardlem. Część ustna gardła obejmuje podstawę (tylne dwie trzecie) języka, migdałki podniebienia, podniebienie miękkie oraz śluzówkę części ustnej gardła⁷.

Ponad 90% nowotworów jamy ustnej wykazuje pochodzenie nabłonkowe i określa się je jako raki płaskonabłonkowe jamy ustnej (OSCC). Są to najpowszechniejsze raki regionu głowy i szyi⁹. Inne typy histopatologiczne raka to wolno rosnące raki brodawkowe, łagodne i złośliwe formy nowotworów ślinianek obejmujące kilka podtypów, oraz chłoniaki i czerniaki jamy ustnej i warg¹⁰.

1.2. Epidemiologia

Rak jamy ustnej to jedenasty pod względem częstości występowania typ raka na świecie, chociaż dane dotyczące liczby przypadków i śmiertelności z powodu raków jamy ustnej w różnych częściach świata różnią się zasadniczo¹¹. Raki jamy ustnej są bardzo powszechne w południowo-środkowej Azji, zwłaszcza w Indiach (związane jest to z konsumpcją bezdymnego tytoniu, paleniem papierosów bidi oraz żuciem liści betel)¹². Dane Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO IARC) z 2012 r. informują o 202 000 przypadkach raków jamy ustnej i 100 500 przypadkach raków ustno-gardłowych diagnozowanych rocznie. Wskaźnik zapadalności na raka jamy ustnej w skali światowej standaryzowany względem wieku wyniósł w roku 2012 roku 2,7 przypadków na 100 000 osób, przy czym największy odsetek zdiagnozowanych przypadków (48,7%) stwierdzono w południowo-środkowej Azji. Stwierdzono też stałą wyższą zachorowalność wśród mężczyzn względem kobiet (stosunek zdiagnozowanych przypadków wśród mężczyzn i kobiet wynosi 2 : 1)¹². Podczas gdy częstość występowania raków jamy ustno-gardłowej wzrasta gwałtownie, szczególnie w krajach o wysokim dochodzie (zwłaszcza w USA), wskaźniki zachorowalności mężczyzn zamieszkujących kraje europejskie na nowotwory jamy ustnej są stabilne lub wręcz spadają, nieznacznie wzrastając wśród kobiet^{5,13}.

Szacunkowy, standaryzowany względem wieku wskaźnik zachorowalności na nowotwory jamy ustnej w Europie (na 100 000 osobolat) wyniósł w 2012 r. 7,5 dla mężczyzn i 2,5 dla kobiet. W porównaniu ze wskaźnikami światowymi (5,5 dla mężczyzn i 2,5 dla kobiet), dane te są zbliżone w przypadku kobiet, lecz istotnie wyższe w przypadku mężczyzn¹². Wskaźniki zapadalności są też wyższe dla wschodniej (w stosunku do zachodniej) oraz północnej (w stosunku do południowej) Europy, osiągając najwyższe wartości na Węgrzech, w Słowacji i Słowenii¹⁴.

Różnice w danych epidemiologicznych między poszczególnymi obszarami Europy wynikają z różnego nasilenia czynników ryzyka (palenie produktów tytoniowych, spożycie alkoholu, przyzwyczajenia dietetyczne) oraz występowania chorób współistniejących, warunków leczenia i dostępu do publicznego i prywatnego systemu ochrony zdrowia.

Aby wdrożyć skuteczne działania profilaktyczne i spowodować dalszy znaczny spadek wskaźnika częstości występowania raka i związanej z nim śmiertelności, konieczne jest prowadzenie dalszych badań epidemiologicznych, które pozwolą odnieść dane epidemiologiczne do specyfiki lokalnych polityk zapobiegania nowotworom oraz do uwarunkowań społecznych, ekonomicznych i kulturowych każdego europejskiego obszaru geograficznego.

1.3. Znaczenie profilaktyki nowotworów jamy ustnej i rola zespołu stomatologicznego

Ograniczenie spożycia wyrobów tytoniowych i alkoholowych, będących głównymi czynnikami ryzyka, może skutecznie zmniejszyć częstość występowania raka jamy ustnej¹⁵. Wczesne rozpoznanie (zmiany poniżej 2 cm i do 5 mm największej głębokości inwazji bez przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych) może poprawić wyniki leczenia, zwiększyć szanse przeżycia i zapewnić lepszą jakość życia po leczeniu¹⁶. Zdaniem Światowej Federacji Dentystycznej FDI zespół zajmujący się zdrowiem jamy ustnej odgrywa istotną rolę w walce z rakiem jamy ustnej, podejmując następujące działania¹⁷:

- edukowanie pacjentów i społeczeństwa w zakresie głównych czynników ryzyka i zachowań najwyższego ryzyka;
- zachęcanie wszystkich pacjentów do maksymalnego ograniczania ekspozycji na czynniki powodujące raka;

- udzielanie konkretnych porad dotyczących rezygnacji z palenia tytoniu, a także umiarkowanego spożycia alkoholu oraz przestrzegania zasad dobrego odżywiania w ramach rutynowej edukacji i praktyki w zakresie zdrowia jamy ustnej;
- wczesne wykrywanie raka jamy ustnej poprzez dokładne badanie wewnętrznych i pozaustnych tkanek miękkich i twardych;
- stała edukacja w zakresie wiarygodnych i stosowanych obecnie technik diagnostycznych;
- opracowanie procedur kierowania do specjalistycznego leczenia pacjentów z podejrzeniami zmian lub ze zdiagnozowanym rakiem jamy ustnej, a także skutecznych międzyspecjalistycznych strategii działania, także z wykorzystaniem sieci wsparcia psychospołecznego.

Zawód stomatologia odgrywa zatem kluczową rolę w walce z rakiem jamy ustnej, spełniając trudne do przecenienia zadania na trzech poziomach profilaktyki (profilaktyka pierwotna, wtórna i trzeciej fazy).

1.3.1. Profilaktyka pierwotna

Celem profilaktyki pierwotnej (pierwszej fazy) jest zmniejszenie częstości występowania chorób oraz ochrona zdrowych osób przed rakiem jamy ustnej. Podejście profilaktyczne jest dość oczywiste, a lekarze dentyści i pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej mają doskonałe warunki, by uczestniczyć w tego rodzaju działaniach profilaktycznych. Profilaktyka pierwotna stanowi idealne podejście do ochrony zdrowia, zaś personel medyczny pracujący w sektorze zdrowia jamy ustnej może wnieść swój wkład w profilaktykę¹⁸, podejmując następujące działania:

- promowanie zdrowego stylu życia (np. ochrona przed promieniowaniem słonecznym, ćwiczenia fizyczne, zdrowa dieta);
- zdecydowane zachęcanie do unikania głównych czynników ryzyka, takich jak tytoń i alkohol;
- promowanie (w stosownych przypadkach) szczepienia przeciwko takim czynnikom zakaźnym, jak wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV).

1.3.2. Profilaktyka wtórna

Profilaktyka wtórna (drugiej fazy) skupia się na wykryciu choroby we wczesnym stadium jej rozwoju. Wczesne działania prowadzą do wyleczenia lub ograniczenia do minimum szkodliwych skutków choroby, tym samym ostatecznie zmniejszając śmiertelność. Diagnoza postawiona na wczesnym etapie zapewnia nie tylko wzrost przeżywalności chorych, ale także lepszą jakość ich życia po zakończeniu leczenia, które w takich przypadkach jest mniej agresywne lub okaleczające. Profilaktyka wtórna obejmuje także właściwe prowadzenie leczenia potencjalnie złośliwych zmian, co powinno obniżyć wskaźnik zezłośliwienia.

1.3.3. Profilaktyka trzeciorzędowa

Celem profilaktyki trzeciorzędowej (trzeciej fazy) jest ograniczanie możliwości pojawiania się nowych zmian nowotworowych w obrębie jamy ustnej oraz pomaganie pacjentom w minimalizowaniu skutków ubocznych terapii onkologicznej. Rak jamy ustnej, a szczególnie jego leczenie, mogą wywoływać problemy w codziennej higienie jamy ustnej oraz obniżyć jakość życia po wyleczeniu.

Niniejsza publikacja ma na celu przedstawić aktualne osiągnięcia medyków specjalizujących się w ochronie zdrowia jamy ustnej w zakresie profilaktyki pierwszej, drugiej i trzeciej fazy.

1.4. Punkty kluczowe

- Nowotwory jamy ustnej to w skali globalnej jedenasty pod względem powszechności występowania rodzaj nowotworów, charakteryzujący się nierównomiernym rozkładem występowania na świecie.
- W granicach administracyjnych Unii Europejskiej, kraje Europy Wschodniej i Środkowej cechują się najwyższą częstością występowania raków jamy ustnej oraz najwyższą spowodowaną nimi śmiertelnością.
- Głównym powodem do obaw w odniesieniu do raka jamy ustnej jest rosnący wskaźnik zachorowalności wśród kobiet i młodych osób.
- Zespół stomatologiczny może odgrywać istotną rolę we wszystkich fazach profilaktyki.

Bibliografia

- ¹ Gelwan E, Malm I, Khararjian A, Fakhry C, Bishop JA, Westra WH. Nonuniform Distribution of Highrisk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1722–1728.
- ² El-Naggar AK, Chan J, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC);2017.
- ³ Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer;2017.
- ⁴ Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018;62:111–120.
- ⁵ Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J*. 2018;225:867–873.
- ⁶ Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. *Br Dent J*. 2018;225:841–847.
- ⁷ Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. *Radiographics*. 2011;31:339–354.
- ⁸ Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. *Br Dent J*. 2018;225:841–847.
- ⁹ Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:13–29.
- ¹⁰ Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent Update*. 2015;42:260.
- ¹¹ Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, i wsp. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1:505–527.
- ¹² Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:51–64.
- ¹³ Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, i wsp. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31:4550–4559.
- ¹⁴ Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians. Part 2: Epidemiology. *Dent Update*. 2015;42:9.
- ¹⁵ Marron M, Boffetta P, Zhang Z, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, i wsp. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2010;39:182–196.
- ¹⁶ Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:239–251.
- ¹⁷ FDI policy statement on oral cancer: Adopted by the FDI General Assembly: 24 September 2015, Bangkok, Thailand. *Int Dent J*. 2016;66:13–14.
- ¹⁸ Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians part 14: cancer prevention. *Dent Update*. 2016;43:772–784.

Rozdział 2:

Pierwotna profilaktyka nowotworów jamy ustnej

2.	Profilaktyka pierwotna	16
2.1.	Wstęp	16
2.2.	Czynniki ryzyka	16
2.2.1.	Tytoń	16
2.2.2.	Tytoń bezdymny oraz liście betelu	17
2.2.3.	E-papierosy	18
2.2.4.	Alkohol	18
2.2.5.	Promieniowanie słoneczne	19
2.2.6.	Dieta i inne czynniki żywieniowe	19
2.2.7.	Wirus brodawczaka ludzkiego	19
2.2.8.	Inne czynniki	20
2.3.	Działania profilaktyczne – co należy robić?	21
2.3.1.	Rezygnacja z paleniu tytoniu	22
2.3.2.	Umiar w spożyciu alkoholu	22
2.3.3.	Ochrona ust	22
2.3.4.	Porady dietetyczne	22
2.3.5.	Chemoprofilaktyka	23
2.3.6.	Zapobieganie zakażeniu wirusem HPV	23
2.4.	Punkty kluczowe	24

2. PROFILAKTYKA PIERWOTNA

2.1. Wstęp

Celem profilaktyki pierwotnej nowotworów jamy ustnej jest zapobieganie występowaniu raka jamy ustnej u zdrowych pacjentów poprzez ograniczanie ich narażenia na zmienne czynniki ryzyka oraz wzmacnianie odporności każdego pacjenta^{1,2}. Do najważniejszych czynników ryzyka, na które możemy mieć wpływ, należą palenie tytoniu oraz spożycie alkoholu, które – jak udowodniono – są odpowiedzialne za co najmniej 75% przypadków raka jamy ustnej¹. Profilaktyka pierwotna jest bezdyskusyjnie idealnym podejściem w zapobieganiu nowotworów jamy ustnej, która powinna angażować wszystkich przedstawicieli zawodów medycznych. Ponadto, ponieważ profilaktyka pierwotna raka jamy ustnej skupia się na zachowaniach właściwych dla zdrowego stylu życia, ma ona szerszy pozytywny wpływ na ludzkie zdrowie¹.

Rak jamy ustnej wywodzi się z nieletalnych zmian genetycznych i epigenetycznych, w wyniku których normalne komórki błony śluzowej jamy ustnej przekształcają się w grupę nowotworowych komórek anaplastycznych³. Większość tych genetycznych błędów wywoływana jest przez czynniki środowiskowe lub nabyte, takie jak czynniki chemiczne, fizyczne lub biologiczne, co oznacza, że pod względem patogenyzy rak jamy ustnej jest w dużej mierze chorobą wywoływaną samoistnie. Faktycznie większość nowotworów jamy ustnej związana jest z trybem życia, a szczególnie z używaniem tytoniu i spożywaniem alkoholu^{1,3,4}. Dlatego profilaktyka pierwotna, poprzez eliminowanie takich czynników ryzyka, sprzyja zapobieganiu przypadkom nowotworów jamy ustnej. Większości z nich można zapobiec, jednak warunkiem jest tu właściwe zidentyfikowanie czynników ryzyka.

W tym rozdziale jako pierwsze omówione zostaną czynniki etiologiczne i ryzyka związane z rakiem jamy ustnej, a następnie rozważone zostaną sposoby ograniczania tego ryzyka.

2.2. Czynniki ryzyka

2.2.1. Tytoń

Przyczyną wystąpienia ponad 75% przypadków raka jamy ustnej jest spożycie tytoniu (jako substancji do palenia oraz w formie bezdymnej) i nadużywanie alkoholu, których jednoczesne spożycie wywołuje efekt synergii. Osoby nadużywające alkoholu i palące dużo wyrobów tytoniowych są aż o 38 razy bardziej narażone zachorowaniem na raka jamy ustnej niż osoby całkowicie powstrzymujące się od spożywania tych substancji¹. W zakrojonym na szeroką skalę badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Międzynarodowe Konsorcjum Epidemiologii Nowotworów Głowy i Szyi (The International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium – INHANCE) zgromadzono dane 25 500 pacjentów ze stwierdzonym rakiem w obrębie głowy i szyi (np. rak jamy ustnej, części ustnej gardła, części krtaniowej gardła, krtani) oraz 37 100 osób, stanowiących grupę kontrolną, co pozwoliło wykazać główne czynniki ryzyka raka jamy ustnej. Analizy dokonane przez INHANCE potwierdziły, że kluczowymi czynnikami ryzyka nowotworów głowy i szyi są używanie tytoniu oraz spożycie alkoholu; ponadto określono szacunkowo stopień zagrożenia, reakcje na dawki tych substancji, korzyści z rezygnacji z tych używek oraz zagrożenie płynące z palenia zaledwie kilku papierosów dziennie⁵.

Tytoń, definiowany jako każdy rodzaj preparatu wytworzonego z liści rośliny należącej do rodzaju *Nicotiana*, jest głównym czynnikiem ryzyka raka jamy ustnej na świecie^{2,6}. Chociaż liście tytoniu zawierają jedynie 5% nikotyny, to właśnie ta psychoaktywna substancja, poprzez łączenie się z receptorami nikotynowymi acetylocholininy, jest odpowiedzialna za takie skutki, jak przyspieszone bicie serca, zwężenie naczyń krwionośnych lub zwiększenie uwagi. Substancja ta ma wpływ uzależniający na osoby predysponowane genetycznie, psychicznie lub społecznie². Tytoń może być spożywany na wiele sposobów, jed-

nak w krajach europejskich najbardziej powszechne jest jego palenie (papierosy, cygara, fajki). W Indiach bardzo popularne jest palenie papierosów bidi, mieszanki tytoniu ręcznie zawijanej w liście hurmy, co wynika zarówno z tradycji, jak i niższej ceny tego wyrobu⁷. Dym tytoniowy zawiera ponad 600 substancji chemicznych, wśród nich ponad 60 substancji kancerogennych, m.in. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, takie jak benzopiren i benzoatracen, nitrozoaminy swoiste dla tytoniu (TSNA), 4-(metylonitrozamina)-1-(3-pirydylo)-1-butaton (NNK) i N-nitrozonornikotyna (NNN), aromatyczne aminy i aldehydy takie jak formaldehyd lub aldehyd octowy, oraz metale takie jak arsen lub ołów⁸. Te główne czynniki rakotwórcze sprzyjają zmianom genetycznym, zwłaszcza gdy zostaną aktywowane przez mechanizmy enzymatyczne. Polimorfizmy, które zmieniają funkcję genów zaangażowanych w aktywację lub detoksycację substancji rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym, mogą potencjalnie wpływać na ryzyko zachorowania na raka związanego z konsumpcją tytoniu⁸.

Ocenia się, że stosunkowe ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej w przypadku osób spożywających tytoń jest od 2 do 13 razy większe niż u osób nieużywających tytoniu. Stopień ryzyka zależy od dawki, rosnąc istotnie przy wyższej konsumpcji, długotrwałym uzależnieniu i wczesnym wieku rozpoczęcia konsumpcji tytoniu, szczególnie przed ukończeniem 16. roku życia⁹⁻¹². W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa Gandini i wsp.¹³ podaje, że ryzyko oszacowane na podstawie zgromadzonych danych jest o 3,43 razy wyższe u palaczy niż u osób nieużywających tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka regionu głowy i szyi rośnie znacząco, jeśli nałóg palenia tytoniu trwa ponad 20 lat i związany jest z wypalaniem ponad 20 papierosów dziennie¹³. Rzucenie palenia zmniejsza stosunkowe ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej; 10 lat po rezygnacji z nałogu można osiągnąć stopień ryzyka porównywalny z tym, który przypisywany jest osobom niepalącym¹.

Wszystkie produkty tytoniowe są kancerogenne (IARC, 2012) i brak jest dowodów świadczących o tym, że zastąpienie palenia tytoniu innym wyrobem tytoniowym lub bezdymnym paleniem jest nieszkodliwe^{1,14}.

2.2.2. Tytoń bezdymny oraz liście betelu

Tytoń może mieć bezpośredni kontakt z błoną śluzową bez procesu spalania (tytoń bezdymny). W niektórych krajach bywa konsumowany w rozmaitych postaciach, np. jako tabaka, snus lub tytoń do żucia¹. Udowodniono, że konsumpcja tytoniu w formie tabaki w państwach Ameryki Północnej oraz w krajach skandynawskich ma związek z rakiem błony śluzowej. Snus w formie spożywanej w Szwecji ma prawdopodobnie niższą zawartość nitrozaminy¹⁴. Komercyjnie pakowany tytoń do żucia spożywany na subkontynencie indyjskim, określane jako gutka, przyczynia się znacznie do zwiększenia ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej w Indiach¹⁵.

Najbardziej popularną formą preparatu do żucia w regionach Azji Południowej, Pacyfiku oraz wśród migrantów z tych obszarów jest betel, mieszanka z pieprzem żuwnym. Jest to prawdopodobnie najstarsza mieszanka substancji psychoaktywnych na świecie, obecnie czwarta pod względem popularności. Wyroby z betelu do żucia składają się z mieszanki (paan) takich składników, jak areka, orzechy arekowe z palmy betelu (*Areca catechu* L.), wodorotlenku wapnia (wapno) i czasem tytoniu, zawiniętej w liście palmy betel⁷. Wyrób ten umieszcza się w przedsionku jamy ustnej, w pobliżu błony śluzowej, a następnie żuje przez kilka minut. Głównym celem jest uwolnienie alkaloidów, takich jak arekolina, które poprzez aktywację receptorów muskarynowych stymulują wydzielanie śliny, zwiększają koncentrację oraz wywołują stan euforii. Istnieje silny związek między nawykiem żucia betelu a występowaniem raka jamy ustnej, prawdopodobnie z powodu wytwarzania substancji rakotwórczych, takich jak nitrozaminy, oraz reaktywnych form tlenu. Liście betelu są rakotwórcze zarówno z dodatkiem tytoniu, jak i bez niego¹⁶. Dodatek tytoniu do mieszanki z pieprzem żuwnym piętnastokrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka^{1,2}.

Dowody na to, że nawyk ten jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej, zostały potwierdzone przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ICRA) i są powiązane z wysoką zachorowalnością na tego raka krajach, gdzie betel jest często spożywany bez dodatku tytoniu, np. Papui Nowej Gwinei, Guam lub Tajwanie. Ponadto jego znaczne spożycie przez kobiety w krajach azjatyckich może tłumaczyć wysoką zachorowalność na raka jamy ustnej w błonie śluzowej policzków kobiet zamieszkujących wymienione regiony. Orzechy arekowe są także główną przyczyną zwłóknienia podśluzówkowego jamy ustnej, potencjalnie złośliwego schorzenia, w którym wskaźnik transformacji złośliwej wyniósł 7% w ciągu 10 lat^{1,14}.

2.2.3. E-papierosy

Papierosy elektroniczne, czyli e-papierosy, składają się z urządzenia elektronicznego, które wykorzystuje ciepło do przekształcenia cieczy (e-liquid) w parę, która jest następnie wdychana. Ciecz może zawierać różnorodne substancje, w tym nikotynę, generując stężenia nikotyny w krwi tętniczej podobne do tych w krwi palacza, jednak bez fizycznego spalania tytoniu¹⁷. Ostatnie doniesienia sugerują, że e-papierosy mogą ułatwić rzucenie palenia, wskazując na fakt, że są one skuteczne (szczególnie e-papierosy zawierające nikotynę¹⁹) w podtrzymaniu aspektu psychologicznego uzależnienia, jednocześnie stopniowo eliminując uzależnienie fizyczne¹⁸. Jednak wydaje się, że e-papierosy nie zwiększają szans na rzucenie palenia, lecz po prostu prowadzą do ograniczenia konsumpcji zwykłych papierosów, w przeciwieństwie do całkowitego zerwania z nałogiem²⁰. Pojawiają się też odmienne stanowiska, według których niektórzy użytkownicy e-papierosów mogą zostać palaczami. Są też inne negatywne aspekty, niektóre substancje toksyczne w cieczy stosowanej w e-papierosach zostały wykryte w samym urządzeniu elektronicznym. Ponadto pojawiają się doniesienia o takich szkodliwych skutkach, jak podrażnienie śluzówki oraz wzrost ciśnienia krwi. Jednak głównym problemem jest brak długookresowych badań kontrolnych dotyczących długoterminowych skutków używania tych urządzeń¹⁹.

2.2.4. Alkohol

Głównym składnikiem napojów alkoholowych jest etanol, który jest metabolizowany przez dehydrogenazę alkoholową (ADH) do aldehydu octowego i który – obok takich substancji jak nitrozoaminy – jest główną przyczyną rakotwórczego działania alkoholu²¹.

Nadmierne spożycie alkoholu (powyżej 14 jednostek tygodniowo) to drugi co do ważności czynnik ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej, wiązany z trzy- do pięciokrotnie wyższym ryzykiem zachorowania na raka jamy ustnej^{1,21}. Ryzyko jest zależne od dawki alkoholu, a zgodnie z wynikami badań Tramacere i wsp.²², stosunkowe ryzyko wzrasta o:

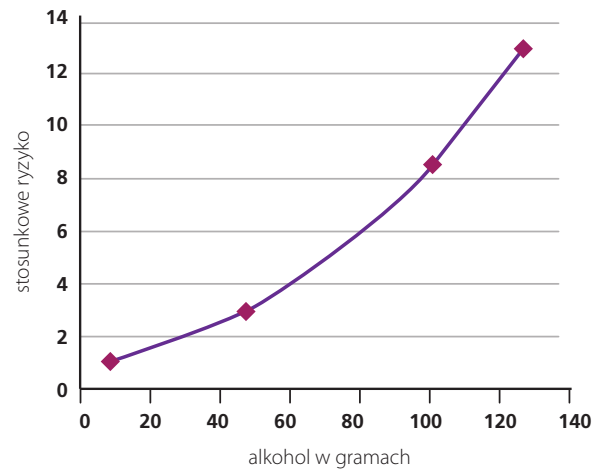
- 1,29 razy przy spożyciu 10 g etanolu dziennie,
- 3,24 razy przy spożyciu 50 g etanolu dziennie,
- 8,61 razy przy spożyciu 100 g etanolu dziennie,
- 13,02 razy przy spożyciu 125 g etanolu dziennie.

W niektórych badaniach wykazano natomiast, że niewielkie spożycie czerwonego wina ma właściwości ochronne²³.

Choć istnieją badania sugerujące zwiększone ryzyko raka jamy ustnej powodowane używaniem płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol, systemowe przeglądy piśmiennictwa oraz metaanalizy nie dostarczają dowodów na poparcie tej tezy^{2,24,25}. Niemniej jednak pojawiły się doniesienia, że alkohol zawarty w płynach do płukania ust może być rozkładany w jamie ustnej do aldehydu octowego przez bakterie znajdujące się w biofilmie jamy ustnej, które u tych osób mogą wzmacniać wpływ aldehydu octowego. W świetle powyższych informacji jest możliwe, że osoby, które nie dbają o higienę jamy

ustnej są bardziej podatne, zwłaszcza gdy alkohol jest przetrzymywany w ustach w bezpośrednim kontakcie ze śluzówką jamy ustnej²⁶.

Jak stwierdzono wcześniej, chociaż tytoń i alkohol stanowią niezależne czynniki ryzyka, jeśli występują łącznie, osiągają wykładniczy efekt synergiczny, zwiększając ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej aż 38-krotnie względem osób, które powstrzymują się od obu tych używek^{9,27}. Ponadto nadmierne spożycie alkoholu prowadzi do znaczących niedoborów odżywczych, co w przypadku nowotworów jamy ustnej także może być czynnikiem ryzyka⁹.



2.2.5. Promieniowanie słoneczne

Promieniowanie ultrafioletowe (UVB) nasila rozwój raka płaskonabłonkowego, szczególnie zlokalizowanego na dolnej wardze. Osoby o jasnej karnacji przy częstej ekspozycji na słońce, która jest nieunikniona w niektórych zawodach (np. rolnicy lub rybacy), są szczególnie narażone na rozwój raka warg. Ten rodzaj nowotworu występuje częściej u starszych mężczyzn. Jest często diagnozowany we wczesnym stadium, co może wynikać z jego widocznego umiejscowienia, i w większości przypadków daje dobre rokowania³.

2.2.6. Dieta i inne czynniki żywieniowe

W 10% do 15% przypadków dieta może mieć związek etiologiczny z rakiem jamy ustnej^{3,28}. W ciągu ostatnich dwóch stuleci, po rewolucji przemysłowej, nawyki żywieniowe w krajach rozwiniętych uległy diametralnej zmianie. Dieta wzbogaciła się w tłuszcze nasycone oraz węglowodany oczyszczone, jednocześnie ubożąc w warzywa oraz owoce. Monotonne diety, ubogie w warzywa i owoce, z niedoborem żelaza są kojarzone ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej^{2,3,28}. Podobnego związku upatruje się w odniesieniu do spożycia czerwonego mięsa. Wykazano, że diety bogate w owoce, warzywa oraz foliany chronią przed rozwojem raka jamy ustnej dzięki zawartości przeciwutleniaczy i związków antynowotworowych, takich jak witaminy A, C i E, retinol, kwas foliowy, karoten oraz inne karotenoidy, flawonoidy i fitosterole. W niektórych badaniach wykazano ochronny wpływ kawy^{3,29}.

2.2.7. Wirus brodawczaka ludzkiego

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), należący do rodziny brodawczakowatych, od 1983 r. jest łączony z kancerogenezą grupy nowotworów jamy ustnej^{2,30}. Od tamtego czasu w piśmiennictwie można znaleźć różne dane dotyczące częstości współwystępowania HPV i raka ustnej części gardła. Odkryto ponad 150 typów HPV, z których około 15 zostało powiązanych z wysokim potencjałem onkogennym oraz zaklasyfikowanych jako typy wysokiego ryzyka (np. typy 16 i 18). HPV typu 16 stanowi 75% wszystkich wirusów HPV współwystępujących z rakiem części ustnej gardła, podczas gdy typy 18, 31 i 33 zostały odnotowane w nielicznych przypadkach^{1,31}.

HPV współwystępuje w ponad 25% przypadków wszystkich nowotworów regionu głowy i szyi, a szczególnie często (ok. 50%) stwierdzany jest przy raku części ustnej gardła (tylna część języka, migdałki, podniebienie miękkie oraz część ustana gardła), co jest skutkiem kontaktu orogenitalnymi. Niemniej IARC stwierdza stosunkowo niewielki, bo wynoszący jedynie 3,9% przypadków, stopień współwystępowania wirusa HPV i raka jamy ustnej. Badania wykazały obecność wirusa HPV typów wysokiego ryzyka (HR-HPV) w zmianach przednowotworowych, przypadkach raka przedinwazyjnego, inwazyjnego, a nawet w przerzutach do węzłów^{1,30-33}.

W onkogennym działaniu wirusa HPV pośredniczą białka E6 oraz E7, które mają zdolność blokowania i dezaktywacji genu wytwarzającego białko p53 będące supresorem guza (białko E6), oraz białka pRb (białko E7). W następstwie tego możliwe jest wykrycie w badaniu immunohistochemicznym ekspresji p16, które jest bardzo wyraźne w guzach związanych z HPV, a nieobecne w przypadkach guzów, gdzie nie stwierdza się występowania HPV. W świetle powyższych danych, ekspresja p16 jest obecnie uważana za marker zastępczy raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi (SCCHN) indukowanego przez wirus HPV i łatwo wykrywalna w badaniu immunohistochemicznym^{1,30-34}.

Co ciekawe, wiele nowotworów zainfekowanych przez wirus HPV wysokiego ryzyka diagnozowanych jest u młodych pacjentów, niepalących i spożywających niewiele alkoholu. Wiele przypadków dotyczyło pacjentów wykazujących takie zachowania seksualne, jak liczni partnerzy, wczesna inicjacja seksualna i częste kontakty orogenitalne. Rak jamy ustnej występuje coraz częściej u kobiet ze zdiagnozowanym HPV-zależnym rakiem szyjki macicy oraz u ich partnerów³⁵. Pod względem histologicznym są to guzy mniej zróżnicowane, nierogowaciejące, bazaloidalne, bez mutacji genu TP53, z niską ekspresją p53, pRb i komórek cykliny D1 oraz zwiększoną ekspresją białka p16. W części ustnej gardła takie guzy, szczególnie ze stwierdzonym występowaniem wirusa HPV wysokiego ryzyka i wysoką ekspresją białka p16, dają lepsze rokowania oraz lepszą odpowiedź na zastosowane leczenie³³⁻³⁴.

Powyższe informacje pozwalają na wyodrębnienie dwóch typów raków części ustnej gardła, związanych z dwiema grupami czynników ryzyka:

- nowotwory związane z nadmierną konsumpcją tytoniu i alkoholu,
- nowotwory związane przede wszystkim z zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka.

Szacuje się, że dzięki pojawieniu się szczepionki przeciw wirusowi HPV spadnie liczba przypadków raka szyjki macicy oraz, prawdopodobnie, raka jamy ustnej (głównie części ustnej gardła).

2.2.8. Inne czynniki

Wśród czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej sporadycznie wymieniane są też poniższe okoliczności, znacznie rzadsze lub poparte mniej spójnymi dowodami naukowymi¹.

Występowanie obniżonej odporności organizmu może być powiązane z wyższym ryzykiem powstania nowotworu jamy ustnej. Jak wiadomo, po przeszczepie nerki lub innego organu rutynowo podaje się leki immunosupresyjne (np. azatiopryna lub cyklosporina). W niektórych przypadkach stosowania długotrwałej terapii immunosupresyjnej, np. w przypadkach stanów zapalnych jelit (m.in. choroba Crohna) pojawia się podwyższone ryzyko rozwoju raka jamy ustnej, a dokładnie raka języka. Związek między nowotworami jamy ustnej a zakażeniem wirusem HIV jest zagadnieniem wzbudzającym kontrowersje. Chociaż u pacjentów tych ryzyko powstania mięsaka Kaposiego lub chłoniaka nieziarnicznego jest wyższe, jakkolwiek związek między zakażeniem wirusem HIV a rakiem kolczysto-komórkowym pozostaje niejasny¹.

Niektóre badania sugerują dziedziczny związek rozwoju (większe ryzyko wystąpienia) nowotworów jamy ustnej u osób, które są krewnymi pierwszego stopnia pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jamy ustnej. Są one narażone na stosunkowo większe, bo od 1,1 do 3,8 razy wyższe, ryzyko zachorowania na nowotwór^{2,37}. Dziedziczna niestabilność genetyczna także zwiększa podatność na nowotwory jamy ustnej. Polimorfizmy w enzymach z grupy dehydrogenaz (ADHB1 i ADH7), które metabolizują alkohol do aldehydu octowego, mogą warunkować lepszą ochronę przez nowotworami górnej części przewodu oddechowo-trawiennego. Genetycznie warunkowane zespoły lub stany chorobowe mogą z kolei przyczynić się do zezłżliwienia zmian w jamie ustnej.

W przypadku dyskeratozy wrodzonej, rzadkiego schorzenia dziedzicznego, której objawami są m.in. leukoplakia oraz erytroplakia jamy ustnej, zmiany pigmentacji skóry, dystrofia paznokci oraz zaburzenia hematologiczne, w jamie ustnej mogą rozwinąć się nowotworowe zmiany złośliwe. Podobnie w przypadkach skóry pergaminowej lub niedokrwistości Fanconiego odnotowywana jest zwiększona częstość występowania nowotworów jamy ustnej. Wykazano też, że autoimmunizacyjny zespół wielogruczołowy typu 1 (APS-1), schorzenie dziedziczone autosomalnie recesywnie, kojarzony jest z chroniczną kandydozą jamy ustnej, która zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów jamy ustnej^{2,37}.

Yerba mate to napar z liści ostrokrzewu paragwajskiego (*Ilex paraguariensis*), popularny w krajach Ameryki Południowej, takich jak Argentyna, Urugwaj oraz południowa część Brazylii. Yerba mate spożywana jest jako bardzo gorący napój. Dassanayaka i wsp.³⁸ początkowo odnotowali związek między tym napojem a zwiększonym ryzykiem raka jamy ustnej, zaś niedawno opublikowana metaanaliza potwierdziła, że yerba mate stanowi czynnik ryzyka występowania nowotworów górnej części przewodu pokarmowego i układu oddechowego³⁹.

Wyniki badań z rakiem jamy ustnej wiążą utratę zębów, przewlekły uraz, choroby przyzębia oraz brak właściwej higieny jamy ustnej². Niektóre gatunki bakterii obecne w płytce nazębnej (szczególnie u pacjentów z chorobami przyzębia i słabą higieną jamy ustnej) wytwarzają aldehyd octowy, który – rozprzestrzeniając się wraz ze śliną – może mieć działanie genotoksyczne²⁶. Występowanie przewlekłego urazu powodowanego przez źle dopasowaną protezę lub ułamany ząb także może być kojarzony z wyższym ryzykiem wystąpienia raka jamy ustnej^{40,41}.

Istnieją też doniesienia o związku między rakiem jamy ustnej a niższym statusem społeczno-ekonomicznym pacjentów⁴². Ludzie gorzej usytuowani są prawdopodobnie bardziej narażeni na czynniki ryzyka, w tym spożycie tytoniu i alkoholu, a jednocześnie prawdopodobnie rzadziej będą korzystać z opieki stomatologicznej. Niemniej, Conway i wsp.⁴² dostarczyli dowodów świadczących, że status społeczno-ekonomiczny jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej.

Znane są też doniesienia sugerujące, że zakażenie grzybami *Candida albicans* jest czynnikiem powiązanim z powstawaniem zmian złośliwych śluzówki jamy ustnej, szczególnie w przypadku przewlekłej kandydozy hiperplastycznej (leukoplakii grzybiczej). Niemniej częstotliwość takich transformacji jest stosunkowo niska¹. Od dawna twierdzi się, że keratoza jamy ustnej zawierającej drożdże lub strzępki grzyba *Candida albicans* niesie ze sobą zwiększone ryzyko progresji w kierunku nowotworu złośliwego, dlatego w przypadkach stwierdzenia tych drobnoustrojów należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze (miejscowe i/lub ogólnoustrojowe).

2.3. Działania profilaktyczne – co należy robić?

Ponieważ główne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej związane są ze stylem życia i indywidualnymi nawykami, podjęcie działań profilaktycznych jest jak najbardziej możliwe i zalecane. Jako że główne czynniki ryzyka to spożywanie wyrobów tytoniowych i/lub betelu (orzechów arekowych), nadużywanie alkoholu, infekcje wirusem HPV oraz niedobory dietetyczne, należy wdrażać działania ukierunkowane na wykluczenie tych czynników ryzyka. Z dużym prawdopodobieństwem należy stwierdzić, że ponad 50% przypadków nowotworów jamy ustnej można uniknąć poprzez wyeliminowanie konsumpcji tytoniu oraz ograniczenie spożywania alkoholu, szczególnie u osób, których współwystępują oba te czynniki.

Można to osiągnąć przez zwiększenie świadomości społecznej i powszechną edukację, a także przez wdrażanie powszechnej polityki, łącznie z polityką rządową, ukierunkowanej na ograniczanie czynników ryzyka w społeczeństwie.

2.3.1. Rezygnacja z palenia tytoniu

Powszechnie wiadomo, że rezygnacja z konsumpcji tytoniu zmniejsza stosunkowe ryzyko zachorowania na nowotwory jamy ustnej na tyle, że po 10 latach stopień ryzyka jest porównywalny z ryzykiem szacowanym dla osób niepalących. Decyzja o zaprzestaniu palenia może też wstrzymać rozwój niektórych potencjalnie złośliwych schorzeń jamy ustnej (zob. Rozdział 3), a tym samym dodatkowo zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej. W metaanalizie Gandiniego i wsp.¹³ szacunek ryzyka dla byłych palaczy (wynoszący OR 1,40 CI: 0,99-2,00) był istotnie niższy niż dla osób nadal palących (OR 3,43 CI:2,37-4,94)^{1,2,4,13,43}.

Leczenie uzależnienia od tytoniu stanowi główny element profilaktyki raka jamy ustnej, zwłaszcza wśród pacjentów wysokiego ryzyka. Terapię należy prowadzić z pomocą lekarzy podstawowej ochrony zdrowia (łącznie ze lekarzami stomatologii oraz pozostałym personelem stomatologicznym) oraz, gdy tylko jest to możliwe, z udziałem specjalistycznych poradni antynikotynowych.

Procedury postępowania, opracowane na podstawie wyników badań naukowych, powinny znaleźć się w dzienniku pracy lekarza stomatologii, tak by mogli pomagać swoim pacjentom w zerwaniu z tym uzależnieniem. Praktykujący stomatolodzy powinni udzielać porad pacjentom, by nakłonić ich do zaprzestania palenia, oraz kierować ich (gdy jest to możliwe) do kliniki antynikotynowej po dalsze wsparcie. Rzetelnie opracowane procedury działania zawierają pięć kroków motywujących palaczy do rzucenia nałogu. Są to: pytaj (*ask*), doradź (*advise*), oceń (*assess*), pomóż (*assist*) i zorganizuj (*arrange*), tzw. 5A' Niektóre źródła internetowe mogą pomóc dentystom poszerzyć wiedzę w tym zakresie i ułatwić powyższe działania (np. <http://smokingcessationtraining.com>)⁴⁴.

2.3.2. Umiar w spożyciu alkoholu

Kolejne działania profilaktyczne związane są z doradzaniem umiarkowania w spożyciu alkoholu. Obejmują nie tylko szerzenie wiedzy i świadomości o zagrożeniach płynących z nadużywania alkoholu, ale także identyfikację osób uzależnionych od alkoholu i kierowanie ich do ośrodków leczenia. Zgodnie z europejskimi wytycznymi, powinniśmy zalecać ograniczenie spożycia alkoholu do dwóch porcji dziennie dla mężczyzn i jednej dla kobiet, oraz zniechęcać do picia na umór, które szczególnie rozpowszechniło się wśród osób w młodym wieku. W Wielkiej Brytanii w odniesieniu do kobiet i mężczyzn zaleca się obecnie spożywanie do 14 jednostek alkoholu tygodniowo, z zaleceniem powstrzymania się od upijania. Nawet niewielkie interwencje ze strony lekarzy i personelu stomatologicznego dotyczące spożywania alkoholu mogą ograniczyć częstość raków jamy ustnej oraz potencjalnie złośliwych zmian w jamie ustnej. Pomocne mogą okazać się też zasoby internetowe, np. aplikacja *alkomat*, pozwalająca na samodzielny pomiar ilości spożytego alkoholu (www.drinksmeter.com)^{1,4,5,43}.

2.3.3. Ochrona ust

Świadomość oraz wiedza dotyczące ochrony ust przed słońcem są szczególnie istotne dla osób o jasnej karnacji, zamieszkujących południe Europy, Australię, Kanadę czy Izrael. Stosowanie kremów do ochrony ust oraz noszenie ochronnego nakrycia głowy może ograniczyć ekspozycję na działanie promieniowania UVB^{1,4,43}.

2.3.4. Porady dietetyczne

Niewykluczone, że to właśnie czynniki związane z żywieniem są najłatwiejszym do wdrożenia elementem profilaktyki nowotworów jamy ustnej. Należy zachęcać do spożywania odpowiedniej dziennej ilości świeżych owoców i warzyw, zawierających takie prozdrowotne składniki odżywcze, jak witaminy

A, C oraz E, które jako przeciwutleniacze wyłapują i neutralizują czynniki mutagenne. Witaminy najlepiej dostarczać organizmowi w postaci naturalnej, w czerwonych, żółtych oraz zielonych owocach, a także warzywach o niskiej zawartości skrobi. Powinniśmy zachęcać do spożywania około pięciu porcji takiego pożywienia dziennie. Tego typu komunikaty promujące zdrowe odżywianie można kierować zarówno do całego społeczeństwa, jak i do pojedynczych osób, szczególnie w trakcie prowadzenia praktyki klinicznej^{1,4,23,28,43}.

2.3.5. Chemoprolaktyka

Chemoprolaktyka odnosi się do właściwego doboru oraz regularnego spożywania diety bogatej w składniki antynowotworowe (wspomniane w podrozdziale 2.3.4) oraz do stosowania terapii medycznych – z zastosowaniem naturalnych lub syntetycznych produktów leczniczych – w celu powstrzymania lub odwrócenia procesu rozwoju raka. Leki chemoprolaktyczne mogą być stosowane w terapii miejscowej, nakładane w miejscach jamy ustnej narażonych na większe ryzyko rozwoju raka, lub też mogą być podawane jako leki ogólnoustrojowe. Do tej pory większość badań doświadczalnych dotyczących chemoprolaktyki stosowanej w celu zapobiegania nowotworom jamy ustnej była i nadal jest ukierunkowana na grupy wyższego ryzyka onkologicznego, np. pacjenci z leukoplakią jamy ustnej lub zwłóknieniem podśluzówkowym jamy ustnej (zob. rozdział 3). Podawanie leków chemoprolaktycznych ma na celu sprostanie wyzwaniu, jakim są zabiegi chirurgiczne w przypadkach takich potencjalnie rakotwórczych zmian chorobowych⁴⁵.

Do tej pory przebadano wiele grup substancji, które mogą pełnić rolę chemoprolaktyczną, Wśród nich można wymienić następujące składniki oraz substancje naturalne:

- witamina A i retinoidy,
- betakaroten i karotenoidy,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ – ketorolac, celekosbyk,
- składniki herbaty,
- chińskie mieszanki ziołowe,
- liofilizowane czarne maliny,
- inhibitor Bowmana-Birka (inhibitory proteinaz),
- kurkuma,
- aloes.

Powyższe substancje mogą działać dzięki różnym mechanizmom, najczęściej jednak są to antyoksydanty, które ograniczają wywołane stresem oksydacyjnym uszkodzenia DNA, do których mogą przyczyniać się konkretne czynniki mutagenne, takie jak tytoń. Innym z kolei mechanizmem działania pewnej liczby retinoli jest inhibicja aktywacji czynnika NF-κB.

Podczas gdy liczne badania nad chemoprolaktyką wykazały istotnie wyższy poziom ustępowania zmian przedrakowych w leczeniu klinicznym, w porównaniu z placebo lub zaniechaniem leczenia, żaden z wymienionych środków nie był poddany badaniom wieloletnim, które mogłyby wykazać jakiegokolwiek korzyści w zapobieganiu rozwojowi raka⁴⁵.

2.3.6. Zapobieganie zakażeniu wirusem HPV

Ze względu na potencjalny udział wirusa HPV wysokiego ryzyka w etiologii nowotworów, a zwłaszcza raka części ustnej gardła, celem w profilaktyce jest podanie szczepionki przeciwko HPV wszystkim młodym ludziom, szczególnie przez ich inicjację seksualną. Obecnie istnieją szczepionki przeciwko 9 typom wirusa HPV, łącznie z genotypami HPV16 i HPV18. Są one oficjalnie rekomendowane do szczepień młodych dziewcząt w celu zapobiegania rakowi szyjki macicy. W Australii oraz w Portugalii ze szczepio-

nek przeciwko HPV korzystać mogą także chłopcy, a obecnie rozważane jest wprowadzenie programów szczepień niezależnych od płci⁴⁶. Rząd Wielkiej Brytanii wprowadził od roku 2020 program bezpłatnych szczepień dla chłopców w ramach Narodowej Służby Zdrowia (NHS).

Oczekuje się, że szczepionka ta spowoduje również zmniejszenie liczby przypadków raka ustnej części gardła, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. W związku z powyższym można wnosić, że szczepienia ochronne będą w przyszłości ograniczać ryzyko infekcji wirusem HPV16/18, zaś dostępność szczepionek przeciwko HPV powinna zostać wpisana do krajowych strategicznych polityk antynowotworowych^{1,4,43}.

2.4. Punkty kluczowe

- Ponad 75% przypadków raka jamy ustnej przypisywanych jest spożyciu tytoniu (w formie dymnej oraz bezdymnej) i nadużywaniu alkoholu.
- Dym tytoniowy zawiera ponad 600 substancji chemicznych, a ponad 60 z nich jest rakotwórcza, np. węglowodory, aminy aromatyczne, formaldehyd, a nawet arsen i ołów.
- Nadmierne spożycie alkoholu (powyżej 14 jednostek tygodniowo) to drugi co do znaczenia czynnik ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej.
- Promieniowanie ultrafioletowe nasila występowanie raka wargi, szczególnie wargi dolnej.
- Dieta uboga w świeże warzywa lub bogata w czerwone mięso jest kojarzona z wyższym ryzykiem rozwoju raka jamy ustnej.
- Wirus HPV jest stwierdzany w ponad 25% przypadków wszystkich nowotworów regionu głowy i szyi, zwłaszcza raka części ustnej gardła.
- Eliminując konsumpcję tytoniu oraz ograniczając spożycie alkoholu, można by zapobiec co najmniej 50% nowotworów jamy ustnej.
- Drobne działania ze strony lekarzy i personelu stomatologicznego zachęcające pacjentów do rzucenia nałogu nikotynowego i spożywania alkoholu mogłyby pomóc w ograniczaniu liczby przypadków raka jamy ustnej.
- Stosowanie kremów ochronnych do ust oraz noszenie ochronnego nakrycia głowy mogą ograniczyć ekspozycję na promieniowanie UVB.
- Należy zalecać dietę bogatą (co najmniej 5 porcji dziennie) w czerwone, żółte i zielone owoce oraz warzywa o niskiej zawartości skrobi.
- Profilaktyczne szczepienia przeciwko wirusowi HPV wszystkich młodych ludzi, zwłaszcza przed inicjacją seksualną, to kolejny cel w profilaktyce nowotworów jamy ustnej.

Bibliografia

- ¹ Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2008;45(4):309–316.
- ² Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 2005;41:244–260.
- ³ Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumors cells. *N Engl J Med.* 2002;347:1593–1603.
- ⁴ Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *Br Dent J.* 2009;207:471–475.
- ⁵ Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P; INHANCE consortium. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis.* 2015;21(6):685–693.
- ⁶ Petersen PE. Oral cancer prevention and control – the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol.* 2009;45:454–460.
- ⁷ Rahman M, Sakamoto J, Fukui T. Bidi smoking and oral cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2003;106:600–604.
- ⁸ International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.* Vol. 83. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking.* IARC, Lyon, 2004: 81–82.
- ⁹ Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S i wsp. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48:3282–3287.
- ¹⁰ Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 2000;36:170–174.
- ¹¹ Zheng T, Holford T, Chen Y, Jiang P, Zhang B, Boyle P. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol.* 1997;33:82–85.
- ¹² Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya S. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case control study in Southern England. *J Oral Pathol Med.* 2004;33:525–532.
- ¹³ Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122:155–164.
- ¹⁴ Hirsch JM, Wallstrom M, Carlsson A-P, Sand L. Oral cancer in Swedish snuff dippers. *Anti Cancer Res.* 2012;32:3327–3330.
- ¹⁵ Chaturvedi P. Gutka or areca nut chewer's syndrome. *Indian J Cancer.* 2009;46(2):170–172.
- ¹⁶ Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer.* 2014;135(6):1433–1443.
- ¹⁷ Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction.* 2014;109(3):500–507.
- ¹⁸ Bullen C, Williman J, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Walker N. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health.* 2013;13:210.
- ¹⁹ Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, Begh R, Farley A, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD005231.
- ²⁰ Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction.* 2011;106(11):2017–2028.
- ²¹ Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8:292–293.
- ²² Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. *Part 1: overall results and dose-risk relation.* *Oral Oncol.* 2010;46:497–503.

- ²³ Aziz MH, Kumar R, Ahmad N. Cancer chemoprevention by resveratrol: in vitro and in vivo studies and the underlying mechanisms. *Int J Oncol.* 2003;23:17–28.
- ²⁴ Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Levenstein M. Oral cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst.* 1983;70:255–260.
- ²⁵ La Vecchia C. Mouthwash and oral cancer risk: an update. *Oral Oncol.* 2009;45:198–200.
- ²⁶ Bloching M, Reich W, Schubert J, Grummt T, Sandner A. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. *Oral Oncol.* 2007;43:933–939.
- ²⁷ Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, i wsp. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541–550.
- ²⁸ World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global prospective.* Washington, DC: American Institute for Cancer Research (AICR); 2007.
- ²⁹ Miranda J, Monteiro L, Albuquerque R, Pacheco JJ, Khan Z, Lopez-Lopez J, Warnakulasuryia S. Coffee is protective against oral and pharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;22(5):e554–e561.
- ³⁰ Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Pathol* 1983;12:418–424.
- ³¹ Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, Campisi G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol.* 2008;19:1681–1690.
- ³² Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, i wsp. Human Papillomavirus and Oral Cancer: *The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study.* *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783.
- ³³ Weinberger PM, YuZ, Kountourakis P i wsp. Defining molecular phenotypes of human papillomavirus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: validation of three class hypothesis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(3):382–389.
- ³⁴ Gillison ML, Harris J, Westra W i wsp. Radiation Therapy Oncology Group. Survival outcomes by tumour human papillomavirus (HPV) status in stage III–IV oropharyngeal cancer (OPC) in RTOG 0129. *J Clin Oncol.* 2009;27(15 Suppl);Abstract 6003.
- ³⁵ Sathasivam HP, Bhatia R, Bradley P, Robson A, Paleri V, Cocks H, Oozeer N, Milne D, Sloan P, Robinson M. Concurrent HPV-related oropharyngeal carcinoma in four couples. *Oral Oncol.* 2018;86:33–37.
- ³⁶ Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol.* 2006;24(17):2606–2611.
- ³⁷ Jefferies S, Foulkes WD. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2001;37:115–126.
- ³⁸ Dasanayake AP, Silverman AJ, Warnakulasuriya S. Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2010;46:82–86.
- ³⁹ Mello FW, Scotti FM, Melo G, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Maté consumption association with upper aerodigestive tract cancers: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018;82:37–47.
- ⁴⁰ Piemonte ED, Jerónimo LP. Evidence for chronic mechanical irritation as a causative factor in oral cancer: Evaluation of Bradford Hill criteria. *Trans Res in Oral Oncol.* 2018;3:1–10.
- ⁴¹ Piemonte E, Lazos J, Belardinelli P, Secchi D, Brunotto M, LanfranchiTizeira H. Oral cancer associated with chronic mechanical irritation of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(2):e151–160.
- ⁴² Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008;122:2811–2819.

- ⁴³ Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45:340–350.
- ⁴⁴ Keat R, Fricain JC, Catros S, Monteiro L, Silva LM, Diniz-Freitas M, i wsp. The Dentist's Role in Smoking Cessation Management – A Literature Review and Recommendations: Part 2. *Dent Update.* 2018;45:298–309.
- ⁴⁵ Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, i wsp. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD001829.
- ⁴⁶ Prue G, Lawler M, Baker P, Warnakulasuriya S. Human papillomavirus (HPV): making the case for 'Immunisation for All'. *Oral Dis.* 2017;23(6):726–730.

Rozdział 3:

Profilaktyka wtórna nowotworów jamy ustnej

3.	Wstęp	29
3.1.	Edukacja społeczeństwa	30
3.1.1.	Świadomość społeczna	30
3.1.2.	Samodzielne badanie jamy ustnej	30
3.1.3.	Rola lekarza stomatologa	31
3.1.4.	Zwiększanie świadomości	32
3.1.5.	Punkty kluczowe	32
3.2.	Potencjalnie złośliwe zmiany w jamie ustnej	32
3.2.1.	Erytroplakia	33
3.2.2.	Leukoplakia	34
3.2.3.	Erytroleukoplakia	35
3.2.4.	Włóknienie podśluzówkowe	35
3.2.5.	Rogowacenie słoneczne/starcze	36
3.2.6.	Liszaj płaski jamy ustnej	37
3.2.7.	Zmiany lichenoidalne w jamie ustnej	39
3.2.8.	Toczeń rumieniowaty krążkowy	39
3.2.9.	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD)	40
3.2.10.	Zmiany na podniebieniu w przypadku palenia odwrotnego	41
3.2.11.	Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	41
3.2.12.	Dyskeratoza wrodzona	42
3.3.	Badanie przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej	42
3.3.1.	Definicja	42
3.3.2.	Konwencjonalne badanie jamy ustnej	44
3.3.3.	Inne techniki diagnostyczne w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej	47
3.3.5.	Dowody dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej	47
3.3.6.	Ekonomiczny aspekt badań przesiewowych	48
3.3.7.	Rola lekarza dentystry	48
3.3.8.	Materiały edukacyjne skierowane do lekarzy POZ / lekarzy pierwszego kontaktu na temat wykrywania i wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej	51
3.3.9.	Punkty kluczowe	51
3.4.	Techniki służące do wczesnego wykrywania nowotworów	51
3.4.1.	Podsumowanie głównych technik wspomagających	52
3.4.2.	Wyniki badań dotyczących stosowania technik wspomagających	54
3.5.	Biopsja i histopatologia	55
3.6.	Punkty kluczowe	60

3. Wstęp

Nowotwory głowy i szyi (*head and neck cancer* – HNC) są szóstym pod względem częstości występowania rodzajem nowotworów na świecie^{1,2}. Statystyki GLOBOCAN 2018 wykazują, że rak warg i jamy ustnej w 2018 roku na całym świecie:

- był 17. najczęściej występującym nowotworem³,
- dotyczył 354 864 nowych przypadków³,
- odpowiadał za 177 384 zgony, co stanowi 2,01% wszystkich zgonów z powodu raka³.

Częstość występowania raka jamy ustnej w Europie Zachodniej wzrosła w ciągu dwóch ostatnich dekad¹. Ostatni przegląd zachorowalności i śmiertelności z powodu nowotworów jamy ustnej i gardła w Europie wykazał znaczący roczny wzrost procentowy w Danii, Finlandii, Szwecji oraz w Czechach w latach 2009–2013⁴. W ostatniej dekadzie w Wielkiej Brytanii wskaźniki zachorowalności na HNC wzrosły o 24% i o niemal 1/3 od 1993 roku⁵. Pomimo coraz lepszej wiedzy i metod leczenia nowotworów jamy ustnej w większości państw pięcioletni wskaźnik przeżycia od momentu postawienia diagnozy przez wiele dziesięcioleci wynosił niecałe 50%. Jednakże w minionej dekadzie obiecująco wzrósł on do prawie 60%^{1,6}.

Profilaktyka wtórna polega na wczesnym wykrywaniu i leczeniu nowotworów jamy ustnej oraz zmian potencjalnie nowotworowych w celu spowolnienia lub zatrzymania progresji choroby na jej wczesnym etapie⁷⁻⁹. Stadium klasyfikacji TNM, w którym nowotwór jamy ustnej zostanie po raz pierwszy zdiagnozowany, może mieć istotny wpływ na wskaźniki zachorowalności i śmiertelności^{10,11}. Ósme wydanie klasyfikacji TNM przygotowane przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (American Joint Committee on Cancer – AJCC), wdrożone w styczniu 2018 roku, przedstawia istotne zmiany w zakresie oceny stopnia zaawansowania raka płaskonabłonkowego głowy i szyi¹². Jednak konieczna jest dalsza walidacja nowej klasyfikacji¹³. W brytyjskim badaniu z 2009 roku stwierdzono, że ogólny pięcioletni wskaźnik przeżycia dla nowotworów jamy ustnej w stadium 1 wyniósł 76% (lub 96% w odniesieniu do badanej choroby nowotworowej) w porównaniu do 37% (lub 57% w odniesieniu do badanej choroby nowotworowej) dla stadium 4¹⁰.

Metody profilaktyki wtórnej obejmują badanie zewnątrz- oraz wewnątrzustne wykonywane przez lekarza dentyzę z możliwością rozpoznania klinicznie podejrzanych cech⁷⁻⁹. Większość nowotworów jamy ustnej poprzedzają zmiany potencjalnie złośliwe (*potentially malignant disorders* – PMDs) wykrywalne klinicznie^{14,15}, np. leukoplakia (Ryc. 1), liszaj płaski (Ryc. 2) i erytroplakia, które otwierają potencjalną drogę do profilaktyki wtórnej⁹. Lekarze dentyści powinni być w stanie rozpoznać potencjalnie złośliwe zmiany przednowotworowe i niezwłocznie skierować pacjenta do specjalistów w celu przeprowadzenia pełnej diagnostyki i wczesnego wykrycia zmian¹⁶⁻¹⁸. Ponadto profilaktyka wtórna obejmuje również zorganizowane i oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku nowotworów jamy ustnej oraz edukację społeczeń-



Ryc. 1: Leukoplakia na błonie śluzowej prawego policzka



Ryc. 2: Liszaj płaski na błonie śluzowej lewego policzka z centralnym owrzodzeniem

stwa w zakresie samodzielnego badania pod kątem symptomów i objawów w jamie ustnej dotyczących zarówno nowotworów, jak i potencjalnie złośliwych zmian przednowotworowych (OMPD)¹⁹.

3.1. Edukacja społeczeństwa

3.1.1. Świadomość społeczna

W porównaniu z innymi typami nowotworów, świadomość istnienia nowotworów jamy ustnej jest stosunkowo niska²⁰⁻²². Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w 1999 roku wykazało, że tylko 56% uczestników było świadomych występowania nowotworów jamy ustnej²⁰. Wydaje się, że wynik ten poprawił się w badaniu z 2006 roku, które ujawniło 95,6% świadomych uczestników. Jednak ten sam artykuł wykazał, że rozpoznawanie objawów nowotworów jamy ustnej było niskie, a dalsze badania w 2012 roku pokazały, że 77% uczestników „wiedziało niewiele” lub „nie wiedziało nic” na temat nowotworów jamy ustnej²¹. Chociaż rośnie świadomość społeczna na temat tego, że tytoń i alkohol są czynnikami ryzyka rozwoju nowotworów jamy ustnej^{22,23}, fakt, że pacjenci nie są świadomi objawów tych nowotworów, oznacza, iż samodzielne badanie jamy ustnej (*mouth-self examination* – MSE) nie może być dostatecznie wykorzystane. Badanie to jest okazją do profilaktyki drugorzędowej, która może potencjalnie zwiększyć wskaźniki wczesnego wykrywania nowotworów jamy ustnej^{19,24}, chociaż nie wszyscy autorzy są co do tego zgodni²⁵.

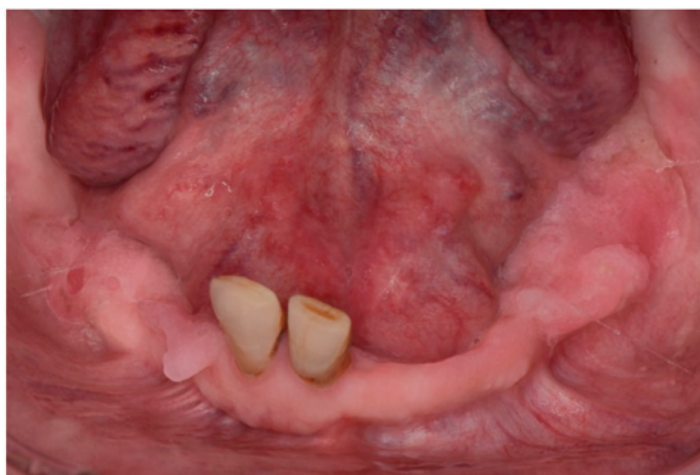
Samodzielne badanie piersi, jako metoda przesiewowa stosowana do wczesnego wykrycia raka piersi, jest szeroko stosowane^{26,27}. Samodzielne badanie w kierunku nowotworów jamy ustnej jest w porównaniu z nim mniej znane. Oczywiście najbardziej odpowiednimi osobami do przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku nowotworów jamy ustnej są stomatolodzy, jednak często między badaniami stomatologicznymi pacjenta może upłynąć rok lub dwa lata, a dodatkowo wielu pacjentów rzadko odwiedza dentystę.

3.1.2. Samodzielne badanie jamy ustnej

MSE jest prostym i efektywnym sposobem uczulenia na temat występowania nowotworów jamy ustnej. Umożliwia ono wczesne wykrycie nowotworów jamy ustnej oraz potencjalnie złośliwych zmian przednowotworowych (PMDs)^{24,26}. W hiszpańskim badaniu z 2015 roku, stanowiącym program edukacyjny dotyczący nowotworów jamy ustnej, udział wzięło 90 uczestników, którzy zostali poinstruowani, jak wykonywać badanie jamy ustnej. Po 3 miesiącach kontaktowano się z uczestnikami telefonicznie i pytano ich, czy wykonywali badanie w domu. Pozytywnej odpowiedzi udzieliło 80,2% uczestników, a najchętniej badanie wykonywały osoby, które uznały się za należące do grupy wyższego ryzyka wystąpienia nowotworów w jamie ustnej²⁸. W dwóch indyjskich badaniach oceniano skuteczność propagowania MSE do wykrywania nowotworów jamy ustnej poprzez rozsyłanie broszur informacyjnych do gospodarstw domowych. Jedno z badań wykazało skuteczność MSE w 36%, w drugim wynik ten wyniósł 87%²⁶. Kolejne badanie wykazało, że MSE skutkowało wykrywalnością nowotworów jamy ustnej na poziomie 87 / 100 000, co było bardziej korzystne w porównaniu ze wskaźnikami wykrywalności określonymi przez pracowników służby zdrowia²⁴. Inne badanie ujawniło, że MSE ma niski wskaźnik czułości w wykrywaniu nowotworów jamy ustnej oraz zmian przednowotworowych (18%), przy czym białe plamy są najmniej wykrywalną zmianą w MSE, jednak swoistość wynosiła niemal 100%²⁶. Inaczej zorganizowane badanie pilotażowe w Wielkiej Brytanii wykazało, że MSE ma niską czułość wynoszącą 33%, a swoistość na poziomie 54%²⁵. Chociaż dokładność wykrywania jest niska, badania podkreślają, że MSE może być przydatne do wczesnego wykrywania nowotworów jamy ustnej lub zmian przednowotworowych, które w przeciwnym razie mogą nie zostać zdiagnozowane aż do późnego stadium. Analiza opublikowanych danych w przeglądzie systematycznym zawartym w Bibliotece Cochrane w 2013 roku wykazała, że „nie ma wystarczających dowodów, aby w sposób zadowalający określić dokładność testu diagnostycznego MSE w ramach zorganizowanego programu badań przesiewowych”²⁹. Odpowiednie pomoce wizualne lub aplikacje na smartfony mogą pomóc w poprawie skuteczności MSE w przyszłych badaniach.

3.1.3. Rola lekarza stomatologa

Lekarze stomatolodzy odgrywają ważną rolę w edukowaniu swoich pacjentów na temat nowotworów jamy ustnej, rutynowo przeprowadzają badania przesiewowe w kierunku tych nowotworów i są świadomi wczesnych ich objawów. Badania wykazują, że niewielu pacjentów zgłasza fakt otrzymania informacji na temat nowotworów jamy ustnej od lekarza dentystry lub lekarza ogólnego^{22,23}, przy czym jedno badanie wykonane w Wielkiej Brytanii wykazało, że tylko 7,1% badanych kiedykolwiek rozmawiało na temat nowotworów w jamie ustnej z lekarzem²². To samo badanie wykazało, że pacjenci mają na ogół słabą wiedzę na temat objawów mogących wskazywać na wczesne stadium nowotworu. Tylko 24,5% badanych było świadomych, że czerwona plama może być wczesnym objawem nowotworu²², a jednak to właśnie erytroplakia (Ryc. 3) niesie najwyższe ryzyko transformacji nowotworowej ze wszystkich zmian przednowotworowych (85%+)¹⁶.



Ryc. 3. Erytroplakia na dnie jamy ustnej

Ponadto wykazano, że pacjenci nie są świadomi roli dentystry w badaniach przesiewowych. Jedno z badań pokazało, że tylko 14% uczestników zdawało sobie sprawę, że ich dentyista rutynowo przeprowadza badania przesiewowe w kierunku nowotworów jamy ustnej²¹. Wraz z wzrastającą zachorowalnością na nowotwory jamy ustnej² może być wskazane, aby lekarz dentyista rutynowo omawiał te kwestie ze swoimi pacjentami oraz informował ich, że przeprowadzane są badania przesiewowe w ich kierunku^{17,19}. Brytyjskie Towarzystwo Stomatologiczne (British Dental Association) opowiada się za tym i radzi, aby pacjenci byli informowani o przeprowadzanych badaniach przesiewowych, co może zwiększyć ich poziom satysfakcji³⁰. Potwierdza to badanie, które wykazało, że 92% pacjentów życzy sobie, aby informowano ich o przeprowadzaniu badań przesiewowych²¹.

Ważną rolę w edukacji publicznej na temat nowotworów jamy ustnej odgrywają również inni specjaliści zajmujący się opieką zdrowotną jamy ustnej, w tym higienistki stomatologiczne, terapeuci dentyści i pielęgniarki dentystryczne. Światowy Program Zdrowia Jamy Ustnej opracowany przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) zachęca do prowadzenia prac na rzecz kontroli nowotworów jamy ustnej, stwierdzając że konieczne jest „podjęcie kroków w celu zagwarantowania, że prewencja nowotworów jamy ustnej będzie integralną częścią krajowych programów zwalczania raka oraz zaangażowanie specjalistów zajmujących się zdrowiem jamy ustnej lub pracowników podstawowej opieki zdrowotnej w odpowiednie szkolenie w zakresie zdrowia jamy ustnej dotyczące wykrywania, wczesnego diagnozowania oraz leczenia”³¹. Higienistki stomatologiczne oraz terapeuci dentystryczni są zachęceni do prowadzenia badań przesiewowych pod kątem nowotworów w taki sam sposób, jak robią to lekarze dentyści podczas wszystkich rutynowych badań³². W 2000 roku Brytyjskie Towarzystwo Stomatologiczne opublikowało strategię zarządzania praktyką dentystryczną obejmującą prowadzenie

badan przesiewowych w kierunku nowotworów jamy ustnej w systemie tzw. oportunistycznym, która m.in. zawiera opis zadań pielęgniarki stomatologicznej w badaniach przesiewowych i edukacji w kierunku nowotworów jamy ustnej, w tym sporządzanie dokładnych notatek z obserwacji lekarza dentyści podczas badania, potwierdzanie, że badania przesiewowe były przeprowadzone przy każdej rutynowej ocenie i zapewnienie emocjonalnego wsparcia pacjentom³⁰. Wszyscy specjaliści ds. opieki zdrowotnej jamy ustnej (*oral health providers* – OHPs) mogą również udzielać pacjentom porad na temat czynników ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej.

3.1.4. Zwiększanie świadomości

Jak zatem poprawić świadomość społeczną? Jak wspomniano, kluczową rolę w rozwijaniu świadomości społecznej odgrywają lekarze dentyści oraz inni specjaliści, warto jednak wykorzystywać także inne możliwości. Edukować pacjentów na temat wczesnych oznak i objawów nowotworów jamy ustnej mogą również lekarze ogólni. W rzeczywistości bowiem pacjenci z objawami nowotworu częściej zwracają się po poradę do swoich lekarzy ogólnych niż do lekarzy dentyistów³³. Być może odzwierciedla to błędne przekonanie, że stomatologia dotyczy zębów, podczas gdy tematyka nowotworów jest domeną lekarzy. Ponadto osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu jamy ustnej (palące papierosy i/lub spożywające alkohol) mogą rzadko stawiać się na wizyty u dentyści, ale regularnie chodzą do lekarzy ogólnych³⁴. Wykazano również, że świadomość społeczna oraz frekwencja stawiania się na badania przesiewowe wzrastają dzięki stosowaniu różnych kampanii społecznych, w tym umieszczaniu reklam w radiu, gazetach i na billboardach³⁵. Szkocka kampania wykorzystująca reklamy telewizyjne skutecznie poprawiła wiedzę ludzi na temat objawów nowotworów jamy ustnej oraz momentu, w którym należy skonsultować się z lekarzem lub dentystą³⁶. Dwa wspomniane badania zostały opublikowane w 2010 i 2009 roku. Bardziej nowoczesne sposoby dotarcia do społeczeństwa to korzystanie z możliwości Internetu oraz mediów społecznościowych, takich jak Facebook, Twitter czy Instagram. Fundacja zajmująca się nowotworami jamy ustnej wykorzystywała te media do promowania świadomości na temat nowotworów jamy ustnej³⁷. Różne kampanie, takie jak Miesiąc na Rzecz Walki z Nowotworami Jamy Ustnej w Wielkiej Brytanii czyli kampania poświęcona nowotworom jamy ustnej, każdego roku promują zwiększanie świadomości społecznej za pośrednictwem mediów³.

3.1.5. Punkty kluczowe

- Świadomość społeczna na temat nowotworów jamy ustnej jest niska w porównaniu z innymi rodzajami nowotworów.
- Edukacja społeczna na temat nowotworów jamy ustnej jest istotną częścią profilaktyki wtórnej.
- Obejmuje ona zwiększanie świadomości na temat wczesnych oznak nowotworów jamy ustnej oraz poprawnego samodzielnego badania jamy ustnej (MSE); ważne przesłanie do społeczeństwa brzmi „jeśli masz wątpliwości, sprawdź to”.
- Zwiększanie świadomości społecznej na temat znaczącej roli lekarza dentyści w badaniach przesiewowych i wykrywaniu nowotworów jamy ustnej może przyczynić się do regularnych, corocznych wizyt kontrolnych w gabinecie stomatologicznym.
- Łączny efekt tych programów edukacyjnych może przynieść sukces we wczesnym wykrywaniu nowotworów lub potencjalnie złośliwych zmian przednowotworowych.

3.2. Potencjalnie złośliwe zmiany w jamie ustnej

Szereg zaburzeń dotyczących błony śluzowej jamy ustnej o podwyższonym ryzyku transformacji nowotworowej jest opisywany w piśmiennictwie pod pojęciem potencjalnie złośliwych zmian przednowotworowych (*oral potentially malignant disorders* – OPMDs)³⁸. Termin został przyjęty przez WHO jako obej-

mujący zmiany i stany przednowotworowe, które zostały uwzględnione w poprzednich klasyfikacjach WHO³⁹. Ostatnio proponuje się stosowanie nowego terminu – potencjalnie przednowotworowe zmiany nabłonkowe jamy ustnej (*potentially premalignant oral epithelial lesions* – PPOELs), co wynika z przekonania, że zmiany te mogą stać się złośliwe, czyli przed transformacją w złośliwy nowotwór są one potencjalnie przedzłośliwe⁴⁰. Proponowany termin obejmuje zatem także zmiany liszajowate w jamie ustnej oraz zmiany towarzyszące chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft versus host disease* – GvHD) jako potencjalnie złośliwe zaburzenia⁴⁰. Poniżej przedstawiamy opis wielu zaburzeń, które cechuje możliwość transformacji nowotworowej, z zaznaczeniem najczęstszych objawów klinicznych, czynników ryzyka oraz niektórych metod postępowania. Wybrana lista obejmowała prace Warnakulasurija i wsp.³⁸, w której zawarto nowy termin opisany wcześniej.³⁸.

3.2.1. Erytroplakia



Ryc. 4. Erytroplakia na prawej krawędzi języka

Erytroplakia jamy ustnej jest rumieniową zmianą przedrakową, która objawia się jako czerwona plama o wysokim potencjale złośliwości, występująca częściej u osób w średnim i starszym wieku, a zwłaszcza u mężczyzn^{41–43}. Częstość występowania tych zmian waha się w zależności od regionu wystąpienia od 0,02% do 0,83%⁴³. W około 51% przypadków w miejscu zmiany rozpoznawany jest rak, w 40% – dysplazja dużego stopnia lub rak *in situ*, a w 9% – dysplazja małego lub średniego stopnia⁴³. Występowanie erytroplakii jest silnie skorelowane z nałogiem tytoniowym i spożyciem alkoholu^{45,54,55}.

Obraz kliniczny: Zmiany erytroplakii są zwykle nieregularne w zarysie, choć dobrze odgraniczone od otaczających tkanek, mają barwę jasnoczerwoną i aksamitną powierzchnię. Czasami powierzchnia jest ziarnista⁴⁰.

Najczęściej zajęte obszary to podniebienie miękkie, dno jamy ustnej, brzuszna powierzchnia języka i okolica zatrzonowcowa⁴⁵. Zmiana jest miękka przy palpacji, lecz może ulec stwardnieniu, gdy dojdzie do progresji w raka inwazyjnego^{43,46}.

Zwykle choroba przebiega bezobjawowo, ale niektórzy chorzy mogą skarżyć się na uczucie bólu lub pieczenia. Erytroplakia jamy ustnej obarczona jest najwyższym ryzykiem transformacji złośliwej w porównaniu do wszystkich innych zmian na błonach śluzowych^{47,48}.

Niezbędne jest pilne wykonanie biopsji diagnostycznej w celu rozpoznania schorzenia i oceny ewentualnej dysplastyczności zmiany, która może być źródłem *carcinoma in situ* lub raka⁴⁰.

Wskazane jest szybkie skierowanie pacjenta do ośrodka specjalistycznego. Postępowanie polega głównie na zapobieganiu transformacji złośliwej poprzez wczesne rozpoznanie i wycięcie raka. Osoby

z erytroplakią powinny być zachęcane do zmiany stylu życia, co obejmuje zaprzestanie palenia tytoniu i picia alkoholu oraz stosowanie diety bogatej w warzywa i owoce. Ze względu na wysoki potencjał złośliwości tych zmian zalecanym leczeniem jest wycięcie chirurgiczne, w tym z użyciem lasera^{43,49}.

Obszar występowania erytroplakii jamy ustnej jest czynnikiem predykcyjnym nawrotu pooperacyjnego⁴¹. Ze względu na wysoki stopień ryzyka zalecana jest długoterminowa obserwacja.

3.2.2. Leukoplakia

Leukoplakia jest definiowana jako „białe plamy” i cechuje się wątpliwym ryzykiem zezłośliwienia, po wykluczeniu innych znanych chorób lub zaburzeń, które nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka wystąpienia raka³⁸. Są one powszechnie diagnozowane po 4. dekadzie życia, występują głównie u mężczyzn⁵⁰ i są 6 razy częstsze wśród palaczy niż osób niepalących. Istotną rolę w powstawaniu leukoplakii odgrywają takie czynniki, jak tytoń, alkohol oraz betel⁵¹.

Leukoplakia jamy ustnej może przebiegać bezobjawowo lub mieć łagodny obraz kliniczny, co może sprawiać trudności klinicyście przy odróżnianiu jej od innych reaktywnych lub zapalnych stanów błony śluzowej jamy ustnej⁴⁰. Może pojawiać się w wielu miejscach w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, przy czym w populacji zachodniej najczęstszym miejscem występowania zmian jest boczny brzeg języka i dno jamy ustnej. Natomiast w populacji azjatyckiej najczęstszymi miejscami występowania choroby są błona śluzowa policzka i bruzda policzkowa, co jest skutkiem rozpowszechnionego zwyczaju żucia kauczuku betelowego^{40,52}.



Ryc. 5. Leukoplakia po prawej stronie brzusznej powierzchni języka

W zależności od obrazu klinicznego leukoplakię można podzielić na homogeną i niehomogeną. Leukoplakia homogenna jest jednolicie płaska i cienka, o gładkiej powierzchni, czasami z płytkimi pęknięciami. Leukoplakia niehomogenna jest częściej objawowa i można ją podzielić na 3 typy kliniczne: plamistą, guzkową i brodawkującą/egzofityczną⁴⁰.

Leukoplakia może przebiegać bezobjawowo, ale najczęściej jest objawowa w przypadku leukoplakii niehomogennej. Objawy opisywane przez pacjentów wahają się od uczucia dyskomfortu, pieczenia i mrowienia do bólu związanego ze spożywaniem pokarmów o ostrym smaku⁴⁰.

Leukoplakia brodawkowata rozrostowa charakteryzuje się grubą warstwą zrogowacenia i mnogimi płaskonabłonkowymi guzkami brodawkowatymi⁴⁵. Mimo że występuje rzadko, jest agresywną postacią leukoplakii jamy ustnej, a większość przypadków ma tendencję do transformacji złośliwej w wielu miejscach⁴⁵.

W celu zdiagnozowania przyczyny powstania białej plamy zalecana jest biopsja. Podstawowym celem wykonania biopsji jest potwierdzenie rozpoznania. Pozwala to również na ocenę zmiany w przypadku stwierdzenia dysplazji, co umożliwia klinicyście ocenę ryzyka transformacji złośliwej, ustalenie planu leczenia i reżimu monitorowania⁵³.

3.2.3. Erytroleukoplakia

Erytroleukoplakia przybiera postać mieszanej, czerwono-białej zmiany o nieregularnych krawędziach, zwykle powiązanej z bolesnością⁵⁴. Zanikowa błona śluzowa (jej ścieńczenie) lub czasami występujące plamki przyczyniają się do powstania rumienia, a bolesność może być wynikiem kolonizacji przez grzyby kandydozowe⁴⁰.

Technika wycięcia może być różna, zależna głównie od wielkości, lokalizacji i histopatologii zmiany, z możliwością zastosowania lasera frakcyjnego CO₂ lub skalpela. Erytroleukoplakia jamy ustnej (OEL) charakteryzuje się znacznie wyższym ryzykiem transformacji złośliwej niż leukoplakie jamy ustnej⁵⁴.



Ryc. 6. Erytroleukoplakia na lewej krawędzi języka rozciągająca się do części brzusznej

3.2.4. Włóknienie podśluzówkowe

Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej (*oral submucous fibrosis* – OSF) jest przewlekłym, przednowotworowym schorzeniem błony śluzowej jamy ustnej występującym głównie w populacji azjatyckiej⁵⁵. Choroba ta atakuje przede wszystkim blaszkę właściwą (*lamina propria*) błony śluzowej. W miarę postępu choroby dochodzi do uszkodzenia głębiej położonych tkanek (np. mięśni), co powoduje utratę elastyczności błony śluzowej i ostatecznie prowadzi do ograniczenia możliwości otwierania ust⁴⁰. Badania wykazują, że zwiększona częstotliwość i długotrwałość spożywania orzechów arekowych, świeżych i w produktach pakowanych przemysłowo, stanowi znaczące ryzyko w nasileniu OSF⁵⁵. Częstość występowania OSF waha się w granicach 0,2–1,2% w Indiach⁵⁶. Natomiast częstość transformacji złośliwej w OSF wynosi 7–13%⁵⁷.

Obraz kliniczny: Wczesne objawy choroby to uczucie pieczenia błony śluzowej po spożyciu ostrych potraw, charakteryzujące się bieleniem błony śluzowej i utratą normalnej pigmentacji⁵⁸. Cętkowana, skórzasta faktura błony śluzowej z wyczuwalnymi włóknistymi pasmami w poprzek wyblakłej błony śluzowej postępuje stopniowo, prowadząc do ograniczenia możliwości otwierania ust⁴⁰. Pacjent z zapadniętymi policzkami nieproporcjonalnie do wieku i ograniczonym otwieraniem ust prezentuje typowy obraz tej choroby. W zaawansowanych przypadkach zaobserwować można także zmniejszenie rozmiaru języka z ograniczeniem jego ruchomości, obkurczony języczek, błądź dna jamy ustnej i błądź podniebienia z włóknistymi pasmami. Najczęstsze miejsca dotknięte chorobą to błona śluzowa policzka, wargi, podniebienie miękkie i język.

Biopsja jest rekomendowana w celu potwierdzenia diagnozy i wykluczenia dysplazji nabłonka. Porzucenie nałogów jest bardzo zalecane, a klinicyści powinni być w stanie wyjaśnić pacjentom ryzyko związane np. z długotrwałym żuciem betelu, jak również skierować chorego do odpowiednich klinik w celu dalszego leczenia zgodnie z polityką ochrony zdrowia w danym kraju. W literaturze przedmiotu omówiono wiele metod leczenia, w tym: ćwiczenia otwierania ust, doustne przyjmowanie likopenu, podśluzówkowe iniekcje steroidów, hialuronidazę, kolagenazę^{59,60}. Jednakże w ostatnim przeglądzie literatury w bazie danych Biblioteki Cochrane podkreślono brak wiarygodnych dowodów na skuteczność jakichkolwiek konkretnych interwencji w leczeniu OSF^{39,61}. W kilku badaniach eksperymentalnych, których wyniki opublikowano ostatnio w Indiach, w leczeniu OSF wypróbowano naturalne składniki, takie jak kurkumina i aloes.



Ryc 7. Pomarańczowe zabarwienie błony śluzowej prawego policzka i zębów jest powszechnie obserwowane u pacjentów z długotrwałym nałogiem żucia betelu. Od strony tylnej widoczne są pasma włókniste

3.2.5. Rogowacenie słoneczne/starcze

Rogowacenie słoneczne jest hiperkeratocytyczną zmianą, która stanowi ogniskową, nieprawidłową proliferację keratynocytów naskórka, często dotyczącą warg, zwłaszcza dolnej⁴⁰. Osoby o jaśniejszej karnacji są narażone na większe ryzyko i mogą być bardziej predysponowane do wystąpienia tego schorzenia. Ekspozycja na słońce jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia rogowacenia słonecznego. Mężczyźni wykonujący zawody związane z przebywaniem na świeżym powietrzu wykazują większą predyspozycję do rozwoju tego rogowacenia niż kobiety⁴⁰.

Obraz kliniczny charakteryzuje się występowaniem białych zmian, którym towarzyszą strupy, złuszczenie i suchość. Zmiany te mogą mieć też wygląd cętkowany na rumieniowym podłożu^{40,63}. W miarę postępu choroby może dojść do rozwoju zmian wrzodziejących, z zapaleniem, zanikiem i utratą nabłonka.

Rozwój rogowacenia słonecznego zależy od wielu czynników, np.: długość ekspozycji pacjenta na słońce, lokalizacja, wiek, predyspozycje genetyczne, praca na świeżym powietrzu oraz sposób spędzania wolnego czasu⁴⁰. Rogowacenie słoneczne może przekształcić się w raka kolczystokomórkowego (*squamous cell cancer* – SCC), a badania wykazały, że brak stosowania filtrów przeciwsłonecznych może odgrywać dużą rolę w transformacji.



Ryc. 8. Rogowacenie starcze obejmujące wargę dolną

W celu potwierdzenia diagnozy i wykluczenia dysplazji zalecane jest wykonanie biopsji. W wielu publikacjach opisano różne metody leczenia, począwszy od interwencji chirurgicznych (wycięcie, kriochirurgia, łyżeczkowanie, chirurgia laserowa i wermillektomia), a skończywszy na niechirurgicznych metodach leczenia obejmujących miejscową chemioterapię (fluorouracyl lub krem z masoprokolem), chemoeksfoliację i dermabrazję⁶⁴.

Picascia i Robinson⁶⁵ zalecają stosowanie miejscowego fluorouracylu i ablacji laserowej, podczas gdy McDonald i wsp. podkreślają, że 5% imikwimod może zmniejszać stopień dysplazji w wardze dolnej z rogowaceniem⁶⁶. Badania nadal nie wykazały, jaki sposób leczenia jest najbardziej zalecany.

Zapobieganie rogowaceniowi słonecznemu polega na unikaniu długotrwałej ekspozycji na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, a także na stosowaniu produktów ochronnych do ust, które mają zdolność pochłaniania promieniowania ultrafioletowego⁶⁴.

3.2.6. Liszaj płaski jamy ustnej

Liszaj płaski jamy ustnej jest autoimmunologiczną chorobą skóry, która może dotyczyć także jamy ustnej. Dotyka on głównie ludzi w średnim wieku, zwłaszcza kobiet^{67,68}. Częstość występowania tej choroby waha się od 0,5% do 2,6%^{67,68}.

Zmiany liszaja płaskiego zwykle występują obustronnie w postaci zrogowaciałej, koronkowej siateczki na błonie śluzowej policzków i na bocznych krawędziach języka.

Wyróżnia się następujące typy liszaja płaskiego:

- siateczkowaty – jest to najczęstszy typ spotykany w praktyce klinicznej, w większości przypadków bezobjawowy. Zmiany siateczkowate pojawiają się jako przeplatające się, uniesione, koronkowe linie przypominające wyglądem kratkę. Typ siateczkowy może być również widoczny na fałdzie śluzówko-policzkowym, dziąsłach, dnie jamy ustnej, błonie śluzowej warg, wargach i rzadko na podniebieniu;
- pierścieniowy – zrogowacenia mogą mieć postać pierścieni;
- grudkowy – objawia się jako małe, białe, uniesione grudki, które mogą być mylone z plamkami Fordyce'a;
- plackowaty – jest często spotykany na grzbietowej stronie języka i może przypominać leukoplakię, jednak na obrzeżach zmiany występują pasma rogowacenia;

- zanikowy erozyjny i wrzodziejący – występuje jako zmiany rumieniowe lub z wyraźnym owrzodzeniem. Zrogowacenia widoczne są najczęściej na brzegach zmiany. Gdy zmiana jest owrzodzona, pacjenci zazwyczaj skarżą się na bolesność lub uczucie pieczenia podczas jedzenia gorących lub pikantnych potraw. Cechy opisywane jako łuszczące się zapalenie dziąseł są zwykle obserwowane w zanikowym liszaju płaskim jamy ustnej;
- pęcherzowy – występuje rzadko, ale ma tendencję do nawrotów. Ważne jest różnicowanie tych zmian z innymi schorzeniami pęcherzowymi o podłożu immunologicznym, takimi jak pemfigoid śluzówkowy i pęcherzyca.



Ryc. 9. Typ siateczkowy liszaja płaskiego



Ryc. 10. Typ erozyjny liszaja płaskiego

U niektórych pacjentów może rozwinąć się skórny liszaj płaski. Wywiad chorobowy może pomóc w identyfikacji przypadków liszaja płaskiego w jamie ustnej. Liszaj płaski poza błoną śluzową jamy ustnej może rozwijać się w innych miejscach ciała, np. na narządach płciowych. Badanie narządów płciowych może pomóc w identyfikacji osób z wariantem liszaja płaskiego w obrębie sromu i pochwy⁴⁰. W wielu badaniach wykazano jego złośliwość, która waha się w granicach 0,4–5,6%, jednak najwyższy wskaźnik obserwuje się w nadżerkowym typie i zmianach lichenoidalnych^{67,69}.

Diagnoza liszaja płaskiego może być postawiona na podstawie obrazu klinicznego, jeśli występują wystarczające cechy charakterystyczne. Jednak w celu potwierdzenia rozpoznania i wykluczenia dysplazji i złośliwości zalecane jest przeprowadzenie biopsji (badanie histopatologiczne).

Utrzymanie właściwej higieny jamy ustnej i wyeliminowanie czynników chorobotwórczych może pomóc w zmniejszeniu dyskomfortu w objawowym liszaju płaskim. W przypadku postaci rumieniowej i nadżerkowej zalecane jest stosowanie miejscowe wielu kortykosteroidów, jednak w poprzednim przeglądzie zawartym w bazie danych Biblioteki Cochrane nie znaleziono dowodów naukowych wskazujących na wyższość jednego z kortykosteroidów nad pozostałymi⁶⁸.

Grzyby z rodzaju *Candida albicans* są obecne w 37% przypadków liszaja płaskiego jamy ustnej i mogą nasilać jego objawy⁶⁷. Leczenie przeciwgrzybicze zmian nadżerkowych może wpływać korzystnie na ich zmianę w postać siateczkową. W leczeniu liszaja płaskiego jamy ustnej z kandydozą zastosowanie znajduje żel mikonazolowy⁶⁷.

Ogólnoustrojowa steroidoterapia lub długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych są zarezerwowane dla ciężkich przypadków. Inne środki, jak retinoidy stosowane miejscowo lub ogólnoustrojowo, takrolimus lub cyklosporyna stosowane miejscowo oraz terapia fotodynamiczna, były również stosowane w leczeniu liszaja płaskiego jamy ustnej, jednak ze zmiennym powodzeniem⁷⁰.

3.2.7. Zmiany lichenoidalne w jamie ustnej

Zmiany lichenoidalne w jamie ustnej są zmianami rogowaciejącymi i rumieniowymi o siateczkowatym, prążkowanym wyglądzie i cechach klinicznych podobnych do zmian występujących w liszaju płaskim. Reakcje lichenoidalne w jamie ustnej mają jednak swój czynnik sprawczy. Odczynny lichenoidalne w jamie ustnej można podzielić na 3 typy⁴⁰:

- 1) w topograficznym związku z wypełnieniem w zębach⁷¹, często amalgamatowym, nazywane również kontaktowymi zmianami lichenoidalnymi jamy ustnej (*oral lichenoid contact lesions – OLCRs*),
- 2) związane z lekami, oraz
- 3) występujące w związku z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.

Reakcje lichenoidalne jamy ustnej na amalgamaty są uznawane za reakcje nadwrażliwości na niski poziom ekspozycji na rtęć^{71,72}. Zwykle zmiany te są zlokalizowane w miejscu kontaktu z błoną śluzową. Jeśli jest to reakcja polekowa, pomocne w rozpoznaniu mogą być wywiad z pacjentem i informacja o długości przyjmowania leków.

Połączenie wywiadu, badania klinicznego, skórnych testów płatkowych i biopsji pomaga w rozpoznaniu reakcji lichenoidalnej w jamie ustnej. Jednakże w badaniu mikroskopowym trudno jest odróżnić reakcję lichenoidalną jamy ustnej od liszaja płaskiego jamy ustnej⁴⁰.

Testy płatkowe na skórze są cennym narzędziem potwierdzającym klinicznie podejrzane reakcje lichenoidalne w jamie ustnej, jednak dowody na to są nadal ograniczone i wymagają dalszych badań prospektywnych w celu upewnienia się, że klinicznie podejrzana reakcja lichenoidalna w jamie ustnej z pozytywnym wynikiem testu płatkowego może ustąpić po wymianie wypełnień amalgamatowych⁷³.



Ryc. 11. Reakcja lichenoidalna wtórna związana z wypełnieniem amalgamatowym



Ryc. 12. Reakcja lichenoidalna wtórna związana z wypełnieniem amalgamatowym

3.2.8. Toczeń rumieniowaty krążkowy

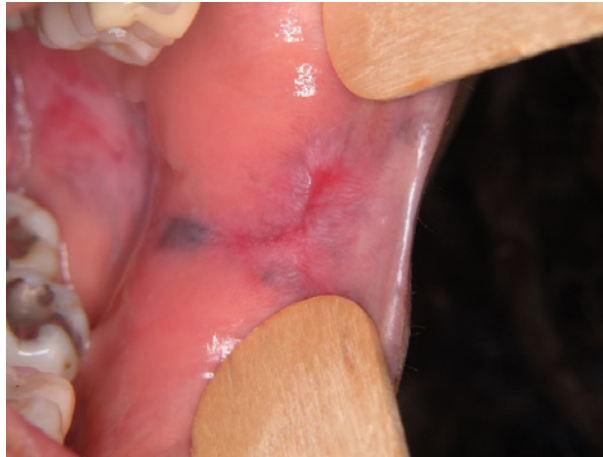
Toczeń rumieniowaty jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która najczęściej dotyczy skóry i może obejmować powierzchnię błon śluzowych warg i jamy ustnej. Można ją podzielić na 3 postaci: 1) układową, 2) polekową i 3) krążkową⁴⁰. Częściej dotyka młodych kobiet⁷². Zmiany w jamie ustnej mogą występować również u około 20% pacjentów z toczniem układowym⁴⁰.

Toczeń rumieniowaty krążkowy (*discoid lupus erythematosus – DLE*) zazwyczaj dotyczy obszarów twarzy i szyi narażonych na działanie promieni słonecznych i może objawiać się typową wysypką motylkową na grzbiecie nosa⁵. Z klinicznego punktu widzenia zmiany w jamie ustnej charakteryzują się centralną atrofią, małymi białymi zrogowaciałymi płytkami z uniesionymi brzegami, promieniście rozchodzącymi się białymi prążkami i teleangiektazjami⁴⁵. Często dotyczą błony śluzowej policzków, warg i podniebienia.

Toczeń z wyglądu przypomina liszaja płaskiego jamy ustnej. Badania immunofluorescencyjne wykazują podnabłonkowe odkładanie się immunoglobulin i komórek dopełniacza (pasma tocznia)⁷⁵, co pomaga w odróżnieniu DLE od liszaja płaskiego. Badanie krwi może wykazać dodatni wynik ANA, który u pacjentów z liszajem płaskim jest na ogół ujemny.

Chociaż rzadkie, istnieją doniesienia o złośliwej transformacji zmian w jamie ustnej w przebiegu tocznia rumieniowatego krążkowego, często dotyczące błony śluzowej warg i granicy czerwieni wargowej^{45,38}.

Leczenie może być różne, od miejscowo stosowanych kortykosteroidów do długotrwałego stosowania leków immunosupresyjnych, w zależności od ciężkości obrazu klinicznego w jamie ustnej⁷⁴.



Ryc. 13. Toczeń krążkowy z pigmentacją obejmującą błonę śluzową lewego policzka

3.2.9. Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD)

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych jest wysoce wyspecjalizowaną terapią stosowaną w leczeniu nowotworów hematologicznych o wysokim ryzyku złośliwości oraz innych zagrażających życiu chorób o podłożu hematologicznym i genetycznym. Głównym powikłaniem transplantacji komórek krwiotwórczych jest choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GVHD), zaburzenie immunologiczne, które dotyczy wielu układów narządów, w tym przewodu pokarmowego, wątroby, skóry i płuc oraz jamy ustnej⁷⁷.

Bolesność jamy ustnej jest jedną z głównych cech ostrej lub przewlekłej postaci choroby występującej w jamie ustnej i może ona rozprzestrzeniać się na wiele powierzchni. Choroba w jamie ustnej objawia się zrogowaciałymi prążkami i blaszkami lub nadżerkowymi i owrzodzonymi obszarami⁴⁰ i zwykle obejmuje błonę śluzową policzków i boczną część języka. Na grzbiecie języka może występować zanik brodawek. Inne cechy kliniczne obejmują kserostomię (suchość w jamie ustnej), a u pacjentów mogą pojawić się nawracające torbiele zastoinowe (mucocele) na błonie śluzowej warg i policzków, języku lub podniebieniu miękkim⁴⁰.

Amerykańskie Towarzystwo Przeszczepów Krwi i Szpiku (American Society for Blood and Marrow Transplantation) zdefiniowało ogólne kryteria diagnostyczne i specyficzne cechy różnicujące cGVHD w obrębie jamy ustnej⁷⁸. W swoich kryteriach zwraca uwagę na występowanie klinicznych zmian lichenoidalnych, hiperkeratocytynych blaszek i ograniczonego otwierania ust wtórnie do stwardnienia⁴⁸. Postępowanie może być złożone i może angażować wiele dziedzin medycyny, od hematologii po medycynę jamy ustnej, zaś nasilenie dolegliwości będzie wyznaczało ścieżkę leczenia, poczynając od miejscowego stosowania leków po systemowe leki immunosupresyjne⁷⁸.



Ryc. 14. Ciężki odczyn liszajowaty obejmujący grzbiet języka u pacjenta z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

3.2.10. Zmiany na podniebieniu w przypadku palenia odwrotnego

Odwrócone palenie jest zwyczajem endemicznym w wielu społecznościach Indii, Ameryki Południowej i Karaibów, a także na Sardynii i Filipinach⁴⁰. Jest to nietypowy sposób palenia, w którym zapalony koniec cygara, papierosa lub chutta (indyjski produkt do palenia) trzymany jest w ustach. Zmiany zachodzące w błonie śluzowej na skutek tego sposobu palenia dotyczą głównie podniebienia, co wynika z bezpośredniej ekspozycji na działanie ciepła i dymu⁴⁰. Zmiany obserwowane w błonie śluzowej mogą przyjmować różną postać – od pigmentacji i rumienia do różnych kombinacji leukoplakii, powstawania szczelin i pogrubienia błony śluzowej podniebienia. Inne zauważone cechy obejmowały guzkowatość, rumień, uwypuklenie i zaczerwienienie otworów przewodów mniejszych gruczołów ślinowych⁷⁷. Gupta i wsp. przez 6 lat obserwowali grupę 3000 pacjentów i wykazali potencjalnie złośliwy charakter tego schorzenia, ponieważ u 6 pacjentów rozwinął się rak podniebienia⁸⁰. Zmiany podniebienne związane z odwrótnym paleniem są bardziej trwałe niż zapalenie jamy ustnej związane z nikotyną (stomatitis nicotina) występujące u regularnych palaczy papierosów, a w porównaniu z leukoplakią niosą większe ryzyko przekształcenia się w nowotwór złośliwy⁴⁰.

3.2.11. Pęcherzowe oddzielenie się naskórka

Pęcherzowe oddzielenie się naskórka (*epidermolysis Bullosa* – EB) jest chorobą skórną charakteryzującą się kruchością nabłonka, która może objawiać się powstawaniem pęcherzy i nadżerek na błonie śluzowej jamy ustnej. Choroba jest sklasyfikowana w 32 różnych podtypach. Wewnątrzustne manifestacje na tkankach miękkich występują we wszystkich podtypach i obejmują znaczną częstość występowania pęcherzy w jamie ustnej i w okolicy ust, które prowadzą do owrzodzeń, blizn i obliteracji przedsionka jamy ustnej oraz mikrostomii⁸¹.

W badaniu obejmującym 2745 pacjentów z EB w Stanach Zjednoczonych co najmniej 1 rak kolczystokomórkowy (SCC) pojawił się u 2,6% (73 z 2745) badanej populacji, prawie u wszystkich w miejscach ekspozowanych na słońce⁸². Liczne przypadki SCC stwierdzono w grupie z recesywną dystroficzną EB (RDEB). Na podstawie tych danych autorzy podkreślili, że w recesywnym typie dystroficznym (tj. RDEB) ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego naskórka w ciągu całego życia jest większe niż 90%. Wśród nowotworów nieskórnych odnotowano tylko 1 przypadek SCC na języku⁸².



Ryc. 15. Powierzchniowy pęcherz u pacjenta z EB

3.2.12. Dyskeratoza wrodzona

Dyskeratoza wrodzona (DKC) jest rzadkim, dziedzicznym zaburzeniem, znanym pod postacią triady śluzówkowo-skórnej, na którą składają się: dystrofia paznokci, leukoplakia jamy ustnej i koronkowa, siateczkowata hiperpigmentacja skóry. Jako przyczynę DKC wykazano mutacje genetyczne powodujące skrócenie telomerów⁸³. Ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe u pacjentów z DKC jest znacznie wyższe. Najczęstszą postacią tego schorzenia jest leukoplakia jamy ustnej, występująca u 65–80% pacjentów^{40,84}.

Leukoplakia na języku i sporadycznie na błonie śluzowej policzków dotyczy często młodych pacjentów, a większość opisanych przypadków leukoplakii w jamie ustnej została stwierdzona u dzieci i młodzieży poniżej 15 roku życia⁸⁵. Zmiany rogowacenia w jamie ustnej są rzadkie u dzieci, a pojawienie się białej plamy na języku dziecka, przy braku innej oczywistej przyczyny (np. infekcji kandydozą lub przewlekłego urazu), musi wzbudzić podejrzenie tego rzadkiego schorzenia⁴⁰.

3.3. Badanie przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej

Badanie przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej jest procesem, w którym lekarz ocenia, czy u bezobjawowego pacjenta występuje potencjalnie złośliwa lub złośliwa zmiana w jamie ustnej. Najczęściej jest to wykonywane poprzez konwencjonalne badanie jamy ustnej (COE), chociaż można również wykorzystać techniki dodatkowe³³. Dlatego też badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej stanowią kluczowy aspekt profilaktyki wtórnej, dając możliwość wczesnego wykrywania i leczenia raka jamy ustnej i potencjalnie złośliwych zmian przednowotworowych (PMD), a tym samym potencjalnie spowalniając lub zatrzymując rozwój choroby na wczesnym etapie⁷⁻⁹.

3.3.1. Definicja

Definicja badań przesiewowych przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia pochodzi z konferencji Komisji ds. Chorób Przewlekłych (Commission on Chronic Illness CCI) w 1951 roku: „Badania przesiewowe to przypuszczalna identyfikacja nierozpoznanej choroby lub wady poprzez zastosowanie testów, badań lub innych procedur, które mogą być szybko zastosowane. Testy przesiewowe pomagają znaleźć osoby pozornie zdrowe, które prawdopodobnie mają chorobę i oddzielić od tych, które prawdopodobnie jej nie mają. Test przesiewowy nie jest przeznaczony do celów diagnostycznych. Osoby z pozytywnymi lub podejrzanymi wynikami muszą zostać skierowane do swoich lekarzy w celu postawienia diagnozy i podjęcia niezbędnego leczenia”⁸⁷. Poniższa tabela przedstawia główne różne rodzaje badań przesiewowych stosowanych w opiece zdrowotnej.

Odnosząc powyższą definicję do raka jamy ustnej, badania przesiewowe w tym kontekście oznaczają badanie jamy ustnej lub wykonywanie prostych testów, które mogą zidentyfikować OPMD lub wczesne nowotwory u pacjentów ogólnie bezobjawowych. Zidentyfikowani pacjenci byliby następnie kierowani do odpowiednich placówek specjalistycznych. Jednakże, w przeciwieństwie do badań przesiewowych w kierunku raka piersi, szyjki macicy i jelita grubego, Speight i wsp. donosili w 2017 r., że „nie wdrożono żadnych krajowych programów badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej”⁹³. W 1968 r. Wilson i Jungner po raz pierwszy zdefiniowali kryteria, które należało spełnić, aby wdrożyć program badań przesiewowych³⁶. Kryteria te z czasem uległy modyfikacji i obecnie Krajowy Komitet ds. Badań Przesiewowych w Wielkiej Brytanii (UK National Screening Committee – UK-NSC) dysponuje 19 kryteriami wdrożenia programu badań przesiewowych⁹⁴. Obejmują one aspekty związane z chorobą (tj. rakiem jamy ustnej), testem, leczeniem i programem badań przesiewowych. Do chwili obecnej UK-NSC uważa, że badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej nie spełniają zasadniczych kryteriów, aby uczynić z niego chorobę podlegającą badaniom przesiewowym^{19,93}.

Tabela 1. Rodzaje badań^{87–92}

Rodzaj badania	Wyjaśnienie	Przykład
Masowe badania przesiewowe	Badania przesiewowe na dużą skalę w głównych grupach ludności, np. dorośli, mężczyźni itd. ^{87,88}	Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u kobiet w wieku 25–64 lat ⁹⁰
Selektywne/ukierunkowane badania przesiewowe	Badanie przesiewowe wybranej grupy wysokiego ryzyka, np. „palacze”, „z historią genetyczną” itp. ^{87,88}	Badania przesiewowe w kierunku nowotworów występujących rodzinnie ⁹¹
Wielofazowe badania przesiewowe	Łączenie dwóch lub więcej testów przesiewowych ^{87,88}	Prześwietlenie klatki piersiowej w kierunku gruźlicy, chorób serca i raka płuc ⁸⁸
Oportunistyczne badania przesiewowe	Badanie przesiewowe osoby pod kątem choroby, gdy zgłasza się ona do kliniki z innego powodu ^{87,88}	Test identyfikacji zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu (AUDIT) ⁹²
Badania okresowe pracowników	Badania przesiewowe pracowników w kierunku wcześniej nierozpoznanych chorób, które są spowodowane czynnikami związanymi z pracą lub które mogą wpływać na pracę ⁸⁹	Badanie krwi na obecność wirusów przenoszonych przez krew dla pracowników medycznych i dentystów ⁸⁹
Nadzór	Długoterminowe monitorowanie stanu zdrowia pacjentów z grupy ryzyka ^{87,88}	Nadzór nad chorobami zakaźnymi ⁸⁸

3.3.2. Konwencjonalne badanie jamy ustnej

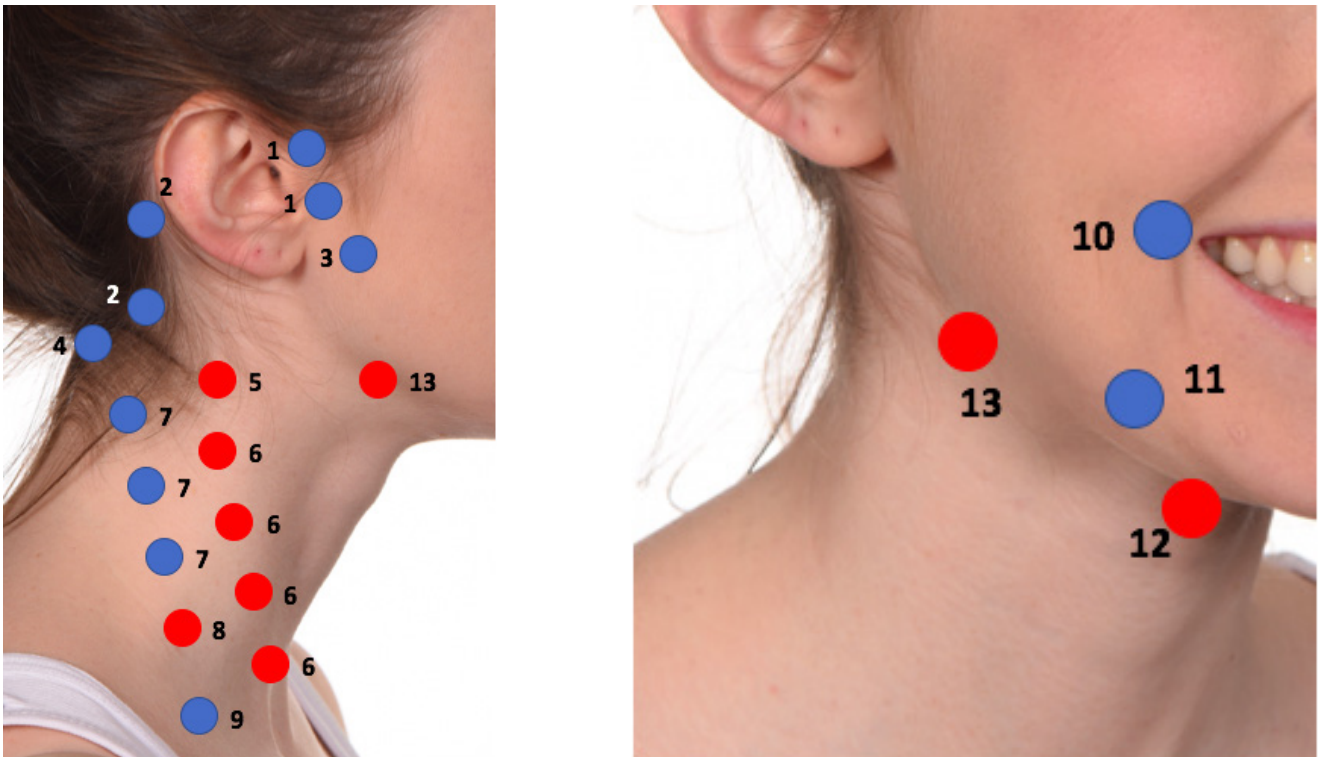
Konwencjonalne badanie jamy ustnej (*conventional oral examination* – COE) jest główną metodą badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej^{33,94,95}. Przegląd systematyczny danych w Bibliotece Cochrane z 2013 r. dotyczący programów przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej opisywał wizualne badanie przesiewowe jako „nieinwazyjne chirurgicznie, bezbolesne i akceptowalne społecznie”¹⁵. Biorąc to pod uwagę oraz fakt, że większość nowotworów jamy ustnej jest poprzedzona wykrywalnymi klinicznie zmianami przednowotworowymi (PMD)⁹, program badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej wydawałby się wykonalny. Istnieją jednak trudności i czynniki ograniczające. Głównym wyzwaniem jest to, że naturalna historia OPMD nie została do tej pory rzetelnie określona na podstawie starannie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, a ponadto nie przetestowano opartego na dowodach postępowania w przypadku OPMD^{16,96}.

COE ma zarówno zalety, jak i wady. Jak wspomniano, jest to metoda nieinwazyjna i bezbolesna, a także szybka i prosta, jeśli jest wykonywana przez osobę odpowiednio przeszkoloną w tym zakresie. W wielu badaniach wykazano dobrą swoistość i czułość COE^{97–99}, np. program badań przesiewowych przeprowadzony w siedzibie firmy w Londynie w 1995 r. wykazał czułość rzędu 71% i specyficzność na poziomie 99% w próbie badawczej 292 uczestników⁹⁸. W nowszym badaniu przeprowadzonym w 2015 r. w Porto w Portugalii wykazano czułość rzędu 96% i swoistość 98% w próbie badawczej 727 uczestników⁹⁷. Niektóre z tych badań pokazują również, że zarówno pracownicy służby zdrowia niezajmujący się stomatologią, jak i ci, którzy związani są z tą dziedziną medycyny, w równym stopniu potrafią wykonywać COE w ramach badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, pod warunkiem, że są odpowiednio przeszkoleni^{99,100}. Ponadto, ponieważ COE jest tak proste do wykonania, można je przeprowadzać w systemie oportunistycznym, obok innych badań i bez potrzeby stosowania specjalistycznego sprzętu^{97,98}. Dalsze dowody przemawiające za COE omówiono w części *Dowody przemawiające za badaniami przesiewowymi w kierunku raka jamy ustnej*.

Ponieważ COE jest badaniem czysto wizualnym, w porównaniu np. z rozmazem szyjki macicy, istnieje ryzyko wprowadzenia elementu subiektywnego⁹⁵. Wynik może się także różnić w zależności od jakości i wyszkolenia osoby wykonującej badanie⁹³. Chociaż odnotowano dobrą czułość i swoistość badania wizualnego w kierunku raka jamy ustnej, podobnie jak inne rodzaje badań przesiewowych w kierunku raka może ono dawać wyniki fałszywie negatywne i fałszywie pozytywne^{15,87,95}. Potencjalnie największym ograniczeniem COE jest fakt, że często nie jest możliwe rozróżnienie pomiędzy zmianami łagodnymi, PMD a rakiem jamy ustnej^{93,95}. PMD i wczesne zmiany nowotworowe mogą wydawać się subtelne i pozostawać niewykryte, podczas gdy nie wszystkie wykrywalne klinicznie PMD ulegają progresji do raka jamy ustnej^{93,95,96}. Historia naturalna PMD nie jest jasna, ale przegląd literatury dokonany przez Napiera i Speighta w 2008 r. wykazał, że zaledwie 2% przypadków PMD rocznie przekształca się w raka płaskonabłonkowego jamy ustnej⁹⁶.

Do przeprowadzenia COE niezbędne jest dobrej jakości białe światło i najlepiej dwa lusterka stomatologiczne. W przypadku pacjentów z protezami ruchomymi badanie powinno być przeprowadzone zarówno z protezami, jak i bez nich. Powinno się ono rozpocząć od dokładnego obejrzenia i palpacji szyi pod kątem powiększenia węzłów chłonnych szyjnych, powiększenia ślinianek, asymetrii lub zmian skórnych. Badanie szyi najlepiej wykonywać, stojąc przodem do pacjenta, natomiast palpację węzłów chłonnych szyjnych najlepiej wykonywać, stojąc za pacjentem. Ważne jest prawidłowe ułożenie szyi, aby nie wysuwać jej podczas badania, a fotel stomatologiczny powinien być ustawiony pionowo, a nie pochylony. Węzły chłonne szyjne należy badać systematycznie, uwzględniając: węzły przed- i zauszne, ślinianki przyuszne, węzły potyliczne, węzły policzkowe, węzły twarzowe, węzły podbródkowe i podżuchwowe, węzły szyjno-piersiowe, węzły głębokie łańcucha szyjnego, węzły szyjno-piersiowe, węzły nadobojczykowe przednie i węzły szyjne głębokie tylne (ryc. 4). Informacje, które powinny być udokumentowane w odniesieniu do każdego wyczuwalnego powiększenia węzłów chłonnych obejmują lokalizację,

wielkość, kształt, konsystencję, ruchomość, stwardnienie i tkiwość¹⁰⁴. Jeśli wykryte zostaną jakiegokolwiek nieprawidłowości, uzasadnione może być wykonanie badań obrazowych, w tym badania ultrasonograficznego. Jeżeli w badaniu ultrasonograficznym potwierdzone zostaną nieprawidłowe węzły chłonne, należy wykonać aspirację cienkoigłową (FNA)⁵³.



Ryc. 16. Układ limfatyczny głowy i szyi z zaznaczonymi na czerwono węzłami chłonnymi, które mogą mieć dodatni odczyn w raku wargi i jamy ustnej: 1) węzły przeduszne, 2) węzły zauszne, 3) węzeł przyuszny, 4) węzeł potyliczny, 5) węzeł szyjno-piersiowy, 6) głęboki łańcuch szyjny, 7) węzły szyjne głębokie tylne, 8) węzeł szyjno-jamowo-podniebienny, 9) węzeł nadobojczykowy, 10) węzeł policzkowy, 11) węzeł twarzowy, 12) węzeł podbródkowy, 13) węzeł podżuchwowy

Następnie należy przeprowadzić inspekcję jamy ustnej, która powinna obejmować dokładne badanie wzrokiem i dotykiem następujących obszarów:

1. Badanie warg zewnętrznych, w tym miejsca ich połączenia i okolicy wokół jamy ustnej.
2. Badanie błony śluzowej górnej i wargowej, łącznie z przedsionkiem jamy ustnej i wędzidełkami.
3. Badanie błony śluzowej prawego i lewego policzka z uwzględnieniem zachyłków oraz górnej i dolnej bruzdy policzkowej.
4. Badanie dziąsła od strony wargowej, policzkowej, podniebiennej i językowej. Powinno to obejmować badanie wszystkich bezzębnych grzbietów wyrostków zębodołowych, powierzchni zatrzonowcowych żuchwy i guzów szczęki.
5. Badanie grzbietu, bocznej prawej i lewej krawędzi oraz brzusznej strony języka. Do przytrzymania i poruszania językiem należy użyć gazika, aby zapewnić dokładne badanie.
6. Badanie dna jamy ustnej.
7. Badanie podniebienia twardego i miękkiego.
8. Badanie gardła – delikatnie uciskać język i poprosić pacjenta o powiedzenie „A-H”, aby umożliwić wizualizację.



Ryc. 17. Systematyczne badanie jamy ustnej

3.3.3. Inne techniki diagnostyczne w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej

Chociaż COE jest obecnie złotym standardem w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej¹⁰², istnieją inne techniki diagnostyczne, które potencjalnie mogą być włączone w proces badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, w tym: barwienie wizualne (błękit toluidyny), systemy oparte na świetle (chemiluminescencja, obrazowanie fluorescencji tkanek, spektroskopia fluorescencji tkanek), cytologia złuszczeniowa lub biopsja szczoteczkowa oraz mikroskopia *in vivo*^{15,95,102,103}. Chociaż przeprowadzono wiele badań nad tymi dodatkowymi metodami, głównie w ośrodkach specjalistycznych, do tej pory brak jest wystarczających dowodów na poparcie ich stosowania jako narzędzi badania przesiewowego^{33,55}. Te narzędzia pomocne do wczesnego wykrywania nowotworów zostaną omówione bardziej szczegółowo w następnej części tego rozdziału.

3.3.4. Dowody dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej

W 2013 r. Brocklehurst i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny włączony do Biblioteki Cochrane dotyczący programów przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej¹⁵. Przegląd obejmował wszelkie randomizowane badania kontrolowane (RCT) w kierunku wczesnego wykrywania raka jamy ustnej lub PMD, w których pierwotną miarą wyniku była śmiertelność z powodu raka jamy ustnej. Uwzględniono każdy rodzaj metody przesiewowej. Tylko jedno badanie spełniło kryteria. Było to badanie typu cluster-RCT przeprowadzone przez Sankaranarayanan w Kerali w Indiach, które rozpoczęło się w 1995 r. i obejmowało cztery rundy badań przesiewowych w ciągu 15 lat¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Zastosowaną metodą przesiewową było COE wykonywane przez przeszkolonych absolwentów uczelni niemedycznych. W grupie doświadczalnej przeprowadzono badania przesiewowe, a osoby z dodatnimi zmianami kierowano do stomatologa w celu postawienia diagnozy; w grupie kontrolnej badani nie byli poddawani badaniom przesiewowym. Wyniki badania wykazały ogólne zmniejszenie śmiertelności z powodu raka jamy ustnej o 12% pomiędzy grupą doświadczalną a kontrolną, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Stwierdzono jednak statystycznie istotne zmniejszenie śmiertelności o 24% z powodu raka jamy ustnej pomiędzy badanymi grupami u osób z grupy wysokiego ryzyka, które używały tytoniu i/lub alkoholu. Zaobserwowano również istotnie wyższy wskaźnik pięcioletniego przeżycia w grupie badawczej w porównaniu do kontrolnej. Tylko 20% zaklasyfikowanej populacji uczestniczyło we wszystkich czterech rundach badań przesiewowych, jednak w tej próbie odnotowano bardzo istotną (79%) redukcję śmiertelności z powodu raka jamy ustnej (i redukcję u osób z grupy wysokiego ryzyka wynoszącą 81%) w grupie doświadczalnej w porównaniu z grupą kontrolną^{15,93,104}. W przeglądzie systematycznym¹⁵ stwierdzono, że dowody pochodzące z tego badania są niewystarczające, aby zaproponować narodowy program badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej oraz że badanie obarczone było wysokim ryzykiem błędu¹⁵. Jednakże ukierunkowane/selektywne badania przesiewowe z zastosowaniem COE w grupach wysokiego ryzyka mogą być opłacalną ekonomicznie metodą ograniczania umieralności z powodu raka jamy ustnej. Zalecane są także badania w systemie oportunistycznym^{15,93}.

Kolejny przegląd systematyczny z bazy danych Cochrane został przeprowadzony w 2013 r. przez Walsh i wsp. Celem badaczy było oszacowanie dokładności diagnostycznej COE, barwienia przyżyciowego, wykrywania za pomocą światła, biomarkerów i MSE u pozornie zdrowych dorosłych²⁹. Do przeglądu włączono RCT i badania przekrojowe, których celem nadrzędnym była dokładność testu. Trzydzieści badań spełniało kryteria do włączenia; 10 oceniało samo COE, 2 oceniały samo MSE, a 1 randomizowane badanie kontrolowane (RCT) porównywało samo COE z COE połączonym z barwieniem błękitem toluidyny. Wyniki wykazały, że COE ma zmienne wartości czułości (0,50–0,99), ale wysoką swoistość (>0,80). MSE ma niską czułość (0,18 i 0,33) i wyższą, ale zmienną swoistość (0,54 i 1,00). W jednym RCT stwierdzono wyższy wskaźnik wykrywalności raka jamy ustnej w przypadku połączenia COE z barwieniem błękitem toluidyny

w przeciwieństwie do samego COE^{29,93}. W przeglądzie systematycznym²⁹ stwierdzono, że aktualne dowody dotyczące COE są ograniczone, ale w niektórych badaniach wykazano dobrą czułość i swoistość oraz fakt, że – jak wspomniano wyżej – może ono zmniejszyć śmiertelność w populacjach wysokiego ryzyka²⁹. Nie znaleziono na tyle wystarczających dowodów na dokładność MSE, aby zalecać to podejście jako część krajowego programu badań przesiewowych^{29,93}.

W nowszym przeglądzie systematycznym z 2015 r. przeprowadzonym przez Warnakulasuriya i wsp. podjęto się oceny skuteczności PMD i programów przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej w Europie¹⁰⁸. Przegląd objął 16 badań europejskich z lat 1980–2014. We wszystkich badaniach jako metodę przesiewową zastosowano COE. Żadne z badań nie było RCT, a 9 z nich miało charakter czysto opisowy i nie analizowało wyników, dlatego nie można było ocenić wiarygodności ich danych. Tylko jedno badanie europejskie zawierało dane dotyczące długoterminowej obserwacji po przeprowadzeniu badań przesiewowych. W wyniku tego przeglądu systematycznego stwierdzono brak spójności wyników we wszystkich analizowanych badaniach i zasugerowano, podobnie jak w innych przeglądach, że korzystne mogą być badania przesiewowe w systemie oportunistycznym w gabinetach stomatologicznych lub selektywne badania przesiewowe pacjentów z grupy wysokiego ryzyka^{93,108}.

Global Oral Cancer Forum opublikowało przegląd dotyczący aktualnego międzynarodowego statusu badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej w 2017 r.⁹³, który podsumowuje wiele dowodów omówionych w tej części. Chociaż istnieją dokładne badania dotyczące testów przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, przeprowadzono tylko jedną ocenę programu przesiewowego, którym jest RCT autorstwa Sankaranarayanan^{104–107} a które cechowało wysokie ryzyko stronnictwa¹⁵. Ogólnie rzecz biorąc, wydaje się, że badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej z wykorzystaniem COE są wykonalne, wykazano ich dobrą wiarygodność w wielu badaniach i potencjalny wpływ na zmniejszenie śmiertelności w grupach wysokiego ryzyka. Dowody wydają się być zgodne co do tego, że oportunistyczne i selektywne badania przesiewowe w grupach wysokiego ryzyka mogą być skuteczną i efektywną kosztowo metodą badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej. Konieczne są dalsze badania nad historią naturalną raka jamy ustnej, różnymi rodzajami testów przesiewowych (zob. następna sekcja), a najlepiej nad programami przesiewowymi opartymi na badaniach RTC⁹³.

3.3.5. Ekonomiczny aspekt badań przesiewowych

Niewiele wiadomo na temat efektywności kosztowej badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej¹⁰⁹. Jedno dostępne badanie RCT dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, wspomniane wcześniej badanie przeprowadzone przez Sankaranarayanan^{104–107}, w części badawczej zajmowało także analizę kosztów¹¹⁰. Badanie wykazało, że badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej z zastosowaniem COE mogą być efektywne kosztowo w grupach wysokiego ryzyka. Koszt badania w przeliczeniu na 1 rok uratowanego życia wyniósł 835 USD dla całej populacji i 156 USD dla grup wysokiego ryzyka^{93,110}. Pokazuje to również, że zaangażowanie niestomatologicznych lub niemedycznych pracowników służby zdrowia może być opłacalne. W 2006 r. Speight i wsp. wykorzystali model analizy decyzyjnej do określenia kosztów przyrostowych alternatywnych programów badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej prowadzonych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii¹⁰⁹. Autorzy wykazali, że koszt jednego roku uratowanego życia w przypadku selektywnych badań przesiewowych w systemie oportunistycznym w kierunku raka jamy ustnej wysokiego ryzyka wynosił 22 850 £, co przez Krajową Służbę Zdrowia (National Health Service – NHS) w Wielkiej Brytanii jest uznawane za wartość opłacalną, a więc ten rodzaj badań przesiewowych może być opłacalny¹⁰⁹.

3.3.6. Rola lekarza dentysty

Jak wspomniano, badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej mogą być skutecznym narzędziem profilaktyki wtórnej, służącym wczesnemu wykrywaniu raka jamy ustnej i PMD, szczególnie prowadzone w systemie oportunistycznym i skierowane do grup wysokiego ryzyka^{15,93,108}. Badania prze-

siewowe w systemie oportunistycznym polegają na sprawdzeniu, czy dana osoba nie cierpi na daną chorobę, kiedy zgłasza się do przychodni z innego powodu^{87,88}, a w przypadku badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej są one najprawdopodobniej przeprowadzane przez lekarza POZ lub innych pracowników związanych z opieką zdrowotną jamy ustnej (OHP), kiedy pacjent zgłasza się do przychodni na rutynowe badanie lub sesję terapeutyczną. Niestety, badanie przeprowadzone przez Netuveli i wsp. w 2006 r. wykazało, że pacjenci wysokiego ryzyka (używający tytoniu i/lub alkoholu) rzadziej uczęszczają regularnie do dentysty niż pacjenci niskiego ryzyka¹¹¹. W związku z tym „im większe ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej, tym mniejsze prawdopodobieństwo regularnych wizyt kontrolnych u dentysty”, co zostało opisane jako odwrotne prawo screeningu¹¹¹. Pacjenci ci mogą być bardziej skłonni do zgłaszania się na wizyty tylko w przypadku bólu, dlatego ważne jest, aby oportunistyczne badania przesiewowe były przeprowadzane również podczas wizyt w nagłych wypadkach. Krótki przegląd w Journal of the American Dental Association (JADA) opisuje, że kompleksowe badanie w kierunku raka jamy ustnej powinno trwać zaledwie 90 s, w oparciu o metody zalecane przez WHO¹¹², dlatego też może być wykonane w trakcie każdej wizyty u dentysty.

Rak jamy ustnej może przybierać różne formy, jednak typowe cechy kliniczne, na które należy zwrócić uwagę, to¹⁸:

- zmiana biała,
- zmiana czerwona (erytroplakia),
- mieszane zmiany czerwono-białe (plamiste),
- ziarniste owrzodzenie z uniesionymi/zwiniętymi brzegami,
- guzek/obrzęk,
- zmiana brodawkowata,
- stwardnienie,
- nieprawidłowe ukrwienie,
- ból lub drętwienie,
- niegojący się zębodół po ekstrakcji,
- niewyjaśniona ruchomość zębów,
- limfadenopatia szyjna,
- dysfagia,
- utrata wagi.

W 2000 r. BDA opublikowało strategię zarządzania praktyką stomatologiczną w zakresie oportunistycznych badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, w której podkreślono, że opieka stomatologiczna obejmuje obowiązek badania całej jamy ustnej³⁰. Strategia podkreśla rosnące wciąż znaczenie medyczno-prawne tego obowiązku, ale co ważniejsze, wyjątkową możliwość, jaką mają dentyści, aby zmniejszyć śmiertelność z powodu raka jamy ustnej, wykonując oportunistyczne badania przesiewowe³⁰. Ważne jest, aby pamiętać, że obowiązek lekarza dentysty nie kończy się na wykonywaniu badań przesiewowych; musi on również skierować pacjentów z podejrzanymi zmianami do odpowiednich specjalistów w celu postawienia diagnozy w odpowiednim czasie^{17,18}. Większość lokalnych ośrodków będzie dysponować specjalnymi formularzami skierowania na badanie w kierunku podejrzenia raka jamy ustnej, jednak jeśli nie ma takiego formularza i wystawiane jest tradycyjne skierowanie, należy zaznaczyć, że osoba kierująca podejrzewa rozpoznanie raka jamy ustnej. W 2000 r. NHS w Wielkiej Brytanii przyjęła 'NHS Cancer Plan', który określił, że celem polityki krajowej względem wszystkich skierowań z podejrzeniem raka jest realizowanie ich w ciągu dwóch tygodni¹³. Wytyczne Krajowego Instytutu Doskonałości w Ochronie Zdrowia (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) z 2015 r. rekomendują, kiedy powinno być wystawione skierowanie do dalszej diagnozy w kierunku raka jamy ustnej¹¹⁴ (Tabela 2).

Tabela 2. Wytyczne NICE dotyczące kierowania pacjentów z podejrzeniem raka jamy ustnej (NG12)¹⁴

Wytyczne dotyczące kierowania pacjentów z podejrzeniem raka jamy ustnej
<p>Rozważ skierowanie pacjenta z podejrzeniem raka na wizytę (w ciągu 2 tygodni) w przypadku wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewyjaśnionego owrzodzenia w jamie ustnej utrzymującego się dłużej niż 3 tygodnie lub • utrzymującego się i niewyjaśnionego guzka na szyi
<p>Rozważ pilne skierowanie na wizytę (w ciągu 2 tygodni) do stomatologa w celu oceny ewentualnego rozwoju raka jamy ustnej* u osób, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpił guzek na wardze lub w jamie ustnej lub • wystąpiła czerwona lub czerwono-biała plama w jamie ustnej przypominająca erytroplakię lub erytroleukoplakię
<p>Rozważ skierowanie na ścieżkę diagnostyczną w kierunku raka przez stomatologa (na wizytę w ciągu 2 tygodni) w przypadku raka jamy ustnej u osób, u których stomatolog stwierdził obecność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • guzka na wardze lub w jamie ustnej odpowiadającemu rakowi jamy ustnej lub • czerwonej lub czerwono-białej plamy w jamie ustnej przypominającej erytroplakię lub erytroleukoplakię.

* Wytyczne te zostały skrytykowane za to, że mogą prowadzić do opóźnień w diagnostyce raka jamy ustnej z powodu braku określonej ścieżki wystawiania skierowań pomiędzy lekarzem rodzinnym a dentystą ogólnym. Rozpoznanie mogłoby być szybsze, gdyby lekarz ogólny mógł kierować pacjentów bezpośrednio do specjalistycznych ośrodków. Grimes i wsp. przeprowadzili retrospektywną kontrolę skierowań z podejrzeniem raka jamy ustnej na jednym z brytyjskich oddziałów chirurgii jamy ustnej i szczękowo-twarzowej, która wykazała, że z dziewięciu skierowań spełniających kryteria wytycznych NG12 zalecających wstępne skierowanie do stomatologa, u jednego z pacjentów rozpoznano następnie raka jamy ustnej. Mimo niewielkiej liczebności próby, wyniki te wskazują, że potencjalnie u 1 na 9 pacjentów rozpoznanie raka jamy ustnej może zostać opóźnione. Autorzy podnieśli również kwestię, że nie wszyscy dorośli są zarejestrowani u dentysty w ramach ogólnokrajowej służby zdrowia (National Health Service – NHS)¹⁵.

Jakie są jednak opinie i spostrzeżenia stomatologów na temat ich roli w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej? W hiszpańskim badaniu przeprowadzonym w 2008 r. ankietowano dentyistów i stwierdzono, że 95% z nich uważa, że posiada kwalifikacje do wykonywania badań w kierunku raka jamy ustnej, ale tylko 50% uważa, że ich wiedza na temat raka jamy ustnej jest aktualna¹⁶. Nowsze badanie przeprowadzone w 2013 r. w Malezji obiecująco wykazało, że około 85% dentyistów zgłasza wykonywanie badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej zawsze lub sporadycznie, a 82,5% określiło się jako osoby kompetentne w tym zakresie¹⁷. Inne badanie przeprowadzone w północnych Niemczech, również w 2013 r., ujawniło nieco inne opinie dentyistów; chociaż 71,3% uznało, że dentyści mają kwalifikacje do wykonywania badań w kierunku raka jamy ustnej, tylko 37,2% uznało, że większość dentyistów jest odpowiednio przeszkolona w tym zakresie, a tylko 49,1% określiło swoją wiedzę na temat raka jamy ustnej jako aktualną. Rozczarowuje fakt, że tylko 32,4% badanych stwierdziło, że zawsze przeprowadza rutynowe badanie jamy ustnej podczas pierwszej wizyty¹⁸. Ogólnie rzecz biorąc, dowody wskazują na to, że chociaż dentyści czują się wykwalifikowani do przeprowadzania oportunistycznych badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, wielu z nich nie jest przekonanych co do swojej wiedzy i umiejętności w tym zakresie. Podkreśla to potrzebę dalszej edukacji w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej skierowanej do lekarzy dentyistów.

Jeśli chodzi o postrzeganie badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej w praktyce stomatologicznej przez pacjentów, wspomniane wcześniej badanie przekrojowe z 2012 r. wykazało, że tylko 14% pacjentów było świadomych, że ich lekarz dentyista rutynowo wykonuje badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej, a 92% pacjentów życzy sobie, aby im o tym powiedzieć²¹. To dodatkowo potwierdza rolę GDP w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej.

3.3.7. Materiały edukacyjne skierowane do lekarzy POZ / lekarzy pierwszego kontaktu na temat wykrywania i wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej

Jak już wspomniano, wiedza lekarzy POZ i innych specjalistów zajmujących się opieką nad zdrowiem jamy ustnej na temat badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej jest często niedostateczna¹¹⁶⁻¹¹⁸. Internet jest niezwykle szeroko wykorzystywanym źródłem wiedzy zarówno przez pacjentów, jak i specjalistów¹¹⁹. Istnieje wiele edukacyjnych stron internetowych na temat badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, które zostały podsumowane i ocenione pod względem jakości w niedawnej pracy Varela-Centelles i wsp. Autorzy stwierdzili, że ogólna jakość informacji na stronach internetowych adresowanych do specjalistów była na wysokim poziomie, szczególnie na następujących czterech stronach internetowych¹¹⁹:

- BC Cancer Agency, www.bccancer.bc.ca,
- British Dental Association, www.bda.org,
- Oral Cancer Foundation, www.oralcancerfoundation.com,
- www.ocEdr.org, Oral Cancer Education and Research Centre (WHO C-C on Oral Cancer).

Wybór wiarygodnych stron internetowych do edukacji w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej może uzupełnić istniejące braki w wiedzy wśród lekarzy specjalistów¹¹⁹.

3.3.8. Punkty kluczowe

Badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej są kluczowym aspektem profilaktyki wtórnej i polegają na badaniu jamy ustnej lub wykonaniu prostych testów w celu klinicznego wykrycia PMD lub wczesnego raka jamy ustnej u ogólnie bezobjawowych pacjentów. Zgromadzone dowody wskazują, że badania przesiewowe w systemie oportunistycznym w grupach wysokiego ryzyka mogą być efektywne kosztowo i skutecznie zmniejszać umieralność z powodu raka jamy ustnej. Lekarze dentyści odgrywają zatem kluczową rolę w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, jednakże dowody wskazują na potrzebę dalszej edukacji w tym zakresie. Zarówno dla lekarzy pierwszego kontaktu, jak i lekarzy rodzinnych dostępne są różne internetowe materiały edukacyjne dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej. Pacjenci powinni być informowani o tym, że w gabinetach stomatologicznych odbywają się badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej, ponieważ stwierdzono, że zwiększa to ich zadowolenie i świadomość.

3.4. Techniki służące do wczesnego wykrywania nowotworów

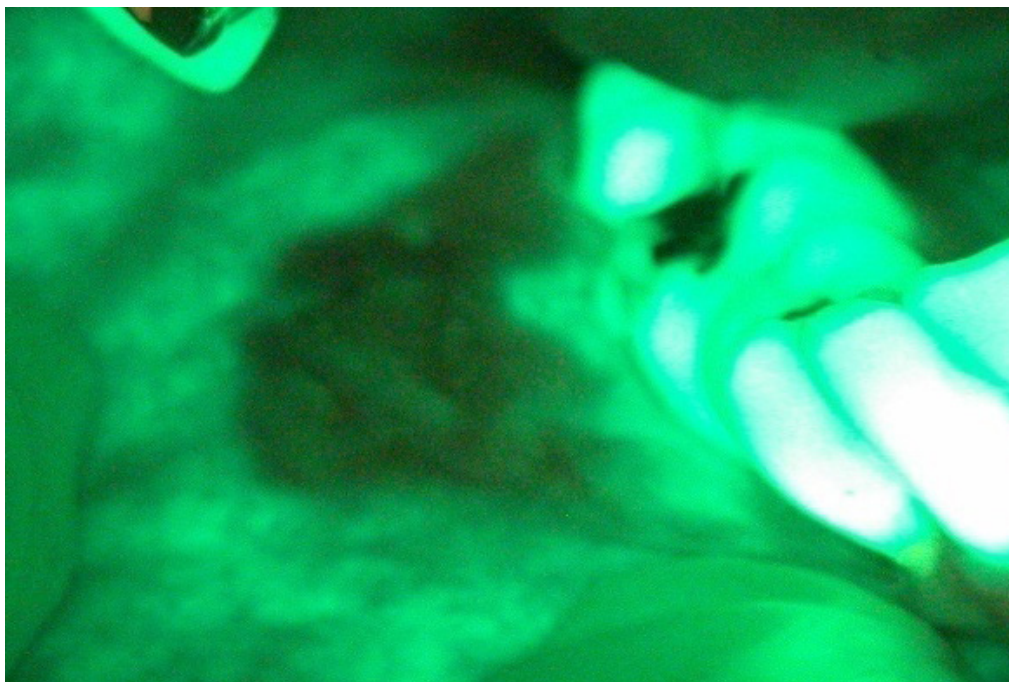
Jak wspomniano, COE jest główną metodą i złotym standardem w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, jednakże istnieje kilka pomocniczych metod diagnostycznych, które mogą być potencjalnie wykorzystane w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej^{33,93,102,103,120}. Główne z nich to: barwienie wizualne (błękit toluidyny), systemy oparte na świetle (chemiluminescencja, obrazowanie fluorescencji tkankowej, spektroskopia fluorescencji tkankowej) oraz cytologia złuszczeniowa / biopsja szczoteczkowa. Zostały one podsumowane i opisane w tabeli 3.

3.4.1. Podsumowanie głównych technik wspomagających

Tabela 3. Metody i techniki służące do wczesnego wykrywania nowotworów jamy ustnej^{103,121–125}

Technika	Przykłady	Opis
Barwienie tkanek żywych	Błękit toluidyny (TB)	<ul style="list-style-type: none"> Znany również jako barwnik tiazynowy, TB jest uważany za barwnik kwasów nukleinowych, które teoretycznie są bardziej obfite w komórkach dysplastycznych i złośliwych. Dodatnie zabarwienie ma kolor ciemnego błękitu królewskiego. Jest on stosowany od lat 80. XX w. w celu uwidocznienia zmian dysplastycznych i złośliwych oraz wyznaczenia zakresu zmian przed zabiegiem chirurgicznym.
Systemy oparte na świetle: Chemiluminescencja	Vizilite and Vizilite Plus ^o Microlux/DL ^o	<ul style="list-style-type: none"> Wizualna kontrola błony śluzowej jamy ustnej za pomocą niebiesko-białego światła chemiluminescencyjnego po płukaniu jamy ustnej 1% roztworem kwasu octowego. Prawidłowe komórki nabłonka pochłaniają światło i wydają się niebieskie, podczas gdy nieprawidłowy nabłonek odbija światło i wydaje się jasnobiały lub „octowobiały”. Uważa się, że jest to spowodowane wyższym stosunkiem jąder do cytoplazmy w nabłonku dysplastycznym i złośliwym.
Obrazowanie fluorescencji tkanek	VELscope ^o Vizilite Pro ^o Identafi ^o	<ul style="list-style-type: none"> ekspozycja tkanek na światło o określonej długości fali powoduje autofluorescencję fluoroforów komórkowych. VELscope i Vizilite Pro emitują intensywne niebieskie światło wzbudzające (400–460 nm). Obecność atypii komórkowej zmieni stężenie i rozmieszczenie fluoroforów, co wpłynie na sposób, w jaki tkanka reaguje na światło, zmieniając tym samym wizualizowany kolor. W błonie śluzowej jamy ustnej nieprawidłowa tkanka wykazuje utratę fluorescencji i wydaje się ciemniejsza w porównaniu do zdrowej tkanki.
Obrazowanie fluorescencji tkanek cd.		<ul style="list-style-type: none"> Identafi posiada trzy źródła światła: tradycyjne światło białe, światło fioletowe o długości fali 405 nm, które wykrywa autofluorescencję (podobnie jak w VELscope i Vizilite Pro) oraz światło zielono-bursztynowe (540–575 nm), które uwidacznia zmiany naczyniowe poprzez zwiększenie kontrastu i ogólne odbicie światła z wielu płaszczyzn tkankowych, w sposób podobny do obrazowania wąską wiązką światła (NBI). Uwidocznienie zmian naczyniowych stwierdza się np. w raku jamy ustnej, przy którym zwiększona jest angiogeneza.

Technika	Przykłady	Opis
Tkankowa spektroskopia fluorescencyjna		<ul style="list-style-type: none"> • Naświetlanie tkanek różnymi długościami fal wzbudzających. • Spektrograf odbiera, rejestruje i analizuje dane, eliminując wszelką subiektywność. • Obecnie jego zastosowanie jest ograniczone do oceny wcześniej zidentyfikowanych małych zmian występujących na błonie śluzowej.
Cytologia szczoteczkowa (biopsja szczoteczkowa)	OralCDx	<ul style="list-style-type: none"> • Pobranie próbki śródnabłonkowej przy użyciu urządzenia niewymagającego nakłuwania. • Próbki są utrwalane na szkiełku podstawowym lub przesyłane w płynnych utrwalaczach i barwione zmodyfikowaną metodą Papanicolaou. • Metoda bloków komórkowych może być stosowana do przygotowania materiału cytologicznego, tak aby mógł on być preparowany i analizowany jako wycinek histologiczny. Blok komórkowy zwiększa wydajność komórkową i poprawia dokładność diagnostyczną¹²³. • Jeśli wynik jest pozytywny lub atypowy, należy skierować pacjenta na tradycyjną biopsję (skalpelem). • Nie jest alternatywą dla biopsji skalpelem.
Konfokalna mikroskopia <i>in vivo</i>	<p>Refleksyjna mikroskopia konfokalna:</p> <p>Vivascope 1500</p> <p>Vivascope 3000</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nieinwazyjna technika obrazowania powierzchniowych tkanek miękkich na głębokość ok. 200–300 m¹²⁴. • Daje możliwość kontroli w czasie rzeczywistym na poziomie mikroskopowym¹²⁵. • Źródło światła jest skupione na małym oświetlonym punkcie w tkance zwanym wokselem. Światło z tego woksele jest wykrywane i tworzy piksel. Wiele pikseli tworzy obraz w procesie sekcjonowania optycznego, w którym tkanka może być nieinwazyjnie podzielona, tak jak w konwencjonalnej mikroskopii świetlnej¹²⁴. • Obecnie główne zastosowania kliniczne znajduje w dziedzinach dermatologii i okulistyki¹²⁴.



Ryc. 18. Rak kolczystokomórkowy błony śluzowej prawego policzka (ciemna strefa spowodowana utratą fluorescencji zmiany)

3.4.2 Wyniki badań dotyczących stosowania technik wspomagających

W systematycznym przeglądzie technik wspomagających wykrywanie raka jamy ustnej przeprowadzonym przez Lingen i wsp. w 2008 r. stwierdzono brak wystarczających dowodów na poparcie zastosowania którejkolwiek z technik wspomagających w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej w porównaniu z samym COE¹⁰³. Wiele z badań oceniało techniki użyte diagnostycznie w już zidentyfikowanych zmianach w jamie ustnej, a nie jako narzędzia przesiewowe¹⁰³. W 2008 r. Patton i wsp. przeprowadzili kolejny systematyczny przegląd technik wspomagających wykrywanie raka jamy ustnej i PMD¹²⁰. Autorzy ci doszli do wniosku, że największa baza danych dotyczyła błękitu toluidyny (TB) i że może on być skuteczny jako narzędzie diagnostyczne u pacjentów wysokiego ryzyka z rozpoznawalnymi zmianami w jamie ustnej. Jednak zabrakło dowodów na poparcie stosowania go jako narzędzia przesiewowego^{92,120}. Brakowało dowodów na stosowanie technik wspomagających jako narzędzi wykrywających w podstawowej opiece zdrowotnej i ogólnie w przeglądzie stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie ich stosowania¹²⁰. W przeglądzie z 2017 r. opublikowanym w *British Dental Journal* (BDJ) omówiono dodatkowe badania diagnostyczne służące do wykrywania raka jamy ustnej i stanów przednowotworowych, które mogą być wykorzystywane przy fotelu w praktyce klinicznej i które mogą pomóc dentystom we wcześniejszym kierowaniu pacjentów do specjalistów.

W kilku przeglądach systematycznych dotyczących różnych technik wspomagających wczesne wykrywanie raka jamy ustnej stwierdzono, że chociaż czułość jest umiarkowanie dobra, to swoistość jest niska, a wyniki fałszywie dodatnie mogą powodować niepotrzebny niepokój u pacjentów. Wykazano, że testy Vizilite mają niską czułość w wykrywaniu zmian wysokiego ryzyka, a różne badania wykazały, że TB może zidentyfikować zmiany przednowotworowe w jamie ustnej wysokiego ryzyka. Jednakże liczebność próby była niewielka i nie ma długoterminowych badań kontrolnych¹²⁶.

W większości badań wykorzystano pojedyncze narzędzia i dlatego trudno jest porównać wyniki różnych technik. Jedną z prac, w której zbadano kilka narzędzi w jednej próbie pacjentów i porównano ich

skuteczność, jest praca Awan i wsp., w której wykazano zwiększoną swoistość dzięki połączeniu autofluorescencji, chemiluminescencji i TB¹²⁷.

W ostatnim przeglądzie systematycznym i metaanalizie zawartych z Biblioteki Cochrane z 2015 r. oceniono dokładność diagnostyczną metod wspomagających wczesne wykrywanie raka jamy ustnej i PMD u osób zgłaszających się z klinicznie widocznymi zmianami¹²⁸. Do przeglądu włączono 41 badań, obejmujących barwienie tkanek żywych, cytologię i detekcję za pomocą światła. Żadne z badań nie zostało uznane za charakteryzujące się niskim ryzykiem błędu. Autorzy przeglądu doszli do wniosku, że żadna z metod wspomagających badanie wzrokowe nie może być rekomendowana jako zastępująca biopsję przy użyciu skalpela i badanie histopatologiczne^{93,128}. Cytologia okazała się mieć najwyższą czułość i swoistość, dlatego może mieć największy potencjał, jednak uzasadnione są dalsze badania^{93,128}. Ponieważ przegląd ten szacował dokładność diagnostyczną, nie było dowodów przemawiających na korzyść technik dodatkowych jako narzędzi przesiewowych dla raka jamy ustnej.

W przeglądzie Mahera i wsp. z 2016 r. przeanalizowano obecny zakres i dowody na zastosowania mikroskopii konfokalnej (CM) *in vivo* w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z patologią błony śluzowej jamy ustnej. Z 25 włączonych prac, 2 badania dotyczyły przypadków kontrolnych, 1 było badaniem przekrojowym, a pozostałe opisami przypadków lub serii przypadków. Najczęściej stosowaną metodą była metoda refleksyjna CM (RCM). W 7 pracach omówiono zastosowanie CM *in vivo* w nowotworach jamy ustnej, a w 6 w dysplazji jamy ustnej, jednak liczebność próby była niewielka¹²⁴. W kolejnym przeglądzie systematycznym z 2016 r. przeprowadzonym przez Lucchese i wsp. i analizującym literaturę dotyczącą RCM znaleziono 3 artykuły dotyczące zmian przedrakowych jamy ustnej i raka jamy ustnej. W badaniu przeprowadzonym przez Maitlanda i wsp. stwierdzono, że obrazy konfokalne w tkance prawidłowej, dysplazji jamy ustnej i raku jamy ustnej dobrze korelowały z późniejszą histologią, jednak ponownie wielkość próby była niewielka¹²⁵. W obu przeglądach stwierdzono, że chociaż istnieje obiecujący potencjał dla CM do nieinwazyjnego wykrywania PMD i raka jamy ustnej, obecne dowody są ograniczone i konieczne są dalsze badania^{124,125}.

Bardziej opłacalną alternatywą dla mikroskopii konfokalnej (CM) jest mikroendoskopia wysokiej rozdzielczości, w której stosuje się sondę światłowodową do uzyskiwania obrazów fluorescencyjnych tkanek o wysokiej rozdzielczości bez konieczności stosowania skomplikowanych systemów skanowania. Wykorzystuje ona niedrogą diodę elektroluminescencyjną do zapewnienia oświetlenia oraz kamerę do przechwytywania obrazów cyfrowych o wysokiej rozdzielczości na komputerze. Muldoon i wsp. opublikowali obiecujące dane dotyczące zastosowania mikroendoskopii we wczesnym wykrywaniu raka jamy ustnej^{126,129}.

3.5. Biopsja i histopatologia

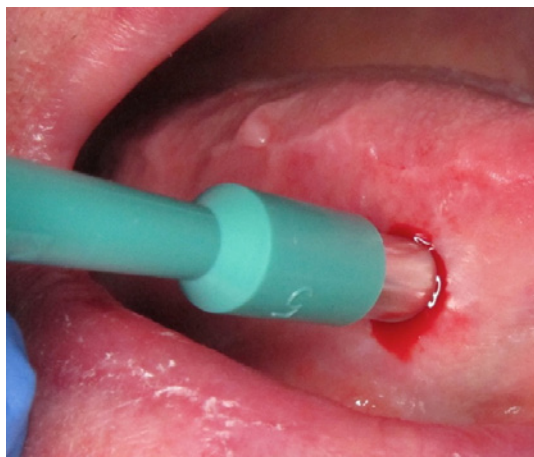
Pomimo ciągłych badań nad dodatkowymi metodami diagnostycznymi w raku jamy ustnej, jak opisaliśmy powyżej, biopsja przy użyciu skalpela i histopatologia pozostają złotym standardem w diagnostyce raka jamy ustnej^{102,120,128,130}. Jeśli zmiana w jamie ustnej jest potencjalnie złośliwa lub przedzłośliwa, biopsja powinna być wykonana przez odpowiedniego specjalistę w ramach opieki drugorzędowej¹³⁰. Biopsja nacinająca jest biopsją z wyboru, ponieważ nadal pozwala na wizualizację i ostateczne postępowanie ze zmianą po postawieniu diagnozy¹³⁰⁻¹³². Biopsja wycinająca powinna być zarezerwowana dla przypadków, gdy klinicysta jest niemal pewien, że zmiana jest całkowicie łagodna (np. polipy włóknisto-nabłonkowe, torbiele śluzowe) lub gdy zmiana jest tak mała, że biopsja nacinająca byłaby prawie niemożliwa¹³¹.

Istnieją dwa rodzaje biopsji nacinającej: tradycyjna biopsja skalpelem i biopsja gruboigłowa. Tradycyjna biopsja skalpelem jest zwykle wykonywana przy użyciu ostrza numer 15 w celu utworzenia eliptycznego nacięcia o odpowiedniej głębokości i stosunku długości do szerokości wynoszącym 3 : 1. Następnie część zmiany pobiera się poprzez delikatne przytrzymanie jednego jej końca kleszczykami tkankowymi i wycięcie go za pomocą skalpela^{130,132,133}. Do biopsji gruboigłowej alternatywnie stosowa-

ne jest okrągłe ostrze przymocowane do plastikowego uchwytu, dostępne w różnych rozmiarach, od 2 mm do 6 mm średnicy, przy czym najczęściej używane są ostrza o średnicy 4 mm lub 6 mm. Ostrze jest wprowadzane do tkanki jamy ustnej z ciągłym naciskiem rotacyjnym, a powstały okrągły fragment tkanki jest chwytny u podstawy kleszczykami tkankowymi i wycinany skalpelem¹³⁰. W zależności od anatomii miejsca pobrania biopsji, obie techniki kończą się zaszcieniem powstałej rany przy użyciu odpowiedniego szwu resorbowlanego. Tabela 4 przedstawia etapowe podejście do wykonania biopsji nacinającej. Prowadzone są dyskusje na temat preferowanej techniki. Tradycyjne biopsje przy użyciu skalpela dają większą powierzchnię nabłonka do oceny patologicznej, który łatwiej jest osadzić podczas preparowania, jednak wykazano, że próbki pobrane przez biopsje gruboigłowe zawierają mniej artefaktów niż w przypadku biopsji tradycyjnych¹³⁴.

Tabela 4. Etapowe wykonanie biopsji nacinającej

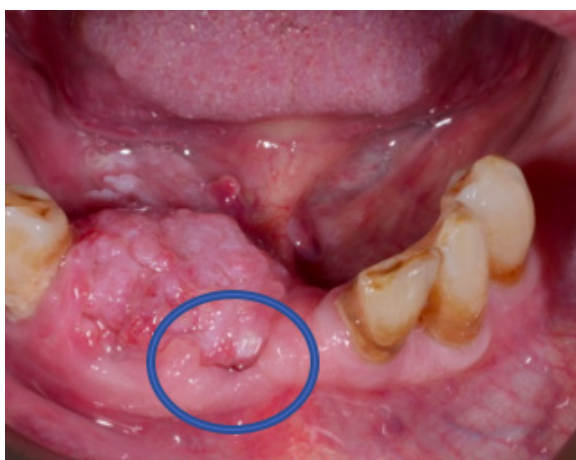
Etap	Procedura
1	Uzyskanie odpowiedniej zgody na biopsję, z klauzulą opisującą ewentualne ryzyko i korzyści.
2	Zidentyfikowanie odpowiedniego obszaru do przeprowadzenia biopsji (zob. poniżej).
2	Podanie odpowiedniego znieczulenia miejscowego.
3	Technika biopsji skalpelem: Ostrze numer 15 jest używane do utworzenia eliptycznego nacięcia o odpowiedniej głębokości i stosunku długości do szerokości 3 : 1. Następnie elipsa ta jest wycinana poprzez delikatne przytrzymanie jednego jej końca kleszczykami tkankowymi lub szwem i wycięcie go za pomocą skalpela. Technika biopsji gruboigłowej: Okrągłe ostrze urządzenia do biopsji punkcyjnej jest wprowadzane do tkanki jamy ustnej z ciągłym naciskiem rotacyjnym (należy uwzględnić lokalizację głębokich struktur tkankowych – nerwów, naczyń, itp., ponieważ nacięcie jest ślepe). Powstały w ten sposób cylindryczny fragment tkanki jest chwytny u podstawy kleszczykami tkankowymi, a następnie wycinany skalpelem.
4	Natychmiastowe utrwalenie próbki biopsyjnej w podłożu transportowym (10% formalina buforowana fosforanami).
5	Założenie odpowiednich szwów resorbowlanych, jeśli pozwala na to anatomia, w przeciwnym razie można zastosować alternatywne techniki hemostatyczne, takie jak kauteryzacja dwubiegunowa lub użycie azotanu srebra.
6	Potwierdzić hemostazę pacjenta przed jego opuszczeniem gabinetu.
7	Przekazać zalecenia pozabiegowe.



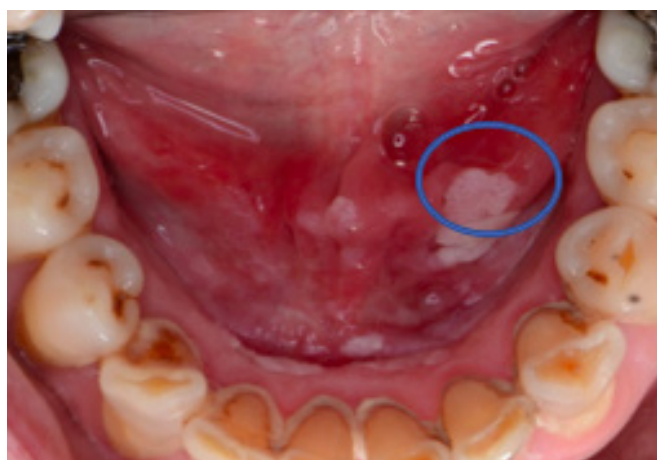
Ryc. 19. Biopsja gruboigłowa na prawej brzusznej powierzchni języka

W przypadku podejrzenia zmiany złośliwej biopsja nacinająca jest pobierana z krawędzi zmiany i powinna obejmować część klinicznie prawidłowego nabłonka (Ryc. 5). Pozwala na porównanie, gdy wynik badania wykaże złośliwość zmiany, i pomaga potwierdzić, że guz powstał z leżącego nad nim nabłonka¹³⁰. Ponadto tak pobrana próbka może pozwolić na uwidocznienie inwazyjnego frontu guza. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że komórki frontu inwazyjnego są najbardziej agresywne i stanowią główny czynnik prognostyczny dla raka jamy ustnej^{130,135}. Należy unikać badania części centralnej podejrzanego guza, ponieważ może ona zawierać tkankę martwiczą lub owrzodzenie, a zatem mieć mniejszą wartość diagnostyczną (zwłaszcza że pierwotny wzrost inwazyjny znajduje się na zaawansowanym marginesie zmiany)^{130,131}. W przypadku podejrzenia zmiany przednowotworowej lub dysplastycznej, biopsja nacinająca powinna być pobrana z najbardziej podejranej części zmiany, np. z obszaru z plamkami, rumieniem, stwardnieniem lub w przypadku leukoplakii, najgęstsze lub najbardziej brodawkowatego obszaru (Ryc. 6)^{130,132}.

Ocena histopatologiczna może potwierdzić lub wykluczyć obecność nowotworu złośliwego. Najczęstszym nowotworem złośliwym jamy ustnej jest rak kolczystokomórkowy jamy ustnej (OSCC). Biopsja nacinająca może dostarczyć jedynie ograniczonych informacji na temat guza, takich jak stopień zróżnicowania¹³⁶. W takim przypadku należy zastosować podejście zespołu wielodyscyplinarnego, aby odpowiednio pokierować pacjentem, czy to z zamiarem leczenia czy terapii paliatywnej. Techniki obrazowania, w tym radiogramy, tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) i ultrasonografia (USG), są zwykle wykorzystywane do pomocy w diagnostyce, leczeniu i ocenie stanu guza¹⁰². Chirurgiczne wycięcie



Ryc. 20. Przykład lokalizacji biopsji nacinającej w przypadku podejrzenia nowotworu złośliwego



Ryc. 21. Przykład lokalizacji biopsji nacinającej dla podejranej zmiany dysplastycznej

guza (\pm dysekcja szyi) jest niezwykle pomocne przy klasyfikacji guza. Uniwersalną klasyfikacją oceny zaawansowania nowotworu jest system TNM opracowany po raz pierwszy przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem w 1988 r.¹³⁶

Histopatologia PMD jest różna w zależności od konkretnego typu zmiany. PMD mają zwiększone ryzyko transformacji złośliwej, jednak nie muszą być zmianami dysplastycznymi. Dysplazja nabłonka jamy ustnej (OED) jest definiowana przez WHO jako „spektrum architektonicznych i cytologicznych zmian nabłonka, związanych ze zwiększonym ryzykiem progresji do OSCC”¹³⁷.

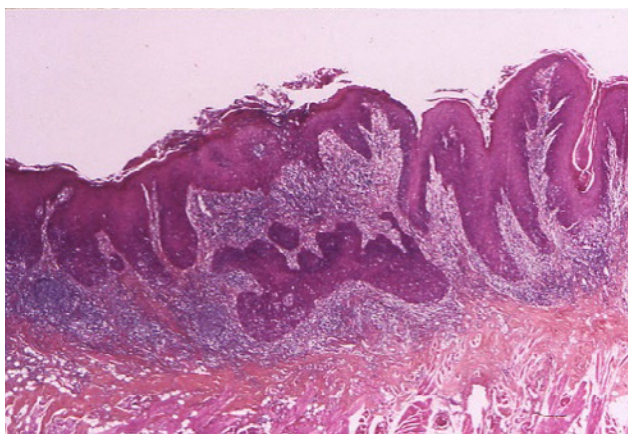
Tradycyjnie OED klasyfikuje się w trzech stopniach nasilenia: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Istnieją trzy główne czynniki określające stopień zmiany dysplastycznej: atypia cytologiczna, zaburzenia architektoniczne oraz liczba części nabłonka, w których stwierdza się atypię. Zmiany cytologiczne obejmują nieprawidłowe zróżnicowanie wielkości i kształtu jądra oraz komórek, zwiększony stosunek jądra do cytoplazmy, nietypowe figury mitotyczne i hiperchromatyzm. Zmiany architektoniczne obejmują kropelkowaty kształt soplei naskórkowych, nieregularne rozwarstwienie nabłonka, utratę polarności komórek podstawnych. Łagodna dysplazja tradycyjnie ogranicza się do dolnej jednej trzeciej nabłonka wykazującego cytologiczną i/lub architektoniczną atypię, umiarkowana dysplazja wykazuje atypię rozciągającą się na dolne dwie trzecie nabłonka, a ciężka dysplazja / *carcinoma in situ* może wykazywać atypię na całej grubości nabłonka¹³⁸.

Klasyfikacja dysplazji jest obarczona ryzykiem oceny subiektywnej, a powtarzalność wyników między oceniającymi oraz w przypadku tego samego obserwatora jest niska, dlatego zaproponowano dwustopniowy system klasyfikacji. System ten dzieli dysplazję nabłonka jamy ustnej na dysplazję o niskim i wysokim stopniu zaawansowania. Tabela 4 przedstawia nakładanie się systemu klasyfikacji WHO i systemu binarnego. Kujan i wsp. opisali granicę pomiędzy zmianami o niskim i wysokim stopniu zaawansowania jako 4 zmiany architektoniczne i 5 zmian cytologicznych, przy czym cechy te są związane z progresją choroby¹³⁸. Choć system binarny nie jest oficjalnie zatwierdzony, patolodzy obecnie często podają oba systemy w swoich raportach. Najbardziej aktualna klasyfikacja histologiczna OED, określona przez WHO, jest podsumowana poniżej¹³⁷.

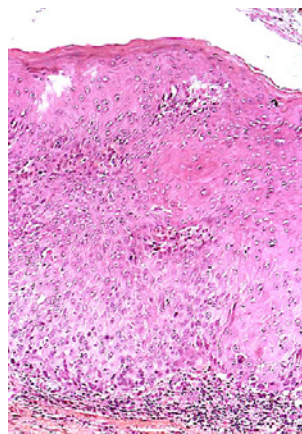
Tabela 5. Systemy klasyfikacji dysplazji nabłonka jamy ustnej (89)

System klasyfikacji wg WHO	System dwustopniowy
Łagodna dysplazja	Dysplazja małego stopnia
Umiarkowana dysplazja	
Ciężka dysplazja	Dysplazja dużego stopnia

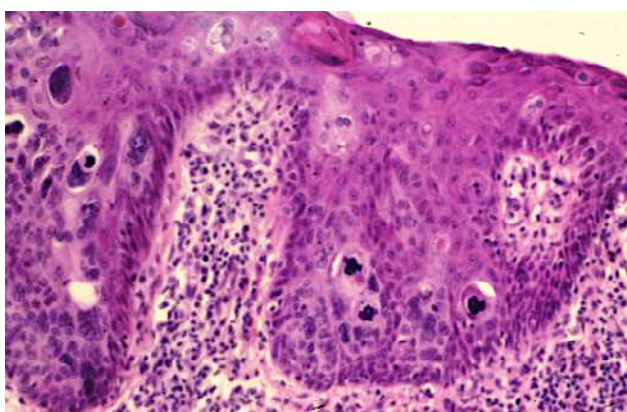
Nie ma powszechnej zgody co do sposobu postępowania w przypadku dysplazji nabłonka jamy ustnej (OED). W przeglądzie dotyczącym postępowania w przypadku OED dokonanym przez The World Workshop on Oral Medicine (WWOM IV) w 2007 r. stwierdzono, że z powodu braku randomizowanych badań kontrolowanych nie można podać opartych na dowodach naukowych zaleceń dotyczących chirurgicznego postępowania w przypadku zmian dysplastycznych w jamie ustnej¹³⁹. Istnieje jednak ogólna opinia, że łagodny OED może być ściśle monitorowany, chyba że jest duże podejrzenie zezłośliwienia w odniesieniu do cech klinicznych lub czynników ryzyka pacjenta. Pacjentom z ciężką postacią OED należy zaproponować całkowite wycięcie zmiany, chyba że jest ona rozległa i może zagrażać funkcjonowaniu, wtedy należy podjąć ściśle monitorowanie. Postępowanie w przypadku umiarkowanego OED jest dla klinicystów bardziej niejasne, a system dwustopniowy ma pomóc w rozwiązaniu tego problemu. Piśmiennictwo generalnie sugeruje, aby zaproponować wycięcie tych zmian, chociaż ściśle monitorowanie umiarkowanego OED jest również dopuszczalne w zależności od czynników klinicznych i związanych z pacjentem¹⁴⁰. Sam wynik badania histologicznego bez współistniejących objawów klinicznych nie determinuje postępowania w procesie leczniczym. Korelacja kliniczno-patologiczna i preferencje pacjenta mają zasadnicze znaczenie dla wszystkich podejmowanych decyzji.



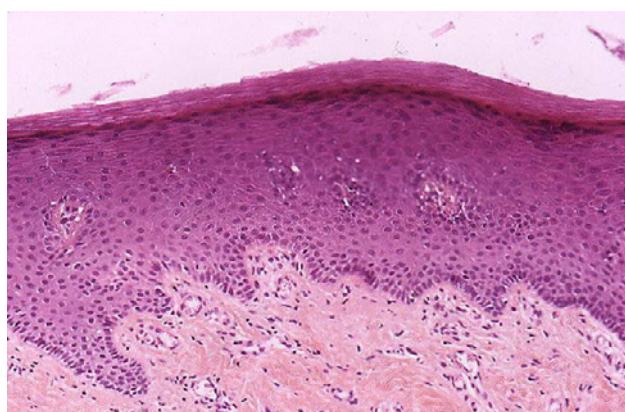
Ryc. 22. Keratoza bez dysplazji



Ryc. 23. Umiarkowana dysplazja



Ryc. 24. Ciężka dysplazja



Ryc. 25. Rak kolczystokomórkowy

3.6. Punkty kluczowe

- Prowadzi się coraz więcej badań nad wykorzystaniem pomocniczych metod wykrywania raka jamy ustnej, takich jak barwienie żywych tkanek, chemiluminescencja, fluorescencja tkankowa i cytologia jamy ustnej.
- Nie ma dowodów na poparcie ich stosowania jako narzędzi przesiewowych, a obecne badania naukowe nie zalecają ich stosowania w zastępstwie biopsji skalpelem i badania histopatologicznego.
- Biopsja nacinająca z krawędzi zmiany jest zalecana w przypadku podejrzenia jej złośliwości. Natomiast przy potencjalnie złośliwych zmianach (PMD) biopsję pobiera się z najbardziej podejrzanego obszaru.

Co nas czeka w przyszłości?

Jak ustalono, drugorzędowa profilaktyka raka jamy ustnej polega na wczesnym wykrywaniu i leczeniu raka jamy ustnej oraz potencjalnie złośliwych zaburzeń (PMD) w celu spowolnienia lub zatrzymania postępu choroby na wczesnym etapie⁷⁻⁹. Fakt, że większość nowotworów jamy ustnej jest poprzedzona wykrywalnymi PMD, daje możliwość takiego wczesnego wykrywania. Jak wspomniano, obecne wyniki badań naukowych dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej są ograniczone, choć potwierdzają skuteczność badań przesiewowych w systemie oportunistycznym w grupach wysokiego ryzyka z wykorzystaniem COE. Niektóre badania sugerują, że markery molekularne mogłyby być wykorzystywane jako narzędzie przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej. Obecnie nie ma dowodów na poparcie tej tezy, jednakże istnieją implikacje dla przyszłych badań^{93,95}.

Markery molekularne mogą potencjalnie służyć jako obiektywne predyktory PMD i ich ryzyka transformacji złośliwej. Jest to ważna i ekscytująca perspektywa, ponieważ wiarygodność obecnych klinicznych i histopatologicznych metod stosowanych do przewidywania zmiany złośliwej jest niska. Istnieją różne kategorie markerów molekularnych, które zostały powiązane z rakiem jamy ustnej i PMDS, np. stan ploidalności DNA, utrata heterozygotyczności, markery proliferacji, takie jak Ki67, zdarzenia epigenetyczne, markery uszkodzeń DNA i komórki macierzyste^{9,136}. Istnieją dowody na to, że inicjacja i rozprzestrzenianie się OSCC są związane z subpopulacją komórek nowotworowych znanych jako komórki macierzyste nowotworu (CSC)^{142,143}. W związku z tym istnieje możliwość opracowania markerów CSC, które mogą być wykorzystywane do przewidywania transformacji złośliwej. Istnieje szereg badań dotyczących obecności takich markerów CSC w PMD i OSCC, np. identyfikacja Bmi1^{144,145}. Choć przeprowadzono wiele badań nad markerami molekularnymi, trudność polega na przełożeniu ich na naszą kliniczną opiekę nad pacjentami. The British Journal of Oral Cancer opublikował w 2005 r. wytyczne dotyczące prowadzenia badań prognostycznych z użyciem markerów nowotworowych (REMARK), które pomogą ukierunkować przyszłe badania¹⁴⁶.

Profilaktyka drugorzędowa (II fazy) nowotworów jamy ustnej

Punkty kluczowe

- Profilaktyka drugorzędowa polega na wczesnym wykrywaniu i leczeniu raka jamy ustnej oraz potencjalnie złośliwych zaburzeń w celu spowolnienia lub zatrzymania postępu choroby we wczesnym stadium.
- Edukacja społeczeństwa w zakresie nowotworów jamy ustnej stanowi istotną część profilaktyki wtórnej. Obejmuje ona zwiększanie świadomości na temat wczesnych oznak raka jamy ustnej oraz sposobów przeprowadzania samobadania jamy ustnej.
- Zwiększenie świadomości na temat roli lekarza dentysty w badaniach przesiewowych i wykrywaniu raka jamy ustnej jest kwestią istotną. Może pomóc w przestrzeganiu zaleceń dotyczących regularnych wizyt u stomatologa i zasięgnięciu jego opinii w przypadku jakichkolwiek podejrzeń lub wątpliwości na temat stanu tkanek miękkich jamy ustnej, np. niegojące się owrzodzenie.
- Media społecznościowe i reklama mogą również odegrać ważną rolę w zwiększaniu świadomości społeczeństwa.
- Badania przesiewowe w kierunku raka jamy ustnej są kluczowym aspektem profilaktyki wtórnej i obejmują badanie jamy ustnej lub proste testy pozwalające na kliniczne wykrycie PMD lub wczesnego stadium raka jamy ustnej u ogólnie bezobjawowych pacjentów.
- Okazjonalne badania przesiewowe w grupach wysokiego ryzyka mogą być efektywne pod względem ekonomicznym i skutecznie zmniejszać umieralność z powodu raka jamy ustnej.
- PKB odgrywają integralną rolę w badaniach przesiewowych w kierunku raka jamy ustnej, jednakże konieczna jest dalsza edukacja w tym zakresie.
- Istnieją pomocnicze metody wykrywania raka jamy ustnej, w tym barwienie żywych tkanek, chemiluminescencja, fluorescencja tkankowa i cytologia jamy ustnej, choć wymagają one przetestowania w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej.
- Tradycyjna biopsja przy użyciu skalpela i badanie histopatologiczne są nadal złotym standardem. Biopsja nacinająca z krawędzi zmiany jest zalecana w przypadku podejrzenia zmian złośliwych. Natomiast przy potencjalnie złośliwych zmianach (PMD) biopsję wykonuje się na najbardziej podejrzanym obszarze.
- Markery molekularne mogą potencjalnie pełnić rolę obiektywnych predyktorów PMD i ryzyka ich złośliwej transformacji, a tym samym mogą stanowić narzędzie przesiewowe. Konieczne są jednak dalsze badania.

Bibliografia

- ¹ Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*. 2008;45(4):309–316.
- ² Bhajjee F, Pepper DJ, Pitman KT, Bell D. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: A review of current knowledge and future applications. *Head Neck*. 2012;34(6):894–899.
- ³ GLOBOCAN 2018. *World Fact Sheet. International Agency for Research on Cancer & World Health Organisation*. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> [Accessed 17th January 2019].
- ⁴ Diz P, Meleti M, Diniz-Freitas M, Vescovi P i wsp. Oral and pharyngeal cancer in Europe: Incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Translational Research in Oral Oncology*. 2017;2:1–13.
- ⁵ Cancer Research UK. *Head and neck cancer statistics*. Cancer Research UK. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/head-and-neckcancers#heading-Two>. [Accessed 17th January 2019].
- ⁶ Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians Part 2: Epidemiology. *Dental Update*. 2015;42:354–359.
- ⁷ Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians Part 14: cancer prevention. *Dental Update*. 2016;43(8):772–784.
- ⁸ Ogden GR, Lewthwaite R, Shepherd SD. Early detection of oral cancer: how do I ensure I don't miss a tumour? *Dental Update*. 2013;40(6):462–465.
- ⁹ Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, Poh CF, Peterson DE, Edwards P, i wsp. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2018;125(6):650–669.
- ¹⁰ Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D i wsp. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncology*. 2009;45:201–211.
- ¹¹ Rusthoven KE, Song JI, Altoos TA. Survival and Patterns of Relapse in Patients with Oral Tongue Cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010; 68: 584–589.
- ¹² Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:13–29.
- ¹³ Denaro N, Russi EG, Merlano MC. Pros and Cons of the New Edition of TNM Classification of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*. 2018;95:202–210.
- ¹⁴ Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:575–580.
- ¹⁵ Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny A. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;19(11):CD004150.
- ¹⁶ Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians part 6: potentially malignant disorders. *Dental Update*. 2015;42(9):866–877.
- ¹⁷ Mighell AJ, Gallagher JE. Oral cancer – improving early detection and promoting prevention. Are you up to date? *Br Dent J*. 2012;213(6):297–299.
- ¹⁸ Scully C, Newman L, Bagan JV. The Role of the Dental Team in Preventing and Diagnosing Cancer: 3. *Oral Cancer Diagnosis and Screening*. *Dental Update*. 2005;32:326–337.
- ¹⁹ Sarode, Sachin C. | Sarode, Gargi S. | Karmarkar, Swarada. Early detection of oral cancer: Detector lies within. *Oral Oncol*. 2011;48(3):193–194.
- ²⁰ Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, Watt R, Gelbier S, Peters TJ, i wsp. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J*. 1999;187(6):319–322.
- ²¹ Awojobi O, Scott SE, Newton T. Patients' perceptions of oral cancer screening in dental practice: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2012;12(1):55.

- ²² West R, Alkhatib MN, McNeill A, Bedi R. Awareness of mouth cancer in Great Britain. *British Dental Journal*. 2006;200(3):167–169.
- ²³ Villa A, Kreimer A, Pasi M, Polimeni A, Cicciù D, Strohmenger L, i wsp. Oral Cancer Knowledge: A Survey Administered to Patients in Dental Departments at Large Italian Hospitals. *J Canc Educ*. 2011;26(3):505–509.
- ²⁴ Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R, Nair MK. Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *Br Dent J*. 1995;71(2):397–399.
- ²⁵ Scott SE, Rizvi K, Grunfeld EA, McGurk M. Pilot study to estimate the accuracy of mouth self-examination in an at-risk group. *Head Neck*. 2010; 32(10):1393–1401.
- ²⁶ Elango KJ, Anandkrishnan N, Suresh A, Iyer SK, Ramalyer SK, Kuriakose MA. Mouth self-examination to improve oral cancer awareness and early detection in a high-risk population. *Oral Oncology*. 2011;47(7):620–624.
- ²⁷ National Breast Cancer Foundation. *Breast Self-Exam*. National Breast Cancer Foundation Website. Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-self-exam>. [Accessed 17th January 2019].
- ²⁸ Jornet PL, Garcia FJG, Berdugo ML, Perez FP, Lopez APF. Mouth self-examination in a population at risk of oral cancer. *Aust Dent J*. 2015; 60: 59–64.
- ²⁹ Walsh T, Liu JLY, Brocklehurst P, Glennly A, Lingen M, Kerr AR, i wsp. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *The Cochrane data-base of systematic reviews*. 2013; 21(11):CD010173.
- ³⁰ British Dental Association. *Opportunistic oral cancer screening: a management strategy for dental practice*. British Dental Association Occasional Paper. ED: Warnakulasuriya S, Speight PM, Ogden GR. 2000 April;6.
- ³¹ Peterson PE. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organisation. *Oral Oncology*. 2009; 45: 454–460.
- ³² Mariño R, Haresaku S, McGrath R, Bailey D i wsp. Oral cancer screening practices of oral health professionals in Australia. *BMC Oral Health*. 2017; 17:151.
- ³³ Ford PJ, Farah CS. Early detection and diagnosis of oral cancer: Strategies for improvement. *Journal of Cancer Policy*. 2013;1(1–2):e7.
- ³⁴ Wade J, Smith H, Hankins M, Llewellyn C. Conducting oral examinations for cancer in general practice: what are the barriers? *Family Practice*. 2010;27(1):77–84.
- ³⁵ Jedele JM, Ismail AI. Evaluation of a multifaceted social marketing campaign to increase awareness of and screening for oral cancer in African Americans. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010;38(4):371–382.
- ³⁶ Eadie D, Mackintosh AM, Macaskill S, Brown A. Development and evaluation of an early detection intervention for mouth cancer using a mass media approach. *Br J Cancer*. 2000;101(S2):S79.
- ³⁷ *The Oral Cancer Foundation Website*. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/>. [Accessed 17th January 2019].

Bibliografia dotycząca potencjalnie złośliwych zaburzeń

- ³⁸ Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(10):575–580.
- ³⁹ Fedorowicz Z, Chan Shih-Yen E, Dorri M, Nasser M, Newton T, Shi L. Interventions for the management of oral submucous fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD007156.
- ⁴⁰ Saman Warnakulasuriya. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):582–590.
- ⁴¹ Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hsieh TY, Chen TA. Outcome of excision of oral erythroplakia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(2):142–147.
- ⁴² *The basis of diagnosis and treatment. Oral and maxillofacial medicine*. In: Wright, editor. Scully C. (2004). Edingburgh, London, New York: ELsevier Science Ltd; 2004;289–290.
- ⁴³ Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia – a review. *Oral Oncol*. 2005;41(6):551–561.
- ⁴⁴ Melrose RJ. Premalignant oral mucosal diseases. *J Calif Dent Assoc*. 2001;29(8):593–600.
- ⁴⁵ Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. *World Health Organisation International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*. 1997. 2ed. Berlin: Springer.
- ⁴⁶ Bouquot JE, Ephros H. Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 1995;7(6):59–67.
- ⁴⁷ Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*. 1975;36(3):1021–1025.
- ⁴⁸ Laphthanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence Int*. 2007;38(8):e448–455.
- ⁴⁹ Vedtofte P1, Holmstrup P, Hjørting-Hansen E, Pindborg JJ. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987;16(6):656–664.
- ⁵⁰ Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P i wsp. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Oral Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:e832–e838.
- ⁵¹ Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. 1996;25:49–54.
- ⁵² Nagao T, Warnakulasuriya S, Hasegawa S, i wsp. Elucidating risk factors for oral leukoplakia affecting gingivae in Japanese subjects. *Transl Res Oral Oncol*. 2016;1:1.
- ⁵³ Boy SC. Leukoplakia and erythroplakia of the oral mucosa – a brief overview. *S Afr Dent J*. 2012;67:558–560
- ⁵⁴ Suter VG, Morger R, Altermatt HJ i wsp. Oral erythroplakia and erythroleukoplakia: red and red-white dysplastic lesions of the oral mucosa--part 2: cytodiagnosis, pathogenesis, therapy, and prognostic aspects. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2008;118(6):510–518.
- ⁵⁵ Hosein M, Mohiuddin S, Fatima N. Association Between Grading of Oral Submucous Fibrosis with Frequency and Consumption of Areca Nut and Its Derivatives in a Wide Age Group: A Multi-centric Cross-Sectional Study From Karachi, *Pakistan*. *J Cancer Prev*. 2015;20(3):216–222.
- ⁵⁶ Babu S, Bhat RV, Kumar PU, Sesikaran B, Rao KV, Aruna P, Reddy PR. A comparative clinico-pathological study of oral submucous fibrosis in habitual chewers of pan masala and betelquid. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(3):317–322.
- ⁵⁷ Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC, Mehta FS. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1985;13(6):340–341.
- ⁵⁸ Zain, R.B., Ikeda, N., Gupta, P.C. i wsp. Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca nut and tobacco chewing habits: consensus from a workshop held in Kuala Lumpur, Malaysia, November 25–27, 1996. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:1–4.
- ⁵⁹ Lai DR, Chen HR, Lin LM, Huang YL, Tsai CC. Clinical evaluation of different treatment methods for oral submucous fibrosis. A 10-year experience with 150 cases. *J Oral Pathol Med*. 1995;24(9):402–406.

- ⁶⁰ Lin HJ, Lin JC. Treatment of oral submucous fibrosis by collagenase: effects on oral opening and eating function. *Oral Dis*. 2007;13(4):407–413.
- ⁶¹ Kerr AR, Warnakulasuriya S, Mighell AJ, Dietrich T, Nasser M, Rimal J, Jalil A, Bornstein MM, Nagao T, Fortune F, Hazarey VH, Reichart PA, Silverman S, Johnson NW. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. *Oral Dis*. 2011;17(Suppl 1):42–57.
- ⁶² Jeffes EW 3rd, Tang EH. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):167–179.
- ⁶³ de Oliveira Ribeiro A, da Silva LC, Martins-Filho PR. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *Int J Dermatol*. 2014;53:1370–1376.
- ⁶⁴ de Oliveira Ribeiro A, da Silva LC, Martins-Filho PR. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 1370–1376.
- ⁶⁵ Somasundaram E, Gera R, Peethambaran HB. Actinic cheilitis: A review. *J Indian Acad Oral Med Radiol*. 2015;27:569–571.
- ⁶⁶ Picascia DD, Robinson JK. Actinic cheilitis: A review of etiology, differential diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:255–264.
- ⁶⁷ McDonald C, Laverick S, Fleming CJ, White SJ. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: Clinical and histological outcomes in 5 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48:473–476.
- ⁶⁸ Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(2):164–178.
- ⁶⁹ Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001168.
- ⁷⁰ Zheng TZ1, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jian PJ, Ma DQ, Shui LP, Niu SR, Scully C, MacMahon B. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control*. 1990;1(3):235–241.
- ⁷¹ Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Oral Sci*. 2007;49(2):89–106.
- ⁷² McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam – A Review. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:589569.
- ⁷³ van der Meij, E.H., Mast, H., and van der Waal, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol*. 2007;43:742–748.
- ⁷⁴ Suter VG, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(1):48–57.
- ⁷⁵ Plemons JM, Gonzales TS, Burkhart NW. Vesiculobullous diseases of the oral cavity. *Periodontol*. 2000. 1999;21:158–175.
- ⁷⁶ Burge SM, Frith PA, Millard PR, Wojnarowska F. The lupus band test in oral mucosa, conjunctiva and skin. *Br J Dermatol*. 1989;121:743–752.
- ⁷⁷ Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus.
- ⁷⁸ Ortiz GM, Pierce AM, Wilson DF. Palatal changes associated with reverse smoking in Filipino women. *Oral Dis*. 1996;2(3):232–237.
- ⁷⁹ Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, i wsp. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945–956.
- ⁸⁰ Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(1):e138–145.

- ⁸¹ Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK i wsp. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980;8:287–333.
- ⁸² Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J, Peñarrocha D, Peñarrocha M, Diz P. Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 2011;142:1017–1025.
- ⁸³ Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of lifethreatening cancers: The National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203–211.
- ⁸⁴ Abdollahi M, Gao MM, Munoz DG. Distinct pattern of neostriatal calcifications in dyskeratosis congenita: A case report and literature review. *Clin Neuropathol.* 2018;37(6):277–282. doi: 10.5414/NP301088.
- ⁸⁵ Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124:e239–e242.
- ⁸⁶ Noto Z, Tomihara K, Furukawa K, Noguchi M. Dyskeratosis congenita associated with leukoplakia of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45: 760–776.
- Oral Health Foundation. *Mouth Cancer Action Month.* Available from: <https://www.dentalhealth.org/pages/category/mouth-cancer-action-month>. [Accessed 17th January 2019].
- ⁸⁷ WilsonJMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease.* Geneva: World Health Organisation; 1968.
- ⁸⁸ Speechley M, Kunnilathu A, Aluckal E, Balakrishna MS, i wsp. Screening in Public Health and Clinical Care: Similarities and Differences in Definitions, Types and Aims – A Systematic Review. *J Clin Diag Res.* 2017;11(3):LE01-LE04.
- ⁸⁹ Vella N, Gauci M. Occupational Screening. *Maltese Medical Journal.* 1997;9(2):26.
- ⁹⁰ van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JWW, Anttila A, Siesling S. Mass Screening Programmes and Trends in Cervical Cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer.* 2008;122(8):1854–1858.
- ⁹¹ Marcus PM, Freedman AN, Khoury MJ. Targeted Cancer Screening in Average-Risk Individuals. *Am J Prev Med.* 2015;49(5):765–771.
- ⁹² National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). *Alcohol-use disorders: diagnosis and management. Quality statement 2: Opportunistic screening and brief interventions.* Quality Standard (QS11)NICE Website. Accessed 28th August, 2018.
- ⁹³ Speight PM, Epstein J, Kujan O, Lingen MW, i wsp. Screening for oral cancer – A perspective from the Global Oral Cancer Forum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;123(6):680–687.
- ⁹⁴ Public Health England. *Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme.* Gov.UK Website. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/evidencereview-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-andappropriateness-of-a-screening-programme> [Accessed 17th January 2019].
- ⁹⁵ Kujan O, Sloan P. Dilemmas of oral cancer screening: an update. *Asian Pac J Cancer Prev: APJCP.* 2013;14(5):3369.
- ⁹⁶ Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(1):1–10.
- ⁹⁷ Monteiro LS, Salazar F, Pacheco JJ, Martins M, Warnakulasuriya S. Outcomes of invitational and opportunistic oral cancer screening initiatives in Oporto, Portugal. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(2):145–152.
- ⁹⁸ Downer MC, Evans AW, Hughes Hallet CM, Jullien JA, Speight PM, Zakrzewska JM. Evaluation of screening for oral cancer and precancer in a company headquarters. *CCommunity Dent Oral Epidemiol.* 1995;23(2):84–88.
- ⁹⁹ Mathew B, Sankaranarayanan R, Sunilkumar KB, Kuruvila B, i wsp. Reproducibility and validity of oral visual inspection by trained health workers in the detection of oral precancer and cancer. *Br J Cancer.* 1997;76(3):390–394.
- ¹⁰⁰ Mehta FS, Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR, i wsp. Detection of oral cancer using basic health workers in an area of high oral cancer incidence in India. *Cancer Detect Prev.* 1986;9(3–4):219.

- ¹⁰¹ Scully C. *Oral & Maxillofacial Medicine, The Basis of Diagnosis and Treatment*. 3rd ed.: Churchill Livingstone Elsevier; 2013.
- ¹⁰² Dios PD, Scully C. 7. Staging and Diagnostic Clinical Aids. *Dental Update*. 2011;38(5):354–356.
- ¹⁰³ Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol*. 2007;44(1):10–22.
- ¹⁰⁴ Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, i wsp. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol*. 2012;49(4):314–321.
- ¹⁰⁵ Sankaranarayanan R, Mathew B, Jacob BJ, Thomas G, Somanathan T, Pisani P, i wsp. *Early findings from a community-based, cluster-randomized, controlled oral cancer screening trial in Kerala, India*. The Trivandrum
- ¹⁰⁶ Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer*. 2000;88(3):664.
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, i wsp. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;365(9475):1927–1933.
- ¹⁰⁷ Ramadas K, Sankaranarayanan R, Jacob BJ, Thomas G, Somanathan T, Mahé C, i wsp. Interim results from a cluster randomized controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. *Oral Oncol*. 2003;39(6):580–588.
- ¹⁰⁸ Warnakulasuriya S, Fennell N, Diz P, Seoane J, Rapidis A. An appraisal of oral cancer and pre cancer screening programmes in Europe: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(8):559–570.
- ¹⁰⁹ Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, i wsp. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technology Assessment*. 2006;10(14).
- ¹¹⁰ ubramanian S, Sankaranarayanan R, Bapat B, Somanathan T, Thomas G, Mathew B, i wsp. Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87(3):200–206.
- ¹¹¹ Netuveli G, Sheiham A, Watt RG. Does the ‘inverse screening law’ apply to oral cancer screening and regular dental check-ups? *J Med Screen*. 2006;13(1):47–50.
- ¹¹² Horowitz AM. Perform a death-defying act. *J Am Dent Assoc*. 2001;132(11):40S.
- ¹¹³ NHS. *The NHS Cancer Plan. A plan for investment, A plan for reform. The NHS Cancer Plan*. 2000. Available from: https://www.thh.nhs.uk/documents/_Departments/Cancer/NHSCancerPlan.pdf. [Accessed 17th January 2019].
- ¹¹⁴ National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). *Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline (NG12)*. NICE Website. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/introduction>. [Accessed 17th January 2019].
- ¹¹⁵ Grimes D, Patel J, Avery C. New NICE referral guidelines for oral cancer: does it risk delay in diagnosis? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55:404–406.
- ¹¹⁶ López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F. Knowledge and attitudes about oral cancer among dentists in Spain. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(1):129–133.
- ¹¹⁷ Saleh A, Kong YH, Vengu N, Badrudeen H, i wsp. Dentists’ perception of the role they play in early detection of oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev: APJCP*. 2014;15(1):229.
- ¹¹⁸ Hertrampf K, WenzH-J, Koller M, Grund S, Wiltfang J. *Early detection of oral cancer: Dentists’ opinions and practices before and after educational interventions in Northern-Germany*. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(8):e207.
- ¹¹⁹ Varela-Centelles P, Insua A, Seoane-Romero JM, Warnakulasuriya S i wsp. Available web-based teaching resources for health care professionals on screening for oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(2):e144–149.
- ¹²⁰ Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive Techniques for Oral Cancer Examination and Lesion Diagnosis: A Systematic Review of the Literature. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(7):896.

- ¹²¹ Diana VM. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *International Journal of Oral Science*. 2013;5(2):59–65.
- ¹²² Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncology*. 2009;1(1):5.
- ¹²³ Khan S, Omar T, Michelow P. Effectiveness of the cell block technique in diagnostic cytopathology. *J Cytol*. 2012;29(3):177–182.
- ¹²⁴ Maher NG, Collgros H, Uribe P, Ch'ng S i wsp. In vivo confocal microscopy for the oral cavity: Current state of the field and future potential. *Oral Oncology*. 2016;54:28–35.
- ¹²⁵ Lucchese A, Gentile E, Romano A, Maio C i wsp. The potential role of in vivo reflectance confocal microscopy for evaluating oral cavity lesions: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2016;45:723–729.
- ¹²⁶ Warnakulasuriya S. Diagnostic adjuncts on oral cancer and precancer: an update for practitioners. *British Dental Journal*. 2017;223(9):663–666.
- ¹²⁷ Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders – a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Invest*. 2015;19(9):2267–2272.
- ¹²⁸ Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, i wsp. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;29(5):CD010276.
- ¹²⁹ Muldoon TJ, Roblyer D, Williams MD, Stepanek VMT. Non-invasive imaging of oral neoplasia with a high-resolution fiber-optic microendoscope. *Head Neck*. 2012;34(3):305–312.
- ¹³⁰ Oliver RJ, Sloan P, Pemberton MN. Oral biopsies: methods and applications. *British Dental Journal*. 2004;196(6):329.
- ¹³¹ Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(6):328–351.
- ¹³² Avon S-L, Klieb HBE. Oral Soft-Tissue Biopsy: An Overview. *J Can Dent Assoc*. 2012;78:c75.
- ¹³³ Jephcott A. The Surgical Management of the Oral Soft Tissues: 3. Biopsy. *Dental Update*. 2007;34:654–657.
- ¹³⁴ Moule I, Parsons PA, Irvine GH. Avoiding artefacts in oral biopsies: the punch biopsy versus the incisional biopsy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995;33(4):244–247.
- ¹³⁵ Bänkfalvi A, Piffkò J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumour front. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(7):291–298.
- ¹³⁶ Macluskey M, Ogden GR. An Overview of the Prevention of Oral Cancer and Diagnostic Markers of Malignant Change: 2. Markers of Value in Tumour Diagnosis. *Dental Update*. 2000;27:148–152.
- ¹³⁷ El-Nagger AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed.: World Health Organisation; 2017.
- ¹³⁸ Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):591–602.
- ¹³⁹ Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, i wsp. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:S19.e12.
- ¹⁴⁰ Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):628–636.
- ¹⁴¹ Field EA, McCarthy CE, Ho MW, Rajlawat BP, i wsp. The management of oral epithelial dysplasia: The Liverpool algorithm. *Oral Oncol*. 2015;51(10):883–887.
- ¹⁴² Major AG, Pitty LP, Farah CS. Cancer Stem Cell Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Stem Cells International*. 2013;2013:319489–13.

- ¹⁴³ Bhaijee F, Pepper DJ, Pitman KT, Bell D. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: A review of current knowledge and future applications. *Head Neck*. 2012 ;34(6):894–899.
- ¹⁴⁴ Häyry V, Mäkinen LK, Atula T, Sariola H, i wsp. Bmi-1 expression predicts prognosis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Cancer*. 2010;102(5):892–897.
- ¹⁴⁵ Lihua M, Wang H, Yao H, Zhu L, i wsp. Bmi1 expression in oral lichen planus and the risk of progression to oral squamous cell carcinoma. *Ann Diag Pathol*. 2013;17(4):327–330.
- ¹⁴⁶ McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumour-MARKer prognostic studies (REMARK). *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1690–1696.

Rozdział 4:

Profilaktyka trzeciorzędowa nowotworów jamy ustnej

4.	Profilaktyka trzeciorzędowa w nowotworach jamy ustnej	71
4.1.	Wstęp	71
4.2.	Przeżywalność pacjentów z nowotworami jamy ustnej	71
4.3.	Leczenie nowotworów jamy ustnej	72
4.3.1.	Leczenie chirurgiczne	75
4.3.2.	Radioterapia	78
4.3.3.	Chemioterapia	79
4.3.4.	Terapia celowana molekularnie	80
4.4.	Postępowanie w trakcie leczenia pacjenta z nowotworem jamy ustnej	80
4.4.1.	Ocena przed rozpoczęciem leczenia nowotworu jamy ustnej	80
4.4.2.	Zapobieganie i postępowanie w przypadku powikłań w jamie ustnej w trakcie terapii onkologicznej nowotworów jamy ustnej	82
4.4.3.	Postępowanie po leczeniu nowotworów jamy ustnej	90
4.5.	Rehabilitacja	93
4.6.	Kontynuacja leczenia po terapii onkologicznej	95
4.7.	Punkty kluczowe	96

4. Profilaktyka trzeciorzędowa w nowotworach jamy ustnej

4.1. Wstęp

Profilaktykę trzeciorzędową (III fazy) można zdefiniować jako łagodzenie niepełnosprawności bądź skutków choroby w celu poprawy ostatecznego wyniku przebytego schorzenia, postępowanie w trakcie leczenia oraz rehabilitacji, tak by przywrócić pacjentowi funkcjonalną, satysfakcjonującą i w miarę możliwości samowystarczającą rolę w społeczności. Profilaktyka trzeciorzędowa ma zatem na celu poprawę rokowania, jakości życia oraz ostatecznego wyniku leczenia poprzez zapewnienie najlepszych dostępnych programów leczenia i rehabilitacji. Ponadto w przypadku pacjentów, którzy byli już poddawani leczeniu nowotworów jamy ustnej, profilaktyka III fazy obejmuje także zapobieganie oraz wczesną diagnostykę nawrotu bądź późniejszego drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego¹.

Udowodniono, że wykluczenie głównych czynników ryzyka, tytoniu oraz alkoholu, na etapie zdiagnozowania i podjęcia leczenia nowotworu jamy ustnej prowadzi do:

- zmniejszenia ryzyka nawrotu i rozwoju drugiego guza pierwotnego,
- poprawy przeżywalności po leczeniu pierwotnych zmian nowotworowych².

Działania edukacyjne, a także modyfikujące czynniki ryzyka (np. rezygnacja z palenia przez pacjentów, którzy nadal palą tytoń mimo diagnozy potwierdzającej złośliwe zmiany) oraz techniki diagnostyczne, które są ważne także w profilaktyce trzeciorzędowej, zostały przedstawione w rozdziale pierwszym i drugim.

W tym rozdziale skupimy się na dostępnych terapiach wdrażanych w leczeniu nowotworów jamy ustnej oraz na postępowaniu stomatologicznym przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego. Naszym celem jest poprawa jakości życia oraz zapobieganie późniejszym powikłaniom związanym z nowotworami, diagnoza nowotworów, i krótko-, średnio- oraz długoterminowe leczenie.

4.2. Przeżywalność pacjentów z nowotworami jamy ustnej

Wskaźniki przeżycia pacjentów po rozpoznaniu raka jamy ustnej od lat utrzymywały się na stabilnym poziomie, około 50% w okresie pięcioletnim, jednak w ostatniej dekadzie wzrosły do około 60%³. Ta niewielka poprawa przeżywalności przypisywana jest: wczesnemu zauważaniu oraz rozpoznawaniu nowotworów jamy ustnej, lepszemu poznaniu biologii rozwoju miejscowych zmian nowotworowych, leczeniu przerzutowych zmian do węzłów chłonnych w rejonie głowy i szyi oraz stosowaniu radioterapii i/lub chemioterapii jako metody leczenia adiuwantowego^{3,4}.

Inne czynniki, które także są wymieniane jako przyczyniające się do podwyższenia wskaźników przeżycia, to:

- lepsze gromadzenie danych diagnostycznych przedoperacyjnych dzięki metodom diagnostyki obrazowej: tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego,
- możliwość szerszych resekcji chirurgicznych dzięki dostępności technik rekonstrukcyjnych z użyciem wolnego płata,
- częstsze stosowanie radioterapii adiuwantowej oraz skojarzonej radio- i chemioterapii z użyciem cetuksymabu (inhibitor receptora nabłonkowego czynnika wzrostu – EGFR) lub bez niego, oprócz tradycyjnie podawanych chemioterapeutyków, metod obrazowania stosowanych zazwyczaj podczas badań kontrolnych, oraz wdrożenie wielospecjalistycznego podejścia zespołowego⁵.

4.3. Leczenie nowotworów jamy ustnej

Leczenie nowotworów jamy ustnej powinno być prowadzone przez wielospecjalistyczny zespół, składający się m.in. z chirurgów, radioonkologów (i chemoonkologów), logopedów, terapeutów zajęciowych oraz z specjalistów ds. podstawowej opieki nad jamą ustną.

Ostatecznym celem prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego jamy ustnej jest likwidacja pierwotnej zmiany nowotworowej, zachowanie lub odtworzenie struktur anatomicznych oraz funkcji w najwyższym możliwym stopniu, przy jednoczesnym minimalizowaniu następstw leczenia i wreszcie zapobieganie powstawaniu nowych pierwotnych lub wtórnych nowotworów. By osiągnąć te cele, współczesne metody leczenia obejmują chirurgię, radioterapię, chemioterapię, leczenie skojarzone, a także pierwotne i wtórne działania profilaktyczne (profilaktyka I i II fazy) związane ze zmianami w trybie życia oraz stosowaniem chemoprofilaktyki^{4,6,7}.

Po wstępnej diagnozie najczęściej przeprowadza się badania obrazowe (takie jak tomografię komputerową, pozytonową tomografię emisyjną PET, rezonans magnetyczny) oraz określa się stopień zaawansowania nowotworu (progresję choroby) zgodnie z przyjętą klasyfikacją TNM. Ósma edycja klasyfikacji TMI (guz, węzeł chłonny, przerzut) opublikowana przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka AJCC, została wdrożona w styczniu 2018 r. Wprowadziła ona istotne modyfikacje w klasyfikacji raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi (HNSCC) (tabela 1), a mianowicie:

- ważne modyfikacje T oraz M w przypadku nowotworów jamy ustnej,
- wprowadzenie klasyfikacji klinicznej i patologicznej zaawansowania chorób szyi,
- nowa klasyfikacja HNSCC w przypadkach HPV-16-pozytywnych⁸.

Tabela 1: Klasyfikacja T and N – zmiany między siódmym a ósmym wydaniem klasyfikacji stopnia zaawansowania raka według AJCC. Opracowana na podstawie Ettinger K i wsp. (2019)¹⁰

	Siódme wydanie klasyfikacji TNM przez AJCC		Ósme wydanie klasyfikacji TNM przez AJCC
Cecha T		Cecha T	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony		Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego	T0	
Tis	Rak <i>in situ</i>	Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz, którego największy wymiar ma ≤ 2 cm	T1	Guz ≤ 2 cm, DOI : ≤ 5 mm
T2	Guz > 2 cm, ale największy wymiar ≤ 4 cm	T2	Guz: ≤ 2 cm, DOI > 5 mm i ≤ 10 mm lub guz > 2 cm ale ≤ 4 cm i DOI ≤ 10 mm
T3	Guz, którego największy wymiar > 4 cm	T3	Guz > 4 cm lub każdy guz, którego DOI > 10 mm
T4a	Choroba lokoregionalna o umiarkowanym zaawansowaniu warga: guz nacieka przez warstwę korową kości, nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej, lub skórę twarzy (czyli podbródek lub nos) jama ustna: guz nacieka jedynie przyległe struktury: czyli przez warstwę korową kości (żuchwy lub szczęki), głębokie (zewnątrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy	T4a	Choroba lokoregionalna o umiarkowanym zaawansowaniu Warga: guz nacieka przez warstwę korową kości lub obejmuje nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej, lub skórę twarzy (czyli podbródek lub nos) Jama ustna: guz nacieka jedynie przyległe struktury (czyli przez warstwę korową kości żuchwy lub szczęki, obejmuje zatokę szczękową oraz skórę twarzy)
T4b	Choroba lokoregionalna bardzo zaawansowana Guz nacieka przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe, lub podstawę czaszki, i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną	T4b	Choroba lokoregionalna bardzo zaawansowana Guz nacieka przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe, lub podstawę czaszki, i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną

	Siódme wydanie klasyfikacji TNM przez AJCC		Ósme wydanie klasyfikacji TNM przez AJCC
Cecha N		Cecha N	
Nx	Bardzo zaawansowana choroba lokoregionalna	Nx	Brak możliwości oceny węzłów regionalnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza ≤ 3 cm w największym wymiarze	N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza ≤ 3 cm w największym wymiarze oraz ENE-negatywny
N2a	Przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza > 3 cm, ale ≤ 6 cm w największym wymiarze	N2a	Przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza lub po stronie przeciwnej ≤ 3 cm w największym wymiarze oraz ENE- pozytywny Lub przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza > 3 cm, ale ≤ 6 cm w największym wymiarze i ENE-negatywny
N2 b	Przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie jest > 6 cm w największym wymiarze	N2b	Przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie jest > 6 cm w największym wymiarze i ENE-negatywny
N2c	Przerzuty do węzłów chłonnych obustronne lub po stronie przeciwnej do guza, żaden > 6 cm w największym wymiarze	N2c	≤ 6 cm w największym wymiarze i ENE-negatywny
N3	Przerzuty do węzłów chłonnych > 6 cm w największym wymiarze	N3a	Przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, żaden > 6 cm w największym wymiarze i ENE-negatywny
		N3b	Przerzuty do pojedynczego węzła chłonnego po stronie guza, > 3 cm w największym wymiarze, ENE-pozytywny, lub Przerzuty do wielu węzłów chłonnych po stronie guza, po stronie przeciwnej lub obustronnie oraz ENE-pozytywny

AJCC – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka; DOI – głębokość naciekania; ENE – rozrost pozawęzłowy.

Konieczna jest dalsza walidacja tej nowej klasyfikacji⁹.

Wpływ na czynniki warunkujące wybór sposobu wstępnego leczenia mają następujące 3 czynniki:

- cechy charakterystyczne pierwotnego guza,
- ogólny stan zdrowia i kondycja pacjenta,
- doświadczenie medyczne/chirurgiczne oraz preferencje zespołu onkologicznego.

Dokonując wyboru optymalnej terapii raka jamy ustnej, w trakcie planowania wstępnego leczenia należy rozważyć te trzy grupy czynników. Czynniki dotyczące guza, które wpływają na decyzję o rodzaju wstępnego leczenia raka jamy ustnej to: pierwotna lokalizacja, wielkość guza (klasyfikacja T), bliskość kości szczękowych, stan szyjnych węzłów chłonnych (klasyfikacja N), występowanie odległych przerzutów (klasyfikacja M), efekty wcześniejszego leczenia oraz histologia guza (typ histologiczny, stadium, głębokość naciekania)⁴.

Ponadto przy wyborze wstępnego postępowania terapeutycznego w przypadku nowotworu jamy ustnej kluczowe są także cechy charakterystyczne danego pacjenta, takie jak: wiek, ogólny stan zdrowia, tolerancja na leczenie, zawód pacjenta, akceptacja oraz przestrzeganie zalecanych zmian w stylu życia (palenie tytoniu, picie alkoholu) oraz inne okoliczności społecznoekonomiczne⁴.

Kolejna grupa czynników istotnych dla podjęcia decyzji o sposobie wstępnego leczenia raka jamy ustnej dotyczy medycznych oraz chirurgicznych umiejętności wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego. Doświadczenie, umiejętności techniczne, oraz dostępne wsparcie z różnych dziedzin, np. chirurgii szczękowo-twarzowej, radioterapii, chemioterapii, rehabilitacji, wsparcie stomatologiczne, a także psychologiczne to kluczowe czynniki, niezbędne, by wdrożone leczenie mogło doprowadzić do pomyślnego efektu terapeutycznego⁴.

4.3.1. Leczenie chirurgiczne

W przypadku raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC), postępowanie chirurgiczne jest nadal złotym standardem w I linii leczenia, uzupełnianym w miarę możliwości przez radioterapię i/lub chemioterapię adjuwantną¹¹. Dostępne wyniki badań naukowych wskazują, że w miarę możliwości, z medyczo-chirurgicznego punktu widzenia należy podejmować próby jak najwcześniejszego chirurgicznego usunięcia guza pierwotnego, tak by maksymalnie zwiększyć szanse na ostateczne wyleczenie pacjenta⁶. Pomimo że zabieg chirurgiczny jest idealną podstawową metodą leczenia OSCC, istnieją pewne ograniczenia jego zastosowania ze względu na możliwe zagrożenia (uszkodzenia) lub ograniczone korzyści (wyniki) zabiegu chirurgicznego, np.

- miejscowe (pierwotne miejsce) zaawansowane nowotwory,
- przerzuty (do szyjnych węzłów chłonnych),
- naciekanie do życiowo ważnych struktur anatomicznych, takich jak tętnica szyjna, podstawa czaszki, ściany oczodołów, organy wewnątrz jamy czaszkowej czy też sama jama czaszkowa, co istotnie ogranicza możliwości odpowiedniego kontrolowania choroby poprzez zabieg chirurgiczny oraz stawia poważne wyzwania w przebiegu rekonwalescencji i rehabilitacji¹¹.

Usunięcie zmian nowotworowych z jamy ustnej oznacza różne rodzaje zabiegów chirurgicznych, poczynając od minimalnie inwazyjnej procedury, wymagającej krótkotrwałej hospitalizacji oraz znieczulenia, lub też inwazyjnego zabiegu (najlepiej oznaczającego całkowite usunięcie zmiany w trakcie wykonywania biopsji, określanej wówczas jako biopsja terapeutyczna), a kończąc na procedurach, które mogą łączyć zabiegi na różnych częściach ciała, wymagające długotrwałej hospitalizacji, zabiegów znieczulenia, rehabilitacji oraz rekonwalescencji^{11,12}.

Zabieg chirurgiczny polega na całkowitej resekcji zmiany, najlepiej z marginesem zdrowej tkanki sąsiedniej oraz, gdy są do tego wskazania, niektórych lub wszystkich szyjnych węzłów chłonnych po stronie zmiany, a w pewnych przypadkach także po przeciwnej stronie. Mimo pewnych kontrowersji dotyczących definicji marginesu chirurgicznego, obecnie uważa się, że margines jest:

- wolny lub zdiagnozowany jako ujemny, gdy komórki guza znajdują się w odległości ponad 5 mm od granicy marginesów,
- bliski, gdy guz znajduje się w odległości od 1 mm do 5 mm od granicy marginesów,
- dodatni, gdy mniej niż 1 mm tkanki jest wolny od komórek guza¹³.

W przypadku raka wargi, w którym rokowania są lepsze, margines jest uznawany za wolny, gdy w odległości od 0,5 cm do 1 cm od cięcia tkanka jest wolna od komórek guza⁸. Uzyskanie wolnych marginesów chirurgicznych jest niezbędne do osiągnięcia lokoregionalnej kontroli nad chorobą i przeżycia pacjenta¹⁴. We wczesnych stadiach choroby, jeśli zabieg chirurgiczny zakończy się uzyskaniem właściwej resekcji wraz z wolnymi marginesami, a limfadenektomia szyjna wykaże ujemne węzły chłonne, zwykle nie ma potrzeby dalszego intensywnego leczenia. Czynniki, które mogą mieć wpływ na uzyskanie wolnych marginesów, to:

- umiejscowienie guza,
- rozmiar guza,
- głębokość naciekania,
- wzór naciekania,
- poprzednie leczenie.

Ze względu na złożoność tych guzów, czyste marginesy udaje się uzyskać w zaledwie 50% do 80% przypadków, zaś niektórzy badacze sugerują wykonanie śródoperacyjnego badania histopatologicznego tkanki marginesu w celu upewnienia się, że zastosowany margines chirurgiczny jest odpowiednio duży oraz by ograniczyć konieczność wykonywania ponownej operacji¹⁵.

Wykazano, że w zaawansowanych stadiach, gdy nie uzyska się wolnych marginesów lub gdy zachodzi obawa, że bardziej odległe przerzuty nie zostały usunięte, zastosowanie adiuwantowej chemioterapii zmniejszyło ryzyko wznowy¹⁶.

Dodatknie marginesy chirurgiczne uznawane są za wskazanie do ponownej operacji lub do wdrożenia chemioterapii adiuwantowej, podczas gdy bliskie marginesy są wskazaniem do radioterapii¹¹.

Limfadenektomia jest systemową procedurą usuwania szyjnych węzłów chłonnych; stwierdzone zajęcie węzłów chłonnych oraz jego zakres stanowią istotny element klasyfikacji nowotworów, planowania leczenia oraz podejmowania decyzji co do dalszej terapii onkologicznej. W chwili postawienia diagnozy około 40% pacjentów z nowotworem jamy ustnej ma przerzuty do szyjnych węzłów chłonnych. Limfadenektomia może być elektywna (profilaktyczna) lub lecznicza (terapeutyczna). Limfadenektomię profilaktyczną przeprowadza się, gdy ani badanie kliniczne, ani badania obrazowe nie wykazały limfadenopatii. Usunięcie szyjnych węzłów chłonnych w takich okolicznościach ma na celu sprawdzenie występowania / wyeliminowanie możliwych przerzutów, co ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu decyzji o terapii adiuwantowej. W przeciwieństwie do limfadenektomii elektywnej, limfadenektomia lecznicza jest wykonywana w przypadkach, gdy badanie kliniczne lub obrazowe ujawni limfadenopatię i ma na celu określenie stopnia rozprzestrzeniania zmian oraz możliwej obecności pozatorebkowego nacieku nowotworowego (co sugeruje, że przerzuty rozprzestrzeniły się poza węzły chłonne, a co jest istotnym wskazaniem do chemioterapii adiuwantowej).

Decyzje o tym, kiedy należy wdrożyć monitorowanie kliniczne lub leczenie szyi w przypadkach klinicznie negatywnych, lub też kiedy zastosować leczenie chirurgiczne lub radioterapię, nadal budzą kontrowersje. Niektórzy sugerują, że elektywny zabieg chirurgiczny szyi może zapobiec lokalnym wznowom nowotworu, podczas gdy inni uważają, że takie podejście jest zbyt agresywne i może doprowadzić do wystąpienia chorób współwystępujących, takich jak:

- dysfunkcja barku,
- bóle szyi, obrzęk limfatyczny, sztywność,
- nieestetyczne zmiany konturu szyi, sztywność oraz blizny,

W związku z tym zalecają bardziej konserwatywną procedurę monitorowania klinicznego.

Istnieją dowody świadczące, że wśród pacjentów ze wczesnym stadium OSCC oraz negatywnym wynikiem badania szyi, elektywny zabieg chirurgiczny szyi ogranicza występowanie lokalnych wznów oraz prowadzi do wyższego wskaźnika przeżywalności, szczególnie w przypadkach OSCC języka oraz dna jamy ustnej, co potwierdza potrzebę elektywnej chirurgii szyi u takich pacjentów¹⁷.

Zastosowanie biopsji wartowniczych węzłów chłonnych (SLNB) w leczeniu nowotworów jamy ustnej zaczyna być uwzględniane w wytycznych dotyczących leczenia, jednak nadal nie jest powszechnie wykorzystywane na całym świecie. Niemniej pojawia się coraz więcej publikacji naukowych dotyczących tej tematyki, co odzwierciedla rosnące zainteresowanie stosowaniem tego rodzaju biopsji¹⁸.

Węzeł chłonny wartowniczy (SLN) to pierwszy węzeł chłonny, do którego guz lity daje przerzuty. Technika SLNB opiera się na założeniu, że przepływ limfatyczny ze zmienionego chorobowo miejsca jest sekwencyjny, zatem można przewidzieć, że najpierw przepłynie do węzła wartowniczego (SLN), po czym rozprzestrzeni się do pozostałych regionalnych węzłów chłonnych w kierunku przepływu powracającego do krążenia krwi w dołach nadobojczykowych. Zatem stan histologiczny SLN powinien odzwierciedlać oraz prognozować stan pozostałych regionalnych węzłów chłonnych. Jeśli w SLN nie ma nacieków przerzutowych nowotworu, można założyć, że pozostałe węzły chłonne w dalszym przebiegu przepływu limfatycznego są także wolne od choroby. Z drugiej strony, jeśli w SLN zostanie potwierdzona obecność komórek nowotworowych, istnieje większe prawdopodobieństwo, że inne węzły też są zajęte, co stanowi argument za elektywnym zabiegiem chirurgicznym w tym obszarze¹⁹.

Publikowane są doniesienia dowodzące, że SLNB jest precyzyjny w podobnym stopniu co planowy zabieg chirurgiczny szyi w wykrywaniu przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych szyjnych, zapewniając takie same wskaźniki przeżycia w stadiach I i II OSCC przy niższej zachorowalności²⁰.

Badania porównujące SLNB z elektywną chirurgią szyi wykazały, że SLNB wiąże się z lepszymi rezultatami co do funkcjonalności barku, ograniczenia dysfunkcji w przełykaniu, pooperacyjnego obrzęku limfatycznego oraz ryzyka uszkodzenia nerwu językowego i nerwu żuchwowego brzeżnego^{21,22}; dodatkowo czas hospitalizacji pooperacyjnej jest znacząco krótszy²⁰.

Dzięki postępowi technicznemu w zabiegach chirurgicznych można z powodzeniem usunąć rozległe zmiany wewnątrz jamy ustnej, osiągając przy tym zadowalające wyniki funkcjonalne. Ponadto techniki rekonstrukcji umożliwiają osiągnięcie korzystnych efektów estetycznych. Mimo to zabiegi chirurgiczne na miękkich i twardych tkankach jamy ustnej często prowadzą do zmiany w wyglądzie pacjenta²³. Współczesne techniki chirurgiczne oraz rekonstrukcyjne pozwalają uzupełnić wyciętą tkankę, a także czynią blizny pooperacyjne mniej widocznymi. Powszechnie stosuje się przeszczepy tkanek miękkich i kostnych pobranych z innych części ciała. Rozmiar oraz wielkość usuniętej chirurgicznie zmiany decydują o konieczności zabiegu rekonstrukcyjnego⁶.

4.3.2. Radioterapia

Chociaż zabieg chirurgiczny jest zazwyczaj leczeniem z wyboru, jako że wiąże się z większą przeżywalnością niż leczenie niechirurgiczne, to w przypadku pacjentów, którzy nie mogą poddać się operacji, zastosowanie znajduje wciąż radykalna radioterapia²⁴. Nie wiadomo dlaczego OSCC tak dobrze reaguje na operację pierwotną w porównaniu do radioterapii pierwotnej lub chemioterapii pierwotnej, co nie zawsze ma miejsce w przypadku nowotworów takich organów szyi i głowy, jak krtań, gardło dolne lub nosogardziel, a także, w pewnych przypadkach, SCC części ustnogardłowej¹¹.

Jeśli radioterapię łączy się z leczeniem chirurgicznym, preferowanym rozwiązaniem jest radioterapia pooperacyjna; napromieniowane tkanki goją się słabiej (wolniej), a zwłóknienia spowodowane przez radioterapię mogą potencjalnie utrudnić zabieg chirurgiczny. Radioterapia jest wskazana jako zabieg pooperacyjny w przypadkach miejscowo zaawansowanych guzów lub występowania innych źle rokujących czynników nowotworowych. Wskazaniami do radioterapii pooperacyjnej mogą być:

- stan marginesów chirurgicznych,
- obecność inwazji okołonerwowej lub okołonaczyniowej,
- stadium nowotworu²⁵.

Wykazano, że radioterapia pooperacyjna stosowana po usunięciu zmian chorobowych w stadiach zaawansowanych (III i IV stopień) poprawiła lokoregionalną kontrolę oraz przeżywalność. Udowodniono także, iż w przypadkach nacieków pozatorebkowych i/lub pozytywnych marginesów chirurgicznych prowadzona jednocześnie chemioterapia z cisplatyną zapewnia lepszą kontrolę regionalną oraz przeżywalność niż sama radioterapia¹⁶. Wśród ostrych efektów ubocznych radioterapii rejonu szyi i głowy należy wymienić:

- zapalenie błon śluzowych,
- zapalenie gardła,
- dysfagię,
- odynofagię oraz
- kserostomię²⁶.

Powyższe skutki uboczne występują często w trakcie standardowej radioterapii, lecz rzadko stanowią zagrożenie dla życia, choć niektóre z nich mogą być uciążliwe z punktu widzenia pacjenta²⁷.

Późniejsze szczególnie istotne powikłania obejmują kruchość błony śluzowej oraz osteoradionekrozę, która może wystąpić z uwagi na bliskość kości szczęki i żuchwy do przebiegu wiązki promieniowania radioterapeutycznego, co wpływa na unaczynienie i funkcje komórkowe kości²⁸.

Wcześniejsze badania określały wskaźniki występowania osteoradionekrozy na poziomie 14–18%, lecz ostatnio raporty dotyczące stosowania radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT) podają bardzo niskie wskaźniki, wynoszące od 0% do 6,3%²⁹.

Technika IMRT wprowadzona około 15 lat temu stała się standardem w opiece nad pacjentami z nowotworami szyi i głowy poddawanych radioterapii. IMRT pozwala na bardziej precyzyjne podawanie wiązki promieniowania do guza, ograniczając napromieniowanie znajdujących się w jego pobliżu struktur anatomicznych, jak gruczoły ślinowe, co redukuje powikłania w postaci hiposaliwacji, a jednocześnie zapewnia wskaźniki wznów lokoregionalnych oraz ogólnych przeżycia podobne do osiągniętych przy stosowaniu tradycyjnej radioterapii²⁶.

4.3.3. Chemioterapia

Chemioterapia nie jest metodą leczenia nowotworów jamy ustnej, ale może poprawić rokowania, jeśli towarzyszy leczeniu chirurgicznemu, a w przypadkach miejscowo zaawansowanych guzów – radioterapii⁶.

Chemioterapia systemowa, stosowana jako element leczenia podstawowego w połączeniu z radioterapią, dzieli się na: chemioterapię indukcyjną lub neoadjuwantową, która podawana jest przed radioterapią, chemioterapię równoczesną, gdy jest podawana jednocześnie z radioterapią, oraz chemioterapię adjuwantną, gdy jest podawana po radioterapii³⁰.

Korzyści płynące z zastosowania chemioterapii według wszystkich tych scenariuszy, mimo zwiększonej toksyczności związanej z leczeniem, zostały potwierdzone dowodami. W przypadku guzów w stadiach zaawansowanych (III lub IV stadium) procedury leczenia mogą włączać chemioterapię lub leczenie biologiczne, podając odpowiednio cisplatynę lub cetuksymab. Inne stosowane leki to m.in. 5-fluorouacyl (5-FU), karboplatyna i paklitaksel³⁰.

Mielosupresja i immunosupresja to dwa dobrze zbadane powikłania hematologiczne chemioterapii. W przypadku tych pacjentów kluczowe znaczenie ma komunikacja z zespołem onkologicznym w celu opracowania właściwych protokołów leczenia.

Chemioterapeutyki łączone są z szerokim spektrum powikłań hematologicznych, takich jak:

- anemia,
- leukopenia,
- neutropenia,
- pancytopenia (obniżony poziom białych krwinek),
- trombocytopenia.

Ogólnie rzecz ujmując, liczba krwinek zaczyna spadać w pierwszych dniach po podaniu chemioterapii. Spadek ten trwa przed około 10–14 dni, potem liczba komórek krwi zaczyna rosnąć. Ten początkowy spadek ma istotny wpływ na białe komórki krwi, a szczególnie neutrofile. Ponadto, gdy poziomy krwinek spadną w sposób istotny, nie należy przeprowadzać żadnych zabiegów dentystycznych bez konsultacji medycznej³¹. Wpływ chemioterapii na liczbę płytek krwi, choć rzadziej występujący i mniej poważny, może zwiększyć ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych. Jeśli w trakcie chemioterapii potrzebne jest leczenie stomatologiczne, ważne jest, by wiedzieć, którą sesję chemioterapeutyczną przechodzi pacjent oraz jaki jest jego/jej równoczesny stan hematologiczny. Nie należy przeprowadzać zabiegów chirurgicznych u pacjentów, u których liczba płytek spadła poniżej $50 \times 10^9/l$ ³². Jeśli u pacjenta występuje ostry stan zapalny zębów czy też gorączka neuropeniczna, niezbędne jest wdrożenie postępowania leczniczego z udziałem wielodyscyplinarnego zespołu oraz antybiotykoterapia³¹.

Chociaż immunosupresja powodowana leczeniem nowotworu jamy ustnej jest stanem przejściowym, w trakcie leczenia pacjenci są sporadycznie podatni na zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze⁷. Infekcje jamy ustnej u pacjentów z obniżoną odpornością mogą ulec pogorszeniu i skutkować zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością.

4.3.4. Terapia celowana molekularnie

Obecna wiedza na temat mechanizmów związanych z karcynogenezą posłużyła do stworzenia nowych strategii terapeutycznych, takich jak przeciwnowotworowa terapia celowana molekularnie, w której stosuje się leki biologiczne wymierzone bezpośrednio w wybrany cel w komórkach rakowych i zmieniające konkretne szlaki sygnałowe komórki, wykorzystując w tym celu przeciwciała monoklonalne (mAb) lub małe cząsteczki (SMs)³³. W przypadku nowotworów rejonu szyi i głowy, w tym nowotworami jamy ustnej, jednym z najbardziej przebadanych celów terapii molekularnej jest nadmierna ekspresja receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)³⁴. Do tej pory przebadano liczne strategie inhibicji EGFR, a kilka z nich obecnie przechodzi badania kliniczne, m.in. przeciwciała monoklonalne (np. cetuksymab), inhibitory kinazy tyrozynowej (np. gefitynib, erlotynib), przeciwciała znakowane radioaktywnie, koniugaty ligandowo-toksynowe, oraz immunokoniugaty. Można je stosować w połączeniu z innymi, tradycyjnymi terapiami, takimi jak radio- lub chemioterapia³⁵. Inhibitory EGFR wpływają na szlaki transdukcji sygnałów, hamując namnażanie komórek. Cetuksymab (Erbix) to przeciwciało monoklonalne o wysokiej specyficzności w stosunku do EGFR, które blokuje aktywność tego czynnika, wiążąc się z receptorem, tym samym hamując wzrost guza i sprawiając, że zmiana nowotworowa staje się bardziej wrażliwa na zastosowaną następnie radioterapię³⁰. Cetuksymab zazwyczaj stosowany jest łącznie ze standardową radio- lub chemioterapią. Istnieją dowody świadczące, że dodanie monoklonalnych przeciwciał przeciwko EGFR do standardowej terapii może poprawić efekt lokoregionalnej kontroli oraz ogólne przeżycie pacjentów z OSCC³⁶.

Efekty niepożądane cetuksymabu są zazwyczaj umiarkowane, ograniczając się do objawów grypopodobnych, bólu głowy, gorączki, dreszczy lub zawrotów głowy w trakcie wlewu. Inne najczęściej występujące objawy uboczne to przemijająca wysypka skórna, która zazwyczaj pojawia się dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia i ustępuje samoistnie³⁰.

Ogólnie rzecz ujmując, niepożądane objawy uboczne terapii celowanych są mniej dotkliwe niż w przypadku tradycyjnej chemioterapii, chociaż gdy terapia celowana jest stosowana w połączeniu z chemioterapią, tego typu objawy niepożądane, np. stan zapalny błony śluzowej, mogą być nawet bardziej dotkliwe³⁰.

4.4. Postępowanie w trakcie leczenia pacjenta z nowotworem jamy ustnej

4.4.1. Ocena przed rozpoczęciem leczenia nowotworu jamy ustnej

Właściwe leczenie stomatologiczne przed, w trakcie i po zakończeniu terapii onkologicznej może w sposób istotny ograniczyć powikłania związane z leczeniem nowotworu jamy ustnej, a tym samym poprawić jakość życia pacjenta²⁶. Dlatego w prowadzeniu leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem jamy ustnej priorytetem powinna być właściwa opieka stomatologiczna. Niewiele ośrodków szpitalnych ma zaplecze konieczne do zapewnienia zintegrowanej opieki stomatologicznej, dlatego często taką opiekę musi zapewnić lekarz dentysta danego pacjenta, zgodnie z rekomendacjami przekazywanymi przez zespół onkologiczny opiekujący się tym pacjentem. Stomatolodzy oraz współpracujące z nimi zespoły opieki dentystycznej mają ogromną szansę odegrania niezwykle ważnej roli w swojej społeczności, gdyż pacjenci z reguły wolą być nadal leczeni przez swoich dotychczasowych dentystów, dzięki czemu nie muszą podróżować do szpitalnego ośrodka leczenia nowotworów szyi i głowy, by uzyskać opiekę stomatologiczną²⁷.

Konieczność jak najszybszego rozpoczęcia leczenia onkologicznego często prowadzi do zmian w optymalnym do tej pory planie leczenia stomatologicznego. Głównym celem leczenia dentystycznego w ta-

kim przypadku staje się wyeliminowanie lub ustabilizowanie występujących schorzeń jamy ustnej oraz zminimalizowanie występowania powikłań lokalnych bądź ogólnoustrojowych podczas i w trakcie leczenia nowotworu jamy ustnej. Zespół onkologiczny musi udzielać informacji na temat kompleksowego planu leczenia oraz rokowania pacjenta. Pacjenci często nie znają bądź nie rozumieją powodów, dla których zostali skierowani do stomatologa w celu pilnego podjęcia leczenia dentystycznego. Dlatego każdemu pacjentowi trzeba wytłumaczyć, jaki jest cel przeglądu stomatologicznego przed rozpoczęciem terapii antynowotworowej, oraz poinformować go o możliwych powikłaniach w obrębie jamy ustnej, w krótkim, średnim i dłuższym okresie czasu, podkreślając znaczenie zachowania dobrego stanu zdrowia jamy ustnej. Pacjent powinien zostać poinformowany o powikłaniach, których może się spodziewać w trakcie terapii onkologicznej (np. stan zapalny błon śluzowych, kserostomia, próchnica, itp.), oraz o środkach, jakie może podjąć, by ograniczyć do minimum niepożądane skutki terapii.

Należy również podkreślić znaczenie długoterminowej kontynuacji leczenia dentystycznego, zwłaszcza ze względu na ryzyko wystąpienia próchnicy lub martwicy kości po radioterapii. Warto też jest przekazywać pacjentom i ich rodzinom informacje w postaci pisemnej. Najlepszy moment na wdrożenie planu leczenia stomatologicznego u pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem jamy ustnej to czas przed rozpoczęciem terapii onkologicznej²⁸. Pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem jamy ustnej zwykle cierpią na zły stan zdrowotny jamy ustnej – aż 97% z nich potrzebuje leczenia dentystycznego⁹. Udzielenie porad dotyczących takich czynników, jak tytoń lub alkohol, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów terapii jest obowiązkowe i jako takie zostało omówione w pierwszym rozdziale tego poradnika. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić całościowy przegląd uzębienia oraz ustalić plan pielęgnacji jamy ustnej w celu ograniczenia ryzyka powikłań w trakcie onkoterapii. W momencie diagnozowania schorzenia onkologicznego pacjenci zazwyczaj zgłaszają powiązane z nim problemy zdrowotne jamy ustnej (najczęściej próchnicę, choroby przyzębia lub choroby okolicy okołowierzchołkowej), które należy wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego.

W przygotowaniu i opracowaniu planu leczenia kluczowe jest otrzymanie pełnej historii medycznej. Klinicysta powinien zapoznać się nie tylko z historią medyczną pacjenta, ale także z takimi informacjami, jak przebyte zabiegi chirurgiczne, zażywane leki, historia medyczna rodzinna oraz środowiskowa, rozpoznane alergie, itp. Historia onkologiczna powinna zawierać dane o ewentualnych poprzednio przebytych onkoterapiach, gdyż tacy pacjenci są w grupie wyższego ryzyka rozwinięcia nowotworów wtórnych, a zatem powinni być dokładnie monitorowani pod kątem wznowy lub pojawienia się nowych zmian w jamie ustnej lub lokoregionalnie²⁸.

Ważne jest, by znać diagnozę, łącznie z lokalizacją, stadium oraz klasyfikacją zmiany nowotworowej, proponowanym leczeniem i rokowaniem. W przypadku pacjentów, którzy będą poddani radioterapii, klinicysta powinien znać termin pierwszej sesji naświetlania oraz symulacji (pierwszej wizyty mającej na celu poznanie pacjenta i dopasowanie planowanej terapii, bez ekspozycji na promieniowanie); byłoby idealnie, gdyby leczenie stomatologiczne zostało zakończone przed wizytą symulacyjną²⁸.

Należy zapoznać się z historią leczenia stomatologicznego i higieny jamy ustnej, łącznie z datą ostatniej wizyty kontrolnej dotyczącej stanu zdrowia jamy ustnej. Ocena stomatologiczna powinna obejmować badanie przyzębia, wykrycie ubytków próchnicowych, braków w uzębieniu, objawów zakażenia zębopochodnego oraz wcześniejszych uzupełnień. Należy także odnotować wrażliwość na dotyk i opukiwanie oraz ruchomość zębów. Do postawienia diagnozy mogą być potrzebne badania radiologiczne (zdjęcia ortopantomograficzne, wewnątrzustne, skrzydłowo-zgryzowe). Badanie wewnątrzustne powinno obejmować nie tylko pełny przegląd uzębienia, ale także tkanek miękkich jamy ustnej i części ustnej gardła, łącznie z błonami śluzowymi, migdałkami podniebiennymi i językowymi oraz dnem jamy ustnej. Należy również zbadać gruczoły podjęzykowe, podżuchwowe i ślinianki przyuszne. Wyniki sialometrii i sialochemii mogą okazać się przydatne w przypadku pacjentów, którzy zostaną poddani radioterapii, gdyż pozwolą na porównanie ilości i składu śliny w trakcie oraz po zakończeniu terapii. Równie poży-

teczne może być określenie pH śliny³². Wszystkie te badania pomagają też zrozumieć, jak u każdego pacjenta może ewoluować ryzyko występowania choroby nowotworowej. Pacjenci, u których niedawno zdiagnozowano nowotwór jamy ustnej, wymagają jak najszybszego (bez zbędnych opóźnień) leczenia onkologicznego. Sposób leczenia powinien zostać oceniony i określony jako priorytetowy²⁸. Priorytetowe leczenie stomatologiczne, przed rozpoczęciem onkoterapii, powinno wyeliminować wszelkie schorzenia, które mogłyby zakłócać lub przerwać przebieg terapii przeciwnowotworowej. Należy skupić się na wyeliminowaniu ewentualnych ognisk zakażeń zębopochodnych i/lub przyzębia, stosując takie zabiegi, jak usuwanie kamienia nazębnego, leczenie chorób przyzębia, leczenie zachowawcze czy też ekstrakcja. O ile jest to możliwe, zaleca się zachowanie naturalnego uzębienia³⁷. Należy jednak usunąć zęby zniszczone próchnicą w stopniu niepozwalającym na ich odbudowę, zęby z głębokimi kieszonkami przyzębnymi (przypadki nienadające się do leczenia) oraz źle rokujące zęby, w których zaatakowana została miazga i które w innych okolicznościach wymagałyby długotrwałego leczenia (tym samym opóźniając rozpoczęcie leczenia onkologicznego). Najlepiej byłoby zakończyć wszystkie ekstrakcje co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem radioterapii, tak by każdy zębodół pokrył się nabłonkiem i zagoił. Zabiegi usuwania zębów powinny być przeprowadzone w sposób minimalizujący traumatyczne doznania i z pierwotnym zamknięciem rany bez naciągnięcia tkanek, by maksymalnie zwiększyć szansę na to, że czyste (nie eksponowane) tkanki w okolicy zabiegu zagoją się. Priorytetowo należy potraktować te zęby, które znajdują się w polu wysokich dawek naświetlania (>50 Gy)³².

Nadające się do odbudowy zęby, muszą zostać wyleczone i całkowicie odbudowane. Należy również wyeliminować przyczyny urazów wewnątrz jamy ustnej, jak również wadliwe uzupełnienia/wypełnienia, zaś stałe aparaty ortodontyczne lub protezy powinny zostać dokładnie dopasowane lub usunięte. Można zalecić elastyczny ochraniacz na zęby grubości około 6 mm w przypadku pacjentów z metalowymi wypełnieniami w zębach, które znajdują się w polu promieniowania, co pozwoli zapobiec zjawisku rozpraszania promieniowania, co z kolei zwiększa ryzyko zapalenia błon śluzowych³⁸.

Warto też wykonać wyciski dentystyczne tuż po zakończeniu etapu egzodoncji w celu wykonania dla pacjenta łyżek do fluoryzacji oraz zaplanować stomatologiczne leczenie rehabilitacyjne po zakończeniu terapii onkologicznej³¹.

Chirurgiczne resekcje kości mogą wymagać wykonania protez szczękowo-twarzowych (jak obturatory podniebienia), nosa, oczodołu lub oka. Maxillectomia zazwyczaj powoduje powstanie połączenia ustno-zatokowego; z reguły potrzebne jest leczenie chirurgiczne naprawcze oraz protezy szczękowo-twarzowe, żeby odbudować dno jamy nosowej oraz sklepienie jamy ustnej w celu usprawnienia przełykania i mowy. Przedoperacyjne modele diagnostyczne mogą być pomocne, gdy planowana jest rehabilitacja protetyczna.

4.4.2. Zapobieganie i postępowanie w przypadku powikłań w jamie ustnej w trakcie terapii onkologicznej nowotworów jamy ustnej

Do czasu zakończenia radioterapii rejonu szyi i głowy oraz chemioterapii należy unikać zabiegów elektrownych, jednak w przypadkach czynnych infekcji należy zwrócić się do zespołu onkologicznego o poradę dotyczącą możliwości przeprowadzenia zabiegu dentystycznego w trakcie onkoterapii³².

Należy poprosić o wykonanie pełnej morfologii z określeniem liczby neutrofilii i płytek krwi. Zabieg można przeprowadzić u tych pacjentów, którzy mają podawaną chemioterapię bez naświetlania i u których bezwzględna liczba neutrofilii wynosi co najmniej 1000 komórek/ml, zaś liczba płytek co najmniej 50,000 komórek/ml³². Lekarz stomatolog powinien też sprawdzić terminy podawania chemiote-

rapii, by ustalić terminy zabiegów dentystycznych. Zęby, których nie uda się zachować a znajdują się w polu poddawanemu wysokim dawkom radioterapii, powinny, o ile jest to możliwe, zostać poddane leczeniu zachowawczemu poprzez endodoncję i koronektomię. Jeśli konieczna jest ekstrakcja, lekarz stomatolog musi znać podawane dawki naświetlania. Uraz chirurgiczny powinien zostać ograniczony do minimum, zaś po usunięciu zęba należy wykonać zamknięcie pierwotne. Leczenie nowotworów jamy ustnej związane jest z szeregiem możliwych powikłań, takich jak hiposaliwacja, zwiększone ryzyko próchnicy, zapalenie błon śluzowych, zaburzenia smaku, zaburzenia połykania, uszkodzenia błony śluzowej oraz infekcje (tabela 1).

Tabela 1: Powikłania w jamie ustnej związane z leczeniem nowotworów jamy ustnej

Powikłania w jamie ustnej związane z leczeniem nowotworów jamy ustnej	
Powikłania ostre	Ból Upośledzenie czynnościowe / zniekształcenie Zapalenie błony śluzowej Infekcje jamy ustnej (grzybicze, bakteryjne, wirusowe) Hiposaliwacja Zaburzenia smaku
Powikłania późne	Ból Upośledzenie czynnościowe / zniekształcenie Infekcje jamy ustnej (grzybicze, bakteryjne, wirusowe) Zaburzenia smaku Martwica tkanki miękkiej Szczękościsk Zaburzenia smaku Próchnica zębów Osteoradioneekroza

Opracowanie wszechstronnego planu leczenia to warunek podstawowy, pozwalający ograniczyć występowanie powyższych powikłań. Wczesne komplikacje wynikające z terapii antynowotworowej nowotworów jamy ustnej, które są skutkiem zabiegów chirurgicznych oraz toksycznych efektów radio- i chemioterapii, mogą mieć wpływ na różne struktury anatomiczne jamy ustnej. Zabieg chirurgiczny może zmienić wrażliwość tkanek w obrębie jamy ustnej, twarzy, szyi lub barków. Powszechnie odczuwane mrowienie wokół blizn może utrzymywać się miesiącami⁶. Niektóre zabiegi, szczególnie w tylnej części jamy ustnej, mogą wywołać szczękościsk. Fizykoterapia (np. TheraBite) może zapobiec trwałemu szczękościskowi⁶.

Powikłania powodowane chemioterapią utrzymują się zaledwie kilka tygodni, podczas gdy te wywołane przez radioterapię mogą trwać miesiącami, a nawet latami.

Wczesne komplikacje po radioterapii obejmują stany zapalne błon śluzowych jamy ustnej, gardła i przełyku, niedoczynność gruczołów ślinowych, infekcje zębopochodne, ból oraz neurotoksyczność. Późne powikłania mogą wystąpić po wielu miesiącach a nawet latach po leczeniu. Do nich zaliczamy zwłóknienia tkanek miękkich w obrębie jamy ustnej, szczękościsk oraz osteoradioneekrozę³⁹. Tego typu powikłania oznaczają znaczną utratę funkcji oraz zniekształcenia twarzy, co prowadzi do pogorszenia jakości życia oraz niepożądanych efektów psychologicznych. Wczesna diagnoza, plan leczenia oraz wdrożenie leczenia stomatologicznego przed, w trakcie i po radioterapii istotnie przyczyniają się do poprawy rokowania oraz jakości życia pacjentów⁴⁰.

Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej

Zarówno radioterapia, jak i chemioterapia mogą powodować stany zapalne błon śluzowych³¹, czyli ostrą ujemną reakcję na leczenie, która przejawia się u większości pacjentów poddawanych radioterapii rejonu szyi i głowy. U pacjentów otrzymujących standardowy, sześć- lub siedmiotygodniowy cykl naświetleń, symptomy stanu zapalnego błon śluzowych zazwyczaj stają się widoczne dwa do trzech tygodni po rozpoczęciu radioterapii, początkowo jako rumień śluzówki jamy ustnej przechodzący do postaci owrzodzenia oraz rozwoju pseudobłon śluzowych w miarę wzrostu podawanych dawek promieniowania (ryc. 1)⁴¹.

Przewlekłe zapalenie błon śluzowych po zakończeniu radioterapii, dzięki współcześnie stosowanym procedurom leczenia, jest zjawiskiem rzadkim, choć nie można go wykluczyć⁴². Stany zapalne błon śluzowych jamy ustnej mogą pojawić się wcześniej oraz mogą przyjmować bardziej nasiloną postać u pacjentów otrzymujących równocześnie chemioterapię i/lub leczonych za pomocą terapii celowanej⁴¹.



Ryc. 1. Zapalenie błon śluzowych wywołane przez radioterapię rejonu szyi i głowy

Zasięg zapalenia błon śluzowych jamy ustnej ogranicza się do obszarów w bezpośredniej bliskości wiązki promieniowania³¹. Choć anatomiczna lokalizacja błon z objawami stanu zapalnego zmienia się w zależności od różnic w rozkładzie oraz natężeniu stosowanego promieniowania, to bardziej podane na powikłania są tkanki niezrogowaciałe (błony śluzowe policzków, boczne części języka, podniebienie miękkie, dno jamy ustnej). W przeciwieństwie do radioterapii, chemioterapia może mieć wpływ na cały układ trawienny³¹.

Stan zapalny błon śluzowych jamy ustnej może powodować poważny dyskomfort oraz ograniczyć możliwość jedzenia, połykania i mówienia. Zapalenie błon śluzowych może też mieć pośredni wpływ na rokowania, gdyż wystąpienie takiego powikłania może wymusić modyfikację lub przerwanie leczenia onkologicznego z wykorzystaniem radio- lub chemioterapii⁴².

Tabela 2. Skala oceny nasilenia zapalenia błon śluzowych jamy ustnej wg WHO

Stopień	Opis
0	Brak objawów
I (łagodny)	Ból jamy ustnej, rumień
II (umiarkowany)	Rumień jamy ustnej, owrzodzenie, pacjent może przyjmować pokarmy stałe
III (poważny)	Owrzodzenie jamy ustnej, pacjent może przyjmować jedynie pokarmy płynne
IV (zagrożający życiu)	Odżywianie doustne nie jest możliwe

Obowiązkowa jest edukacja pacjentów w zakresie nawyków dotyczących higieny jamy ustnej. Właściwa higiena jamy ustnej jest jedną z najskuteczniejszych strategii ograniczania stopnia nasilenia oraz czasu trwania stanów zapalnych błon śluzowych jamy ustnej³⁸.

Występowanie patologii w obrębie jamy ustnej, takich jak próchnica, choroby przyzębia, choroby miękkiej tkanki oraz kserostomii, przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego wiąże się z silniejszą kolonizacją bakteryjną oraz nasileniem zapalenia błony śluzowej⁴³. Należy zatem doradzać pacjentom, żeby przeszli na łagodną dietę, unikali tytoniu, alkoholu i ostrych potraw⁴².

Do tej pory badano różne strategie zapobiegania oraz leczenia zapalenia błon śluzowych jamy ustnej, łącznie ze stosowaniem różnych środków ochronnych, chlorheksydyny, aloesu, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (GCSF), czystego naturalnego miodu czy też łącznego podawania antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych, choć dowody naukowe dotyczące skuteczności tych środków są ograniczone³¹.

Wykazano, że krioterapia jamy ustnej (schładzanie jamy ustnej lodem, lodowatą wodą, lodami lub lizakami lodowymi / lodami na patyku w trakcie podawania wlewu) zmniejsza nasilenie zapalenia błon śluzowych jamy ustnej u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem, jednak skuteczność takiego postępowania w przypadku radioterapii nie została udowodniona^{43,44}.

Po stwierdzeniu w jamie ustnej uszkodzeń śluzówki spowodowanych stanem zapalnym, konieczne może być leczenie przeciwbólowe z użyciem opiatów, żywienie pozajelitowe lub dojelitowe, a nawet hospitalizacja.

Jednym z najpowszechniej stosowanych substancji leczniczych w przypadkach zapalenia błon śluzowych jamy ustnej jest chlorowodorek benzydminy (Hascosept Diffiam lub Tantun), gdyż ogranicza on produkcję cytokin prozapalnych, eliminuje reaktywne formy tlenu, stabilizuje błonę komórkową oraz ma działanie przeciwdrobnoustrojowe. Jednak jego skuteczność nie została ostatecznie wykazana, zaś Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nie zatwierdziła przepisywania na receptę leków na bazie chlorowodoru benzydminy w wymienionym wskazaniu.

Jedynym lekiem stosowanym w terapiach ogólnoustrojowych, który do tej pory został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków oraz przez FDA jako środek do zmniejszania częstości występowania i nasilenia stanów zapalnych błon śluzowych jamy ustnej, jest INN-Palifermin, Kepivance, rekombinowany ludzki czynnik wzrostu keratynocytów. Wskazanie do wystawienia recepty na Palifermin jest ograniczone

do dorosłych pacjentów ze złośliwymi nowotworami krwi, którzy przechodzą leczenie mielotoksyczne i wymagają podawania krwiotwórczych komórek macierzystych. Jednakże FDA proponuje stosowanie tego leku także jako uzupełniający środek profilaktyczny u pacjentów, którzy poddawani są schematom leczenia, gdzie wystąpienie nasilonego zapalenia błon śluzówki jamy ustnej jest bardzo powszechne, jak to ma miejsce w przypadku stosowania radioterapii i chemioterapii w obszarze jamy ustnej oraz twarzy. Podsumowując, istnieje niewiele środków profilaktycznych opracowanych na podstawie wyników badań, które służą zapobieganiu i leczeniu stanów zapalnych błon śluzowych jamy ustnej będących skutkiem ubocznym radioterapii i chemioterapii u pacjentów z nowotworami jamy ustnej. Ogólnie ujmując, środki miejscowe jedynie łagodzą objawy, brak jest natomiast stricte naukowych podstaw, by zalecać leki ogólnoustrojowe lub też ich wskazania są bardzo ograniczone.

Główne zalecenia w zakresie zapobiegania oraz leczenia stanów zapalnych błon śluzowych jamy ustnej u pacjentów onkologicznych zostały przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3: Profilaktyka zapalenia błon śluzowych jamy ustnej w leczeniu onkologicznym nowotworów jamy ustnej

ZAPOBIEGANIE ZAPALENIU BŁON ŚLUZOWYCH JAMY USTNEJ W TRAKCIE LECZENIA ONKOLOGICZNEGO
<p>Rutynowa dbałość o higienę jamy ustnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • miękka szczoteczka do zębów (szczotkowanie zębów 2-3 razy dziennie), • czyszczenie nicią dentystyczną i szczoteczkami międzyzębowymi (technika nieurazowa), • częste płukanie jamy ustnej, • ograniczenie do minimum używania protez, • unikanie substancji drażniących, takich jak tytoń lub alkohol. <p>Porady dietetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • dieta łagodna, żywność i napoje o niskiej zawartości cukrów, niekwaśne, • krioterapia ustna w trakcie chemioterapii (zimne płyny / stałe pokarmy podawane doustnie w celu zmniejszenia lokalnego przepływu krwi, a tym samym ekspozycji błon śluzowych na działanie chemioterapeutyku).
LECZENIE ZAPALENIA BŁON ŚLUZOWYCH JAMY USTNEJ W TRAKCIE TERAPII NOWOTWORU JAMY USTNEJ *
<p>Środki lecznicze miejscowe (np. płyny do płukania jamy ustnej z chlorowodorkiem benzydaminą)</p> <p>Środki lecznicze ogólnoustrojowe (np. INN-Palifermin , Kepivance)</p>

*niewielka liczba dowodów naukowych

Dysfunkcja gruczołów ślinowych

Zarówno radioterapia, jak i chemioterapia mogą wywołać dysfunkcję gruczołów ślinowych, co prowadzi do uczucia suchości w jamie ustnej, a w skrajnych przypadkach do kserostomii. Hiposaliwacja wywołana przez radioterapię może mieć charakter przejściowy lub nieodwracalny, w zależności od dawki promieniowania, podczas gdy hiposaliwacja spowodowana przez chemioterapię z reguły ma w niektórych przypadkach charakter bardziej przejściowy³¹.

Tego rodzaju dysfunkcja gruczołu ślinowego przejawia się postępującym zmniejszaniem przepływu śliny, wraz z ilościowymi i jakościowymi zmianami w ślinie, która staje się gęstsza i bardziej lepka, o bardziej kwaśnym pH. Pacjent może uskarżać się na objawy kserostomii (subiektywne odczucie suchości w ustach), a objawy mogą być następujące: uczucie dyskomfortu, ból, trudności z połykaniem, utrudniona fonacja oraz dysfagia. Odczuciu suchości w ustach może, choć nie musi, towarzyszyć czasem zmniejszona produkcja śliny.

Przy niskich dawkach promieniowania (np. 10 Gy) zmiana w przepływie śliny może być przejściowa; jednak nawet stosunkowo niskie dawki (30 Gy) mogą spowodować nieodwracalne zmiany w gruczołach ślinowych³². Kserostomia pojawia się, gdy dawka promieniowania przekracza 10 Gy, zaś jej objawy osiągają maksymalne nasilenie w okresie 1–3 miesięcy po zakończeniu radioterapii. Pacjenci zdrowieją stopniowo (do 1–2 lat po radioterapii), choć proces zdrowienia z kserostomii jest z reguły niecałkowity.

Ślina odgrywa ważną rolę w ochronie przed bakteriami i grzybami, w przenoszeniu składników odżywczych i enzymów trawiennych, w nawilżaniu jamy ustnej, remineralizacji zębów; wspomaga także proces przeżuwania, połykania oraz mowy⁴⁵.

Ogólnie ujmując, niedoczynność gruczołów ślinowych jest definiowana jako stan, gdy niestymulowany całkowity przepływ śliny wynosi mniej niż 0,1 ml/min, a stymulowany całkowity przepływ śliny to mniej niż 0,7 ml/min. Mimo szeroko prowadzonych badań nad hiposalwacją i kserostomią brak jest protokołów leczenia pacjentów z tymi dolegliwościami opracowanych na podstawie wyników badań⁴⁶. Zalecenia dotyczące leczenia wahają się od aplikacji środków miejscowych do korzystania z farmakoterapii. Dlatego ważne jest dostosowywanie takich zaleceń do każdego indywidualnego przypadku. U pacjentów cierpiących na suchość w ustach istotne jest zachowanie niezwykle skrupulatnej higieny jamy ustnej oraz stosowanie fluoru. Ponadto należy zalecić ograniczenie spożycia cukru i unikanie płynów do płukania ust z zawartością alkoholu, gdyż mają one właściwości wysuszające³⁸.

Radioterapia z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT) istotnie zmniejszyła częstość występowania kserostomii, jednocześnie umożliwiając odzyskanie zdolności do wytwarzania śliny, co poprawia jakość życia pacjentów⁴⁷.

Amifostyna to do tej pory jedyny lek cytoprotekcyjny zatwierdzony przez FDA jako lek zapobiegający dysfunkcji gruczołów ślinowych w następstwie radioterapii rejonu głowy i szyi. Ten organiczny związek tiolowy zwiększa niestymulowany przepływ śliny i zmniejsza ryzyko umiarkowanej do nasilonej kserostomii pod koniec radioterapii oraz przez maksymalnie trzy kolejne miesiące po jej zakończeniu. Zalecana dawka to 200 mg/m² podawana dożylnie 15–30 minut przed każdą sesją radioterapii. Korzyści z podawania amifostyny należy rozważyć w porównaniu z wysokim kosztem tego leku oraz możliwymi skutkami ubocznymi (tj. wymiotami, nadciśnieniem i reakcjami alergicznymi)³⁸.

Leczenie dysfunkcji gruczołów ślinowych opiera się głównie na dwóch strategiach: pobudzaniu gruczołów ślinowych, gdy nadal działają, oraz wykorzystywaniu substytutów śliny³¹.

Na rynku dostępna jest szeroka gama produktów do stosowania miejscowego, w różnych postaciach (żele, płukanki, spreje, tabletki), a lekarz stomatolog musi dobrać najbardziej właściwy lek dla każdego pacjenta, choć jednocześnie najważniejsza rada, jakiej może udzielić pacjentom cierpiącym na suchość w ustach, to utrzymanie właściwego nawodnienia organizmu poprzez picie odpowiedniej ilości wody (w przybliżeniu 1,5 l dziennie). Gdy możliwe jest pobudzanie gruczołów ślinowych, można wykorzystać sialogogi. W tym przypadku lekiem wyboru jest pilokarpina (5 mg 3–4 razy dziennie, maksymalnie 30 mg/dzień). Jednak z uwagi na niepożądane efekty, głównie naczyniowo-sercowe (niedociśnienie, nad-

ciśnienie, bradykardia i tachykardia), nie jest ona zalecana wszystkim pacjentom. Autorzy niedawno wydanej pracy przeglądowej i metaanalizy⁴⁸ wnioskuje, że pilokarpina oraz cewimelina powinny być lekami w pierwszej linii terapii u pacjentów z hiposaliwacją i kserostomią spowodowanymi radioterapią szyi i głowy. Istnieją bardzo skąpe dowody świadczące, że substytuty śliny przynoszą pewne korzyści. Zanim przepisze się te leki pacjentowi należy przeprowadzić analizę korzyści i ryzyka, uwzględniając częste efekty uboczne polikarpiny i cewmeliny, do których należą nudności, poty oraz zwiększona częstość oddawania moczu. Zwłaszcza że wielu pacjentów może mieć współwystępujące schorzenia i sialogogi mogą wchodzić w interakcje lub wpływać na inne leki podawane w ramach polifarmakoterapii.

Tabela 4 przedstawia główne zalecenia w leczeniu pacjenta onkologicznego z hiposaliwacją.

Tabela 4: Leczenie hiposaliwacji po terapii onkologicznej nowotworów jamy ustnej

LECZENIE HIPOSALIWACJI BĘDĄCEJ EFEKTEM UBOCZNYM LECZENIA NOWOTWORÓW JAMY USTNEJ
<ul style="list-style-type: none">• ruchome• sialometria przed rozpoczęciem terapii (porównanie z wartościami po terapii)• regularne picie wody (1,5 l wody dziennie)• stymulowanie żucia (gumy do żucia z ksylitolem (bez cukru)• substytuty śliny (sztuczna ślina)• roztwory zawierające mucyny, karboksymetylocelulozę, enzymy• edukacja w zakresie higieny jamy ustnej• porady dietetyczne• leki parasympatomimetyczne• tabletki polikarpiny 5 mg podawane 3–4 razy dziennie lub krople w stężeniu 2%

Infekcje

Utrata funkcji ochronnej błon śluzowych jamy ustnej, hiposaliwacja, a także immunosupresja powodowane przez leczenie onkologiczne oraz częste stosowanie antybiotykoterapii mogą prowadzić do występowania oportunistycznych infekcji i superinfekcji, z których najczęstszym jest kandydoza jamy ustnej (ryc. 2). Kandydoza jamy ustnej prowadzi z kolei do trudności z przełykaniem, zaburzeń smaku, a w niektórych przypadkach do zgagi.



Ryc 2. Kandydoza rzekomobłoniasta

W ramach działań zapobiegawczych należy wzmocnić przekaz dotyczący higieny jamy ustnej oraz używania protez dentystycznych, szczególnie u pacjentów z protezami ruchomymi (zębowymi czy też szczękowo-twarzowymi). Przed przepisaniem leków przeciwgrzybiczych rozpoznanie kandydozy należy potwierdzić badaniami mikrobiologicznymi. Kandydoza jamy ustnej jest z wyboru leczona preparatami antygrzybicznymi do stosowania miejscowego, choć w bardziej nasilonych przypadkach konieczne jest stosowanie leków ogólnoustrojowych, nawet podawanych dożylnie.

Tabela 5 podaje wskazówki dotyczące profilaktyki i leczenia kandydozy jamy ustnej u pacjentów z nowotworami jamy ustnej.

Tabela 5. Zapobieganie i leczenie kandydozy spowodowanej leczeniem onkologicznym

ZAPOBIEGANIE KANDYDOZIE JAMY USTNEJ W TRAKCIE TERAPII NOWOTWORÓW JAMY USTNEJ
<p>Edukowanie w zakresie higieny jamy ustnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ruchome protezy należy myć co najmniej dwa razy dziennie, • płukanki z 0,9% roztworu soli fizjologicznej + roztwór wodorowęglanu sodu (1 łyżeczka wodorowęglanu + 1 łyżeczka soli rozcieńczone w 1 l wody).
LECZENIE KANDYDOZY JAMY USTNEJ W TRAKCIE TERAPII NOWOTWORÓW JAMY USTNEJ
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie diagnozy za pomocą posiewu mikrobiologicznego • preferowane środki do stosowania miejscowego, np. nystatyna (100 000 IU) 3–4 razy dziennie, przez 21 dni • w bardziej nasilonych lub opornych infekcjach należy rozważyć zastosowanie leków ogólnoustrojowych, np. flukonazol 50–150 mg, raz dziennie, przez 7 dni • płyny do płukania ust z 0,12% chlorheksydyną • można rozważyć ponowne dopasowanie ruchomych protez

Zwłóknienie/szczękościsk

Radioterapia rejonu szyi i głowy może powodować zwłóknienia, które przejawiają się jako wrażliwość mięśniowa lub szczękościsk. Częstość występowania szczękościsku u pacjentów z nowotworami jamy ustnej waha się w granicach 0–69%. Ten szeroki zakres zmienności można wyjaśnić takimi czynnikami, jak metoda oceny szczękościsku, lokalizacja guza nowotworowego oraz przebieg terapii onkologicznej. Należy poinformować pacjentów, że zwłóknienie oraz szczękościsk to późne powikłania radioterapii, oraz doradzić im codzienne wykonywanie ćwiczeń w domu podczas i po zakończeniu radioterapii. Nie ma obecnie standardowego podejścia do leczenia tego powikłania, które może być leczone zachowawczo lekami (np. botuliną), za pomocą fizjoterapii (np. z urządzeniem typu Therabite) lub, w wyjątkowych przypadkach, chirurgicznie. Nie wykazano do tej pory, by jakakolwiek z tych technik rozciągania lub też urządzeń zaprojektowanych do usprawnienia ruchomości żuchwy były wyraźnie lepsze od pozostałych, ani pod względem zapobiegania, ani leczenia szczękościsku⁴⁹.

W niektórych przypadkach zalecane może być skierowanie pacjenta do logopedy.

4.4.3. Postępowanie po leczeniu nowotworów jamy ustnej

Próchnica zębów po radioterapii

Hiposaliwacja sprzyja zasiedlaniu jamy ustnej przez mikroflorę próchniczą. Ponadto ślina traci swoje właściwości buforowe, co predysponuje pacjentów do rozwoju próchnicy popromiennej. Skutkiem tego są zazwyczaj agresywne ubytki, rozwijające się szybko, cechujące się niszczeniem zębów w miejscu połączenia szklino-cementowego (*cementoenamel junction* – CEJ), co prowadzi do dekoronacji zęba (ryc. 3).



Ryc. 3. Próchnica popromienna

Zapobieganie próchnicy należy zacząć przed rozpoczęciem radioterapii. Konieczne jest zalecenie właściwej higieny jamy ustnej. Należy też polecić zdrową i zbilansowaną dietę oraz unikanie produktów żywnościowych sprzyjających próchnicy. Fluoryzacja to metoda z wyboru w zwalczaniu próchnicy pojawiającej się po radioterapii u pacjentów z nowotworami jamy ustnej. Zaleca się codzienne stosowanie żelu z 1% fluorkiem sodu nanoszonego na zęby za pomocą nakładki do fluoryzacji (ryc. 4) podczas radioterapii i aż do ustąpienia ostrych objawów napromieniowania na błonach śluzowych; następnie sugeruje się raz codzienne płukanie jamy ustnej roztworem fluorku o stężeniu 0,05–0,2% w odstępach tygodniowych. Fluorek można też stosować w postaci profesjonalnie nałożonych lakierów fluorowych (np. 22 600 ppm) lub pasty do zębów na receptę z wysoką zawartością fluorku (np. 5000 ppm). Stosowanie fluorku należy kontynuować aż do ustąpienia hiposaliwacji.



Ryc. 4. Indywidualnie dopasowana nakładka do aplikowania żelu z 1% fluorkiem sodu w trakcie radioterapii

Kolejny sposób zapobiegania próchnicy wywołanej przez radioterapię polega na stosowaniu środków o działaniu antybakteryjnym i antypłytkowym. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie żelu z 1% chlorheksydyną u pacjentów z wysokim stężeniem *Streptococcus mutans* w ślinie⁴⁶.

Należy opracować procedurę dalszego postępowania (np. co 3 do 6 miesięcy), co umożliwi wczesne wykrywanie nowych lub ponownie nawracających ubytków. W przypadku pacjentów z hiposalivacją i demineralizacją zębów pomocne może okazać się zastosowanie środków remineralizujących (fosfopeptyd kazeiny – amorficzny fosforan wapnia), mimo, że dowody potwierdzające korzystne działanie u pacjentów poddanych radioterapii są nieliczne, a wysoki koszt takiego leczenia ogranicza jego stosowanie³¹.

Niemniej we wszystkich przypadkach pacjentów z nowotworami jamy ustnej należy ocenić ryzyko wystąpienia próchnicy w oparciu o wskaźniki choroby, bilans ryzyka i czynników ochronnych, prawdopodobnego wpływu terapii na czynniki ochronne (np. funkcje śliny). Należy też przedstawić i regularnie dokonywać przeglądu indywidualnego planu leczenia (żeby sprawdzać, czy wdrażanie planu spełnia wymagania danego przypadku)⁵⁰.

Ogólne zalecenia w zakresie profilaktyki próchnicy po radioterapii zostały zestawione w tabeli 6.

Tabela 6. Profilaktyka próchnicy po naświetlaniu rejonu szyi i głowy

ZAPOBIEGANIE PRÓCHNICY POPROMIENNEJ
<ul style="list-style-type: none">• regularna dbałość o higienę jamy ustnej• miękka szczoteczka do zębów (szczotkowanie zębów 2–3 razy dziennie)• czyszczenie nicią dentystyczną i szczoteczkami międzyzębowymi (technika nieurazowa)• częste płukanie jamy ustnej• pasta do zębów (z wysoką zawartością fluoru, np. 5000 ppm)• fluoryzacja kontaktowa: żel o neutralnym pH z fluorkiem sodu (1%) podawany w indywidualnych nakładkach na zęby, przez 5 minut dziennie (w trakcie radioterapii)• miejscowe leczenie zmian z wczesnym odwapnieniem (np. środki lecznicze z wapniem i fosforanami)• ocena ryzyka próchnicy: liczba komórek <i>Streptococcus mutans</i> w ślinie (>10 jtk/ml śliny); żel chlorheksydyny (1%) w indywidualnych nakładkach na zęby przez 2 tygodnie, co 3 miesiące• porady dietetyczne: ograniczenie cukrów i łatwo fermentujących węglowodanów

Osteoradione kroza

Popromienna martwica kości (osteoradione kroza – ORN) to prawdopodobnie najpoważniejsze powikłanie radioterapii rejonu szyi i głowy. Definiowana jest jako obszar odsłoniętej kości w uprzednio napromieniowanym polu, rozwijający się od co najmniej 3 miesięcy, przy niewystępowaniu utrzymującego się lub nawracającego guza nowotworowego²⁸.

Ryzyko rozwoju ORN po radioterapii obszaru szyi i głowy szacuje się na poziomie 7%. Choć wydaje się, że najwyższe ryzyko pojawienia się tego powikłania występuje 2 lata po zastosowaniu radioterapii, to pewien stopień zagrożenia istnieje przez długie lata po zakończeniu leczenia.

Do klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych ORN należą owrzodzenia lub martwica błony śluzowej z odsłonięciem kości przez okres ponad 3 miesiące, silny ból, szczykościsk oraz miejscowe ropienie (ryc. 5). W dalszym przebiegu ORN może prowadzić do złamań patologicznych, przetok wewnętrznych lub na zewnątrz jamy ustnej oraz do miejscowych i ogólnych zakażeń²⁸. Czynniki ryzyka ORN zostały przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7. Czynniki ryzyka osteoradioneekrozy. Według Wahl MJ (2006) z modyfikacjami⁵¹

CZYNNIKI RYZYKA OSTEORADIONEKROZY
Czynniki ryzyka umiarkowanego do wysokiego
<ul style="list-style-type: none">• ekstrakcje i zabiegi chirurgiczne przed lub po radioterapii,• bliskość do guza,• lokalizacja w kościach szczęki i żuchwy: tylna żuchwa > przednia żuchwa > tylna szczęka > przednia szczęka,• choroby zębów i przyzębia,• dawka napromieniowania >60 Gy,• upływ czasu między ekstrakcjami przed radioterapią a rozpoczęciem radioterapii,
Czynniki ryzyka niskiego do nieistotnego:
<ul style="list-style-type: none">• konsumpcja tytoniu i alkoholu,• dawka napromieniowania.

Leczenie popromiennej martwicy kości (ORN) często wymaga wyniszczającego zabiegu chirurgicznego, który wpływa na funkcjonowanie i jakość życia pacjenta. Stąd też najważniejsze jest zapobieganie temu powikłaniu. Częstość występowania ORN spadła w ciągu ostatnich 20 lat dzięki większej świadomości znaczenia stomatologicznego zdrowia przed rozpoczęciem naświetleń oraz rozwojowi bardziej ukierunkowanych na cel technik naświetlania, łącznie z radioterapią z wiązką o modulowanej intensywności (IMRT)⁵¹.



Ryc. 5. Osteoradioneekroza szczęki po ekstrakcji zęba

Częstość występowania osteoradioneokrozy można zmniejszyć dzięki odpowiedniej dbałości o zdrowie i higienę jamy ustnej przez onkoterapię. Choć martwica może pojawić się samoistnie, to w większości przypadków kojarzona jest z ekstrakcją zębów, dlatego też wszelkie zęby nienadające się do leczenia, źle rokujące (których nie można leczyć kanałowo lub traktować jako zębów filarowych) powinny zostać usunięte możliwie jak najwcześniej przed rozpoczęciem radioterapii, tak by zminimalizować konieczność ekstrakcji w trakcie lub po zabiegach naświetlania³⁹. Najlepiej jest przeprowadzić ekstrakcje z odpowiednim wyprzedzeniem czasowym (około 15 dni), żeby pozwolić tkance na regenerację przed rozpoczęciem radioterapii. Ponieważ nie ma jednolitych kryteriów co do ekstrakcji przed radioterapią, przypadek każdego pacjenta musi być oceniony indywidualnie. Jeśli konieczna jest ekstrakcja po radioterapii, należy zastosować technikę atraumatyczną, przy czym złotym standardem leczenia minimalizującym ryzyko ORN jest alweolektomia i zamknięcie pierwotne⁵²: niektórzy badacze zalecają profilaktykę antybiotykową, choć jej korzystny wpływ na ograniczanie ryzyka popromiennej martwicy kości nie jest do końca jasny⁵³. Zalecenia dotyczące ekstrakcji zębów przed i po radioterapii zostały zebrane w tabeli 8.

Tabela 8. Zalecenia dotyczące eksodoncji przed i po radioterapii obszaru szyi i głowy

EKSTRAKCYJA ZĘBÓW PRZED RADIOTERAPIĄ
<ul style="list-style-type: none"> • próchnica (zęby nienadające się do zachowania) • czynna choroba okołowierzchołkowa (zęby objawowe) • umiarkowana do nasilonej choroba przyzębia (z ryzykiem postępujących infekcji) • intruzja lub niepełne wyrżnięcie zęba • rozległe zmiany chorobowe powierzchni okołowierzchołkowej (jeśli nie są chroniczne lub wyraźnie umiejscowione)
EKSTRAKCYJA ZĘBÓW PO RADIOTERAPII
<ul style="list-style-type: none"> • ekstrakcję należy odłożyć na co najmniej 18 miesięcy po radioterapii, o ile jest to możliwe • środki znieczulające bez wazokonstryktorów (adrenaliny lub noradrenaliny) • należy unikać znieczulenia śródwładłowego • zalecana alweolektomia i zamknięcie pierwotne (płat śluzówkowo-okostnowy) • ograniczyć liczbę ekstrakcji w trakcie jednej wizyty • rozdzielić ekstrakcje w dłuższym okresie czasu • rozważyć antybiotykoterapię przed ekstrakcją • w przypadku wysokiego ryzyka ORN rozważyć leczenie kanałowe i odbudowę/amputację korony zęba

4.5. Rehabilitacja

Możliwość przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego rekonstrukcyjnego po resekcji z powodu OSCC jest brana pod uwagę, gdy mamy do czynienia z utratą funkcjonalnej lub estetycznej roli pozostałych struktur jamy ustnej, np. utrata znaczącej części języka, dna jamy ustnej lub błony śluzowej policzków czy też utrata fragmentu szczęki. Resekcja guza pierwotnego może stanowić przesłankę do przeprowadzenia zabiegu rekonstrukcyjnego. Powierzchniowe ubytki po zabiegu chirurgicznym w błonie śluzowej i leżącej pod nią tkance miękkiej można naprawić, wykorzystując przeszczep mikropowierzchnowy skóry (STSG). Większe ubytki, które obejmują ponad połowę języka lub duże obszary powierzchniowe dna

jamy ustnej, dziąseł i śluzówki policzków, mogą wymagać przeszczepu z innej części ciała – jest to albo przeszczep szypułkowy (uszypułowany płat skórno-mięśniowy lub kostno-skórno-mięśniowy zaopatrywany w krew naczyniem krwionośnym do mięśnia i perforatorami do skóry) lub swobodny (przeszczep swobodny zawierający tkanki mięśniowe i miękkie z zaopatrzeniem w krew). Swobodny płat promienio- wy z przedramienia zapewnia doskonałą tkankę do pokrycia ubytków w błonie śluzowej oraz w leżącej pod nią tkance miękkiej. Płat promieniowy z przedramienia jest również doskonałą opcją w rekonstrukcji każdej znaczącej resekcji języka⁴.

Całkowite przywrócenie funkcji jamy ustnej po przebytych leczeniu OSCC jest pożądane, choć w niektórych przypadkach trudne do osiągnięcia. Podczas gdy leczenie nowotworu jamy ustnej we wczesnych stadiach powoduje minimalny zakres dysfunkcji jamy ustnej, leczenie guzów w zaawansowanych stadiach prowadzi do zmian w możliwości mówienia, przeżuwania i połykania²³. Guzy, które wymagają resekcji kości szczękowych, prowadzą do deformacji estetycznych i pogorszenia funkcjonalności z uwagi na przerwana ciągłość łuku żuchwy lub szczęki i utratę zębów oraz utratę wrażliwości pozostałego uzębienia. W sytuacji idealnej rehabilitacja po leczeniu nowotworów jamy ustnej w zaawansowanym stadium składa się z przywrócenia zewnętrznej estetyki, rekonstrukcji łuku szczękowego lub żuchwowego oraz konturu twarzy, zachowania lub przywrócenia możliwości funkcjonalnych jamy ustnej, klarowności mowy i stabilności uzębienia, tak by umożliwić przeżuwanie różnego rodzaju pożywienia oraz zachować lub przywrócić możliwość przełykania²³.

Jeśli rekonstrukcja ubytków po zabiegu chirurgicznym nie jest planowana natychmiastowo, zaleca się założenie obturatora³⁷. Aby zminimalizować uraz pooperacyjny, można przygotować obturator, który zostanie dopasowany do pacjenta i założony w czasie samego zabiegu operacyjnego. W każdym razie zalecane jest umocowanie tymczasowego obturatora w czasie 3–4 tygodni po operacji oraz zastąpienie go ostatecznym obturatorem w czasie 4–6 miesięcy.

Chirurgiczna odbudowa szczęki często pozwala na osiągnięcie celu, jakim jest przywrócenie estetycznego wyglądu zewnętrznego, ale jedynie w niewielkim stopniu pozwala na przywrócenie funkcjonalności jamy ustnej. W przeszłości uzębienie utracone z jakiegokolwiek powodu było zastępowane ruchomą protezą. Jednak u pacjentów leczonych z powodu nowotworów jamy ustnej rehabilitacja z użyciem ruchomej protezy rzadko osiąga zadowalające rezultaty funkcjonalne oraz estetyczne z uwagi na zmiany anatomiczne powstałe w jamie ustnej²³. Jako wsparcie stałych protez lub jako zdejmowalne zęby filarowe zapewniające poprawę utrzymania, wsparcia i stabilności uzupełnień protetycznych można wykorzystać implanty dentystyczne śródkostne. Badania wykazały, że implanty dentystyczne mogą być bardzo trwałe u niektórych pacjentów, którzy przechodzili leczenie onkologiczne z powodu OSCC, łącznie z radio- i chemioterapią⁵⁴. Czas, który upłynął między zakończeniem onkoterapii a wszczepieniem implantów stomatologicznych, może mieć wpływ na powodzenie lub porażkę wrośnięcia implantu w kość. Wielu badaczy sugeruje, żeby odczekać co najmniej 6 miesięcy, choć w tej sprawie brak jest zgodności⁵⁴.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwych powikłaniach (zwiększone ryzyko nieprzyjęcia implantu oraz osteoradioneekrozy) związanych z rehabilitacją z wykorzystaniem implantów dentystycznych po radioterapii⁵⁴. Zespół ds. zdrowia jamy ustnej powinien także opracować ścisły protokół kontrolny w celu zapobiegania wystąpienia takich komplikacji oraz zmniejszenia przypadków niepowodzenia przy implantacji. Taki protokół powinien zawierać okresowe wizyty kontrolne, instrukcje dotyczące higieny, dokonywanie korekt zgryzu oraz punktu stykania się implantów z zębami, a także – w razie potrzeby – badań radiograficznych⁵⁵.

Niektóre badania opisują przypadki wystąpienia OSCC po stomatologicznym zabiegu implantacji u pacjentów z uprzednią historią nowotworu jamy ustnej. Guzy te mogą prezentować się jako zaczerwieniona hiperplastyczna błona śluzowa lub też owrzodzona błona śluzowa wokół implantu, z utratą kości wyrostka zębodołowego i z tego powodu mylnie diagnozowane jako stan zapalny wokół szyjki implantu. W takich przypadkach należy przeprowadzić dokładne badanie kliniczne i ocenę radiologiczną w połączeniu z badaniem histopatologicznym w przypadku podejrzenia procesu złośliwego nowotworzenia⁵⁶.

4.6. Kontynuacja leczenia po terapii onkologicznej

Zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 lat po onkoterapii u około 20% pacjentów rozwinię się miejscowa wznowa, a około 25% pacjentów będzie miało regionalne przerzuty do szyjnych węzłów chłonnych⁵⁷. Ponadto u około 25% pacjentów z nowotworem jamy ustnej rozwinię się drugi guz pierwotny w innym miejscu górnego odcinka przewodu oddechowo-trawiennego, co przypisuje się procesowi określanemu jako rakowacenie pola.

Z uwagi na powyższe dane konieczne jest ściśle kontynuowanie leczenia przez pierwszych 5 lat po skutecznym leczeniu pierwotnego raka. Protokół leczenia kontynuacyjnego ma na celu wczesną diagnozę wznów, drugiego guza pierwotnego lub przerzutów do szyjnych węzłów chłonnych, a także monitorowanie rehabilitacji przywracającej funkcje jamy ustnej oraz wsparcia psychologicznego^{58,59}. Również techniki badań przesiewowych (opisane z rozdziale 2) są pomocne we wczesnym rozpoznaniu wznów.

Brak jest zgody co do tego, w jakich przedziałach czasowych należy planować wizyty kontrolne oraz przez jak długi czas należy kontynuować leczenie po terapii onkologicznej pacjentów z nowotworami jamy ustnej. Zalecanie względem czasu wahają się od 3 lat po onkoterapii do końca życia. Dostępne dane naukowe nie są wystarczające do opracowania optymalnego harmonogramu leczenia następczego⁵⁹. Większość badań sugeruje okres 3 lat, choć u pacjentów wysokiego ryzyka (np. osoby palące, spożywające alkohol) można go przedłużyć do 5 lat. W ciągu pierwszych 3 lat wizyty planowane są zazwyczaj co 1–2 miesiąca, a w 4. i 5. roku po leczeniu onkologicznym – co pół roku.

Istnieje zgoda co do tego, że czas kontynuacji leczenia oraz częstotliwość wizyt powinny być dostosowane do pacjenta i uwzględniać takie czynniki ryzyka, jak stan marginesu chirurgicznego, występowanie przerzutów do węzłów chłonnych, różnicowanie histopatologiczne, stadium pierwotnego guza oraz umiejętności pacjenta w samodzielnym rozpoznaniu nawrotów oraz wystąpienia drugiego guza pierwotnego^{58,59}. Czasem wznowy nie są widoczne lub wyczuwalne dotykem, stąd też tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny muszą stanowić nieodłączną część leczenia poonkologicznego pacjentów leczonych z powodu OSCC⁶⁰.

Wznowy są często diagnozowane w późnym stadium, kiedy już wystąpią objawy i możliwości leczenia są ograniczone, a wyniki niezadowalające. Takie opóźnienie jest powodowane głównie niepożądanymi skutkami uprzedniego leczenia (zmiany anatomiczne, zwłóknienia), które uniemożliwiają wczesne wykrycie nawrotu choroby. Ze względu na trudności diagnostyczne, ciekawym rozwiązaniem jest korzystanie z biomarkerów, jako sposobu optymalizacji monitorowania zdrowia pacjentów, gdyż pozwalają wykryć wznowy, zanim rozwiną się jakiegokolwiek objawy kliniczne lub radiologiczne¹.

4.7. Punkty kluczowe

- Profilaktyka trzeciorzędowa (III fazy) polega na zapewnieniu najlepszego dostępnego leczenia onkologicznego, rehabilitacji oraz programu leczenia kontynuacyjnego, a także zapobiegania i wczesnej diagnostyki zarówno nawrotów, jak i rozwoju drugiego guza złośliwego.
- Leczenie nowotworów jamy ustnej (zabiegi chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia) ma wpływ na stan zdrowotny jamy ustnej oraz powoduje, jako skutek uboczny, upośledzenie funkcji jamy ustnej i niepełnosprawność. Właściwe leczenie stomatologiczne przed, w trakcie oraz po terapii onkologicznej może znacząco zmniejszyć powikłania związane z terapią nowotworów jamy ustnej, a tym samym poprawić jakość życia pacjentów.
- Niektóre powikłania powstałe z powodu prowadzonej terapii onkologicznej będą występować przez długi czas, dlatego lekarz stomatolog odgrywa istotną i stałą rolę w zapobieganiu oraz leczeniu nowopowstałych chorób jamy ustnej.

Bibliografia

- ¹ Chiesa F, Ostuni A, Grigolato R, Calabrese L, Ansarin M. *Head and Neck Cancer: Multimodality Management*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
- ² Jerjes W, Upile T, Radhi H, Petrie A, Abiola J, Adams A, i wsp. The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: short communication. *Head Neck Oncol*. 2012;4:6.
- ³ Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians. Part 2: Epidemiology. *Dent Update*. 2015;42:359.
- ⁴ Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncol*. 2009;45:394–401.
- ⁵ Amit M, Yen T, Liao C, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, i wsp. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*. 2013;119:4242–4248.
- ⁶ Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 10: Cancer Treatment (Surgery). *Dent Update* 2016;43:387.
- ⁷ Villa A, Akintoye SO. Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy. *Dent Clin North Am*. 2018;62:131–142.
- ⁸ Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer;2017.
- ⁹ Denaro N, Russi EG, Merlano MC. Pros and Cons of the New Edition of TNM Classification of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*. 2018;95:202–210.
- ¹⁰ Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:13–29.
- ¹¹ Shanti RM, O'Malley BW. Surgical Management of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018;62:77–86.
- ¹² Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 9: The Patient and Care Team. *Dent Update*. 2016;43:287.
- ¹³ Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, Ludwig DC, Clark PJ, Leroux BG, Futran ND. How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73:1182–1188.
- ¹⁴ Fridman E, Na'ara S, Agarwal J, Amit M, Bachar G, Villaret AB, Brandao J, i wsp. The role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*. 2018;124:2948–2955.
- ¹⁵ Amit M, Na'ara S, Leider-Trejo L, Akrish S, Cohen JT, Billan S, Gil Z. Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled study. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):1803.
- ¹⁶ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, i wsp. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27:843–850.
- ¹⁷ Ding X, Fan Y, Ma F, Li Q, Wang J, Zhang P, Yuan P, Xu B. Prolonged administration of bisphosphonates is well-tolerated and effective for skeletal-related events in Chinese breast cancer patients with bone metastasis. *Breast*. 2012;21:544–549.
- ¹⁸ Schilling C, Shaw R, Schache A, McMahon J, Chegini S, Kerawala C, McGurk M. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55:757–762.
- ¹⁹ Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 7: Cancer Diagnosis and Pre-treatment Preparation. *Dent Update*. 2016;43:65.
- ²⁰ Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope*. 2018.
- ²¹ Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck*. 2009;31:503–512.

- ²² Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the no neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33:1260–1264.
- ²³ etrovic I, Rosen EB, Matros E, Huryn JM, Shah JP. Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *J Surg Oncol*. 2018;117:1729–1735.
- ²⁴ Lin A. Radiation Therapy for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *Dent Clin North Am*. 2018;62:99–109.
- ²⁵ Chen S, Nieh S, Jao S, Liu C, Wu C, Chang Y, Yang C, Lin Y. Quercetin Suppresses Drug-Resistant Spheres via the p38 MAPK-Hsp27 Apoptotic Pathway in Oral Cancer Cells. *PLoS One*. 2012;7:e49275.
- ²⁶ Lin A. Radiation Therapy for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *Dent Clin North Am*. 2018;62:99–109.
- ²⁷ Wells M, Cunningham M, Lang H, Swartzman S, Philp J, Taylor L, Thomson J. Distress, concerns and unmet needs in survivors of head and neck cancer: a cross-sectional survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24:748–760.
- ²⁸ Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018;68:22–30.
- ²⁹ De Felice F, Musio D, Tombolini V. Osteoradionecrosis and intensity modulated radiation therapy: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;107:39–43.
- ³⁰ Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 12: Cancer Treatment (Chemotherapy and Targeted Therapy). *Dent Update*. 2016;43:572,574.
- ³¹ Beacher NG, Sweeney MP. The dental management of a mouth cancer patient. *Br Dent J*. 2018;225:855–864.
- ³² Levi LE, Lalla RV. Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018;62:121–130.
- ³³ Georgakopoulou E, Stebbing J, Scully C. Targeted cancer therapies: Oral health care implications. *J Am Dent Assoc*. 2018;149:100–111.
- ³⁴ Diniz-Freitas M, García-Caballero T, Antúnez-López J, Gándara-Rey JM, García-García A. Pharmacodiagnostic evaluation of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2007;13:285–290.
- ³⁵ Monteiro LS, Diniz-Freitas M, Garcia-Caballero T, Forteza J, Fraga M. EGFR and Ki-67 expression in oral squamous cell carcinoma using tissue microarray technology. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:571–578.
- ³⁶ Chan KKW, Glennly A, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD010341.
- ³⁷ Barclay CW, Foster EC, Taylor CL. Restorative aspects of oral cancer reconstruction. *Br Dent J*. 2018;225:848–854.
- ³⁸ Davies A EJ. *Oral Complications of Cancer and its Management*. United Kingdom: Oxford University Press.
- ³⁹ Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J can Dent Assoc*. 2003;69:585–590.
- ⁴⁰ Valdez JA, Brennan MT. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dent Clin North Am*. 2018;62:143–154.
- ⁴¹ Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017;6:2918–2931.
- ⁴² Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12:229–241.
- ⁴³ Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol*. 2017;7:89.
- ⁴⁴ Riley P, Glennly A, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011552.
- ⁴⁵ Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J*. 2010;55:244; quiz 353.
- ⁴⁶ Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol*. 2010;46:464–467.

- ⁴⁷ Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, i wsp. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127–136.
- ⁴⁸ Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017;66:64–74.
- ⁴⁹ Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JLN, Dijkstra PU. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck.* 2017;39:2352–2362.
- ⁵⁰ Rechmann P, Kinsel R, Featherstone. Integrating caries management by risk assessment (CAMBRA) and prevention strategies into the contemporary dental practice. *Compendium.* 2018;39:226–233.
- ⁵¹ Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:661–669.
- ⁵² Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.* 2008;14:40–44.
- ⁵³ Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:229–243.
- ⁵⁴ Javed F, Romanos G. *Impact of Oral Cancer Therapy on the Survival of Dental Implants.* In: Javed F, Romanos G, editors. *Evidence based Implant Dentistry and Systemic Conditions.* Hoboken, NJ, USA. 2018;47–50.
- ⁵⁵ Smith Nobrega A, Santiago JF, de Faria Almeida, Daniel Augusto, Dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2016;116:858–866.
- ⁵⁶ Javed F, Romanos G. Oral Cancer Arising around Dental Implants. In: Javed F, Romanos G, editors. *Evidence-based Implant Dentistry and Systemic Conditions.* Hoboken, NJ, USA: Wiley; 2018;51–54.
- ⁵⁷ Langdon JD. Malignant disease of the oral
- ⁵⁸ cavity. In: Pedlar J, Frame JW, editors. *Oral and Maxillofacial Surgery:* Churchill Livingstone. 2007;127–144.
- ⁵⁹ Taslim SJ, Leemans CR, van der Waal I, Karagozoglu KH. Follow-up of oral cancer patients: three uneventful years may be enough. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:434–439.
- ⁶⁰ Brands MT, Brennan PA, Verbeek ALM, Merkx MaW, Geurts SME. Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:559–565.
- ⁶¹ Garcia MRT, Passos UL, Ezzedine TA, Zuppani HB, Gomes RLE, Gebrim EMS. Postsurgical imaging of the oral cavity and oropharynx: what radiologists need to know. *Radiographics.* 2015;35:804–818.

Profilaktyka nowotworów jamy ustnej:

1.	Nowotwory jamy ustnej	9
2.	Pierwotna profilaktyka nowotworów jamy ustnej	15
3.	Profilaktyka Wtórna Nowotworów Jamy Ustnej	28
4.	Profilaktyka trzeciorzędowa nowotworów jamy ustnej	70



Wersja oryginalna:

Version 2 – March 2019.

Designed by Clinical Photography & Design
Email: BCHC.GraphicDesign@BhamCommunity.nhs.uk
Ref: 00392 • 21.02.2019

Edited by the European Regional Organization (ERO)
of the Federation Dentaire Internationale (FDI) and Romanian
Association for Dental Education (ADRE).
ISBN: 978-84-09-09606-0

Wersja polska:

Redakcja wydania polskiego: Anna Lella, Halina Borgiel-Marek
Tłumaczenie: Jolanta Idźkowska, Emilia Rutkowska

Edytor: Pracownia Wydawnicza ElSet, Olsztyn 2021
www.elset.pl

ISBN 978-83-66075-82-5