

Wczesna diagnostyka wizualizacyjna w raku płaskonabłonkowym błony śluzowej jamy ustnej: opis przypadku

Early visualisation diagnosis of oral squamous cell carcinoma: case report.

Tomasz Kamiński¹, Marcin Szerszeń², Julia Wiśniewska², Dariusz Rolski³, Stanisław Starościk⁴, Andrzej Wojtowicz¹

¹ Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. A. Wojtowicz

² Studenckie Koło Naukowe, Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. A. Wojtowicz

³ Katedra Protetyki Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. E. Mierzwińska-Nastalska

⁴ Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Kierownik: prof. A. Kawecki

HASŁA INDEKSOWE:

rak jamy ustnej, diagnostyka, autofluorescencja

KEY WORDS:

oral cancer, diagnostics, autofluorescence

Streszczenie

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej jest chorobą o poważnych konsekwencjach psychofizycznych dla pacjentów, której częstość występowania na obszarze Polski wzrasta od dekad. Wczesne wykrywanie zmian oraz odpowiednia diagnostyka mogą ograniczyć zasięg leczenia chirurgicznego, co wpływa na znacznie lepszą jakość życia pacjentów po wyleczeniu. Do metod wspomagających klinicystów należą techniki wizualizacyjne, wśród których najczęściej opisywaną w literaturze jest technika autofluorescencji. W pracy zaprezentowano wykorzystanie systemu Identafi we wczesnej diagnostyce raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej u pacjentki, która zgłosiła się do przychodni stomatologicznej w celu oceny możliwości leczenia implantoprotetycznego.

Summary

Oral squamous cell carcinoma has very severe psychophysical implications and its incidence in Poland has been on the rise for decades. Early detection and appropriate diagnostics can lead to reduced extend of surgical therapy, which considerably improves the quality of life of cured patients. Many methods are available that support clinicians in this aim, among which autofluorescence technique appears to be the most frequently reported one. This paper presents the use of Identafi system in early diagnosis of oral squamous cell carcinoma in a female patient, who presented to the dental office for assessment in terms of implant-supported rehabilitation.

Wstęp

Rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*- SCC) jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek warstwy kolczystej nabłonka. Stanowi on nawet 90% złośliwych zmian dotyczących błony śluzowej jamy ustnej. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (ang. oral squamous cell carcinoma, OSCC) występuje dwa razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, zwłaszcza po 50 r.ż.¹, jednak w przypadku zlokalizowania zmiany na dziąsła (ang. gingival squamous cell carcinoma, GSCC) w równym stopniu może dotyczyć zarówno mężczyzn jak i kobiet, nawet przy braku czynników predysponujących do SCC.²⁻⁴

Na podstawie obserwacji wyróżniono zaburzenia w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, które wykazują zwiększoną tendencję do złośliwienia. Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez WHO w 1978 r. takie sytuacje kliniczne dzieli się na zmiany (ang. precancerous lesions) oraz stany przedrakowe (ang. precancerous conditions). Do stanów przedrakowych, definiowanych jako „morfologicznie zmieniona tkanka w obrębie której istnieje wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia raka jamy ustnej niż w tkance niezmienionej”, zaliczono m. in. leukoplakię, erytroplakię oraz zmiany związane z bezdymnym stosowaniem tytoniu. Stany przedrakowe określono jako „stany ogólne związane ze znacznie zwiększonym ryzykiem raka” i zaliczono do nich włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej, rogowacenie starcze, liszaj płaski oraz toczeń rumieniowaty krążkowy.

Najnowsze badania wykazują, iż molekularne i genetyczne zmiany prowadzące do nowotworzenia nie są ograniczone zasięgiem do klinicznie widocznej zmiany przednowotworowej, ponieważ mogą być obecne w obrębie zdrowej błony śluzowej. Eksperti Światowej Organizacji Zdrowia zalecają używanie szerszego terminu potencjalnie złośliwych zaburzeń

jamy ustnej (ang. oral potentially malignant disorders, OPMD). Obejmuje on leukoplakię, erytroplakię, zmiany na podniebieniu w przebiegu „reverse smoking” (palenie papierosów z tłącym się końcem w ustach), podśluzówkowe włóknienie jamy ustnej, odsłoneczne zapalenie warg, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty krążkowy i choroby dziedziczne (m.in. wrodzone dyskeratozy oraz pęcherzowe oddzielanie się naskórka).⁵

Wykrycie ognisk dysplazji lub nowotworzenia we wczesnym stadium możliwe jest poprzez dokładne badanie przedmiotowe pacjenta, w którym jako badanie dodatkowe można zastosować systemy wizualizacyjne. W niniejszej pracy zaprezentowano wykorzystanie systemu Identafi emitującego światło niebieskie o długości fali 405 nm wzbudzające fluorescencję tkankową, której utrata wskazuje obszary błony śluzowej o zwiększonym prawdopodobieństwie występowania dysplazji, co jest niedostrzegalne dla nieuzbrojonego oka.⁶ W przeciwieństwie do tradycyjnego badania światłem białym, gdzie światło oświetlające i odbite pochodzą z tego samego źródła, systemy autofluorescencyjne wykorzystują zjawisko emisji przez tkanki własnego światła (fluorescencji tkankowej) o innej długości fali niż światło padające na te tkanki i pochłonięte przez nie. Stopień absorpcji i odbicia światła padającego oraz emisji fluorescencji zależy od właściwości biochemicznych tkanki. Fluorofory, czyli występujące w zdrowej błonie śluzowej substancje odpowiadające za emisję światła fluorescencyjnego, to przede wszystkim kolagen, elastyna, NADH, FAD. W przypadku zmian z dysplazją lub ognisk nowotworzenia, związane z tymi stanami zmiany biochemiczne i metaboliczne w tkankach prowadzą do spadku zawartości fluoroforów, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia fluorescencji. Stąd zdrowa błona śluzowa jest w tym badaniu widoczna jako jednolicie wysycony obszar, zaś zmiany z dysplazją lub nowotworzeniem są ciemnymi polami

niewykazującymi fluorescencji. Obraz podobny do zmian dysplastycznych można zaobserwować także w przypadku zmian o charakterze zapalnym, w których dochodzi do lokalnego przekrwienia. Występująca w zwiększonej ilości w tkankach hemoglobina absorbuje światło, co badacz może zinterpretować jako fałszywie dodatni wynik badania.⁷

W pracy przedstawiono przypadek 79-letniej pacjentki, która zgłosiła się z niegojącym owrzodzeniem powstałym pod płytą protezy osiadającej częściowej dolnej po stronie prawej.

Opis

79-letnia pacjentka użytkująca protezy ruchome zgłosiła się na konsultację w celu oceny możliwości przeprowadzenia leczenia implantoprotetycznego. Z wywiadu wynika, że pacjentka była leczona w przeszłości z powodu nowotworu złośliwego narządów rodnych. W badaniu wewnątrzustnym zaobserwowano owalne nieregularne owrzodzenie w okolicy brakujących zębów 44-48 (ryc. 1).

W związku z długoletnim użytkowaniem protezy częściowej osiadającej (pacjentka nie była w stanie określić, jak długo uzupełnienie protetyczne jest użytkowane) postawiono hipotezę o urazowej etiologii konsultowanej zmiany (ryc. 2).

Na następnej wizycie z powodu braku poprawy w wyniku leczenia miejscowego podjęto decyzję o rozszerzeniu diagnostyki o badanie fluorescencji systemem Identafi. W badaniu ujawniono niehomogenne wysycenie tkanek z wyraźnie widocznymi obszarami utraty fluorescencji w obrębie zmiany (ryc. 3).

Z obszaru utraty fluorescencji (wskazanego strzałką) pobrano fragment tkankowy do badania histopatologicznego. W rozpoznaniu histopatologicznym w nadesłanym wycinku zaobserwowano utkanie raka kolczystokomórkowego, głównie nierogowaciejącego (G2).



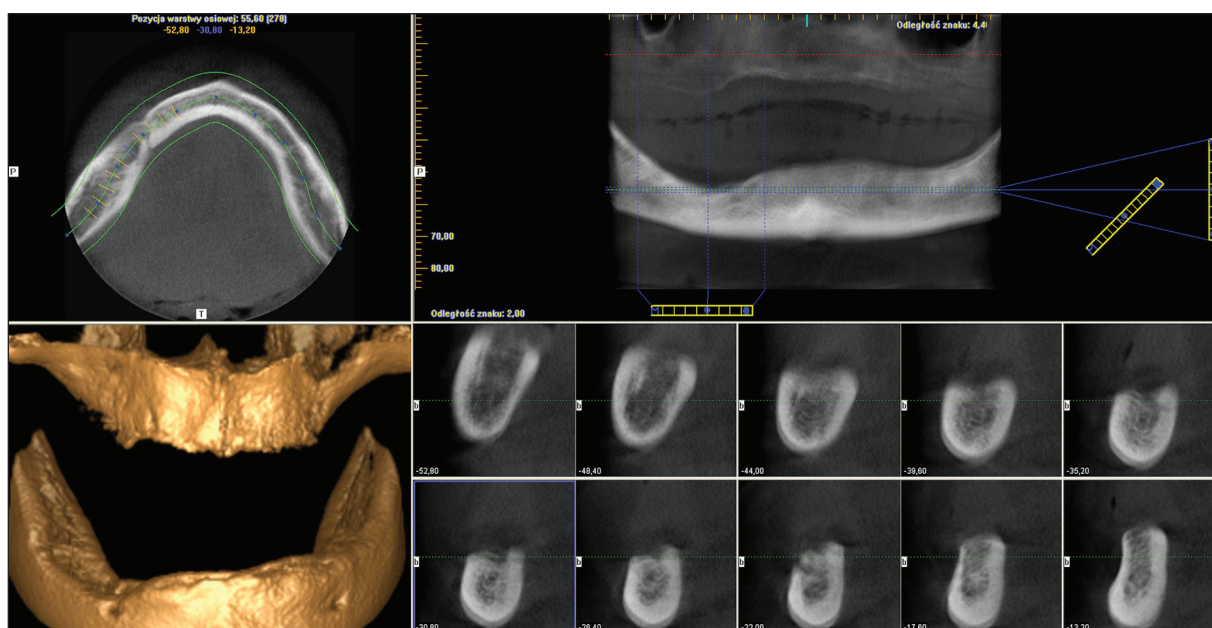
Ryc. 1. Nieregularne owrzodzenie w okolicy brakujących zębów 44-48.



Ryc. 2. Pobrzeże protezy dolnej bezpośrednio kontaktujące z owrzodzeniem.



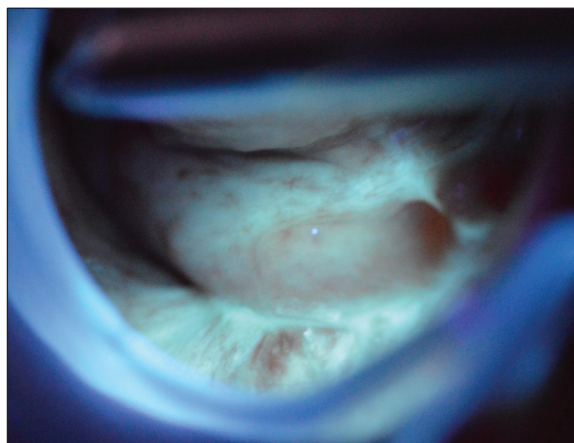
Ryc. 3. Obraz fluorescencji tkankowej w obrębie zmiany. Czerwona strzałka wskazuje obszar utraty fluorescencji, z którego pobrano wycinek do badania histopatologicznego.



Ryc. 4. Stan podłoża kostnego po resekcji żuchwy.



Ryc. 5. Stan tkanek miękkich po resekcji żuchwy.



Ryc. 6. Obraz fluorescencji tkankowej po zabiegu resekcji. Linia zwiększonego wysycenia odpowiada bliźnie tkankowej.

Na dalsze leczenie pacjentka została skierowana do Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi w Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowkiej-Curie w Warszawie. Zmianę usunięto w całości wraz z marginesem zdrowych tkanek i brzeżną resekcją żuchwy oraz wykonano selektywne wycięcie układu chłonnego szyi (SND) z przedziałów I-III po stronie prawej. Na podstawie badania histopatologicznego zmiany postawiono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego błony śluzowej policzka prawego,

G2, T2N0Mx, bez zajęcia węzłów chłonnych. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, pacjentka została wypisana ze szpitala w stanie ogólnym i miejscowym dobrym. Stan podłoża kostnego po resekcji uwiadcniają przekroje z badania CBCT (ryc. 4). Następnie pacjentka została poddana radioterapii uzupełniającej. W okresie 1,5-rocnej obserwacji po zabiegu nie stwierdzono nawrotu choroby, stan błony śluzowej po leczeniu uwiadczniono na zdjęciach (ryc. 5, 6).

Dyskusja

Wykrycie zmiany nowotworowej we wczesnym stadium decyduje o mniejszej inwazyjności leczenia, zwiększa szanse na wyleczenie oraz wiąże się z wyższą jakością życia pacjenta po leczeniu chirurgicznym. Prowadzenie profilaktyki onkologicznej, zarówno w zakresie edukacji prozdrowotnej jak i dokładnego badania błony śluzowej jamy ustnej celem wykrycia potencjalnie złośliwych zaburzeń jamy ustnej wydaje się kluczowe dla ogólnego dobrostanu chorego choć, tak jak w opisywanym przypadku, może tymczasowo uniemożliwić spełnienie oczekiwań pacjenta odnośnie do rehabilitacji protetycznej układu stomatognatycznego. Podstawowa wiedza na temat nowotworów oraz potencjalnie złośliwych zaburzeń jamy ustnej powinna być wykorzystywana nie tylko w wysoko wyspecjalizowanych placówkach leczniczych, ale również w codziennej praktyce każdego lekarza stomatologa.

Wczesne wykrycie zmiany pozwoliło na ograniczenie zakresu przeprowadzonej u pacjentki resekcji tkanek i poprawiło rokowanie. Wnioski z pracy przeglądowej grupy Cochrane wskazują, że wykrycie choroby podczas badania screeningowego obniża śmiertelność nawet o 24% u osób z grupy wysokiego ryzyka raka jamy ustnej w porównaniu z grupą kontrolną nie poddawaną screeningowi.⁸ W przypadku pacjentki opisanej w tej pracy czynnikiem predysponującym do wystąpienia zmiany nowotworowej był wiek, zanik podłoża protetycznego oraz niedostosowana proteza, która przewlekłe drażniła błonę śluzową żuchwy. Ponadto nie można wykluczyć u pacjentki predyspozycji genetycznych, ponieważ była w przeszłości leczona z powodu nowotworu złośliwego narządów rodnych.

Wśród innych czynników sprzyjających karcynogenezie wymieniane są przede wszystkim nikotynizm i spożycie alkoholu, przy czym obecność obu tych czynników wykazuje efekt

synergistyczny. Predysponować do nowotworzenia mogą także: zła higiena, niedobory związane z dietą (głównie żelaza i witamin z grupy B, ale także antyoksydantów), czynniki fizyczne oraz infekcja wirusowa, szczególnie wirusem HPV.^{4,9-11}

Złotym standardem w diagnostyce nowotworów jamy ustnej pozostaje badanie histopatologiczne wycinka pobranego ze zmiany, na podstawie którego stawiane jest rozpoznanie.¹² Badanie cytologiczne biopsji szczoteczkowej umożliwia wykrycie komórek dysplastycznych, jednak niska swoistość tej metody uniemożliwia wykluczenie nowotworu w przypadku niewykrycia nieprawidłowych komórek w próbie. Jest to jednak badanie bardziej akceptowalne przez pacjenta niż biopsja wycinkowa ze względu na mniejszą inwazyjność.^{13,14}

Istnieją też metody dodatkowe wspomagające wykrywanie zmian nowotworowych zlokalizowanych na błonie śluzowej jamy ustnej, zwłaszcza gdy brak jest charakterystycznych objawów pozwalających na dostrzeżenie zmiany w tradycyjnym badaniu klinicznym. W badaniu wewnątrzustnym można posłużyć się systemami wizualizacyjnymi opartymi na zastosowaniu barwnika (np. błękit toluidyny), chemiluminescencji (Vizilite, Microlux) i fluorescencji (Velscope, Identafi).^{13,14}

Czułość metody autofluorescencji według doniesień literaturowych mieści się w zakresie od 30% do 100%, zaś jej swoistość od 15,3% do 100%. Stosowanie metod wizualizacyjnych opartych na autofluorescencji zwiększa czułość konwencjonalnego badania w świetle białym i jest uważane za użyteczne w wykrywaniu OPMD,^{6,7} jednakże za złoty standard w dalszym ciągu uznawane jest badanie histopatologiczne wycinka tkankowego ze względu na większą swoistość.¹⁵ Zaletami systemów wizualizacyjnych są minimalna inwazyjność i natychmiastowy wynik badania. Pozwala to na wykorzystanie tego narzędzia również w celach screeningowych populacji w kierunku

raka jamy ustnej. Autofluorescencja może być także wykorzystywana w celu określenia zasięgu zmiany oraz wyboru miejsca do pobrania wycinka do badania histopatologicznego.

Mimo długoletnich badań dotyczących raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, jego etiopatogenezy, skutecznych metod diagnostyki i leczenia, wciąż najskuteczniejsza pozostaje wczesna i prawidłowa diagnostyka, umożliwiająca wdrożenie terapii we wczesnym stadium raka.¹⁶ Szerokie programy przesiewowe dotyczące OSCC nie znajdują uzasadnienia ze względu na niską prevalencję tego schorzenia w populacji, stwarzając tym samym konieczność rutynowej kontroli stanu zdrowia błony śluzowej przez lekarza dentystę.¹⁷

Piśmiennictwo

1. Cabral L, de Carvalho L, Salgado J, Brandão A, Almeida J: Gingival Squamous Cell Carcinoma: a Case Report. *J Oral Maxillofac Res* 2010; 1(3): e6:1-6.
2. Wallace ML, Neville BW: Squamous cell carcinoma of the gingiva with an atypical appearance. *J Periodontol* 1996; 67(11): 1245-1248.
3. Barasch A, Gofa A, Krutchkoff DJ, Eisenberg E: Squamous cell carcinoma of the gingiva. A case series analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80(2): 183-187.
4. Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, Eisenberg E: Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. *Cancer* 1994; 73(3): 509-513.
5. 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.
6. Kamran HA, Shankargouda P. Efficacy of autofluorescence imaging as an adjunctive technique for examination and detection of oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Contemp Dent Pract* 2015; 16(9): 744-749.
7. Rashid A, Warnakulasuriya S: The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2015; 44(5): 307-328.
8. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM: Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (11): CD004150.
9. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK: Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. Elsevier 2016.
10. Ajila V, Shetty H, Babu S, Shetty V, Hegde S: Human Papilloma Virus Associated Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Sex Transm Dis* 2015; 2015: 791024.
11. El-Mofty SK: Histopathologic risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: An update with special reference to HPV-related carcinomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19(4): e377-e385.
12. Kryst L: Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej. Komitet Badań Naukowych 1994.
13. Shirani S, Kargahi N, Razavi SM, Homayoni S: Epithelial Dysplasia in Oral Cavity. *Iran J Med Sci* 2014; 39(5): 406-417.
14. Trąbska-Świstelnicka M, Samulak-Zielińska R, Lipski M: Biopsja w diagnostyce chorób jamy ustnej – na podstawie piśmiennictwa. *Czas Stomatol* 2009; 62(12): 952-961.
15. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JLY, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C: Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, (5): CD010276.

16. *Wikner J, Gröbe A, Pantel K, Riethdorf S:* Squamous cell carcinoma of the oral cavity and circulating tumour cells. *World J Clin Oncol* 2014; 5(2): 114-124.
17. *Epstein JB:* Screening for Oral Potentially Malignant Epithelial Lesions and Squamous

Cell Carcinoma: A Discussion of Benefit and Risk. *J Can Dent Assoc* 2014; 80: e47.

Zaakceptowano do druku: 28.09.2017 r.

Adres autorów: 02-006 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59.

© Zarząd Główny PTS 2017.