

Diagnostyka raka płaskonabłonkowego jamy ustnej w praktyce klinicznej

Diagnostics of oral squamous cell carcinoma in clinical practice

Paulina Adamska¹, Iga Dubiec², Łukasz Adamski³

¹ Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
Division of Oral Surgery, Medical University of Gdańsk
p.o. Kierownik dr n. med. Adam Zedler

² Studenckie Koło Naukowe Chirurgii Stomatologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
Student Scientific Circle Oral Surgery, Medical University of Gdańsk

³ Indywidualna praktyka medyczna Łukasz Adamski, Gdańsk
Individual Medical Practice Łukasz Adamski, Gdańsk

HASŁA INDEKSOWE:

leczenie, diagnoza, rak, rak jamy ustnej, zdrowie jamy ustnej

KEY WORDS:

treatment, diagnosis, cancer, oral cancer, oral health

Streszczenie

Nowotwory jamy ustnej i gardła są szóstymi najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi na świecie. Wyróżnia się wiele rodzajów zmian złośliwych w zależności od tkanki, z której się wywodzą, jednak najczęściej spotykanym typem jest rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (ang. oral squamous cell carcinoma, OSCC). Pierwsze symptomy są niespecyficzne, ponieważ zmiany są niebolesne. Ponad połowa przypadków raka jamy ustnej jest diagnozowana w zaawansowanym stadium (stadium III i IV), gdy pojawiają się wyraźne objawy, takie jak ból, krwawienie, guz w jamie ustnej lub na szyi. W tym momencie rokowanie pacjenta drastycznie się pogarsza. Jest to problem o skali globalnej, dlatego wprowadzane są nowe metody diagnostyczne. Standardem pozostają biopsja i badanie histopatologiczne, które zapewniają najwyższą precyzję. Kluczową rolę w wyborze odpowiedniej metody odgrywają doświadczenie oraz odpowiednie przeszkolenie specjalistów w zakresie wczesnego wykrywania zmian nowotworowych.

Summary

Cancers of the oral cavity and the pharyngeal region rank as the sixth most common malignant neoplasms worldwide. Various types of malignant lesions can develop in the oral cavity depending on the tissue of origin. However, the most prevalent is oral squamous cell carcinoma (OSCC). Its early symptoms are often nonspecific, as the lesions are typically painless. More than half of oral cancer cases are diagnosed at an advanced stage (stages III and IV), when pronounced symptoms such as pain, bleeding or the presence of a tumour in the oral cavity or the neck become apparent. Prognosis deteriorates significantly at this stage. This global issue underscores the need for innovative methods to enable the early and accurate detection of oral cancer lesions. One promising approach would involve identifying specific biomarkers associated with oral cancer. Oral microbiome is now particularly investigated since it may play a significant role in disease progression. Although these emerging techniques demonstrate great potential, further

studies are needed to confirm their effectiveness and reliability. Currently, biopsy and histopathological examination, which provide the highest degree of precision, remain the gold standard for diagnosis. The choice of diagnostic method largely depends on the expertise and training of medical specialists.

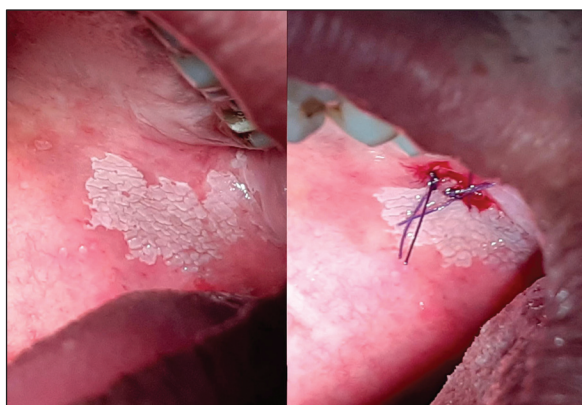
Wprowadzenie

Rokrocznie notuje się wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe. Najczęstszym w jamie ustnej jest rak płaskonabłonkowy (ang. oral squamous cell carcinoma, OSCC). Stanowi 95% tych zmian, zajmując w pierwszej kolejności język i dno jamy ustnej, dziąsło górne i dolne, błonę śluzową policzka oraz podniebienie. Do pozostałych 5% zalicza się nowotwory wywodzące się z małych gruczołów ślinowych, chłoniaki, mięsaki oraz czerniak złośliwy.^{1,2} W przypadku raka płaskonabłonkowego rocznie obserwuje się około 300 tysięcy nowych zachorowań na świecie, natomiast w Polsce jest to około 2 tysiące. Zdecydowanie częściej zmiany występują u mężczyzn po sześćdziesiątym roku życia.³⁻⁶

Rak płaskonabłonkowy może powstawać *de novo* lub na podłożu zmian potencjalnie złośliwych (ang. potentially malignant disorders,

PMD). Do najczęstszych zmian potencjalnie złośliwych zalicza się leukoplakię (rogowacenie białe; ryc. 1), liszaja płaskiego Wilsona (*lichen planus*, ryc. 2), brodawczaka rogowaciejącego (ryc. 3), owrzodzenia i erytroplakię (rogowacenie czerwone). Najwyższe ryzyko transformacji złośliwej notuje się w przypadku erytroplakii, a następnie leukoplakii i owrzodzeń.

Do dwóch głównych czynników wpływających na powstanie raka płaskonabłonkowego jamy ustnej należą palenie tytoniu oraz nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu. Wśród innych przyczyn wymienia się zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (ang. Human Papilloma Virus, HPV) i Epsteina-Barr (ang. Epstein-Barr Virus, EBV) oraz infekcji grzybami z rodzaju *Candida*.⁷⁻¹¹ Zakłada się, że rak płaskonabłonkowy jamy ustnej na podłożu infekcji HPV występuje głównie w młodszych



Ryc. 1. Zdjęcie wewnątrzustne – leukoplakia w obrębie podniebienia twardego i miękkiego po stronie lewej (rycina prawa – stan po pobraniu wycinka do badania histopatologicznego).



Ryc. 2. Zdjęcie wewnątrzustne – liszaj płaski Wilsona na błonie śluzowej policzka prawego.



Ryc. 3. Zdjęcie wewnątrzustne – brodawczak rogowaciejący podniebienia twardego po stronie prawej.



Ryc. 4. Zdjęcie wewnątrzustne – owrzodzenie w obrębie dziąsła dolnego.

grupach wiekowych. Najczęściej lokalizuje się w obrębie dziąsła dolnego (a nie jak w przypadku tytoniozależnego raka płaskonabłkowego w obrębie języka i dna jamy ustnej). HPV-zależny rak jamy ustnej rokuje lepiej niż tytoniozależny. Do czynników etiologicznych zalicza się także narażenie na przewlekłe urazy, np. ostre brzegi zębów czy uzupełnień protetycznych, wpływ czynników w miejscu pracy, takich jak azbest czy formaldehyd, zła higiena jamy ustnej oraz niebilansowana dieta.^{9,12}

Do najczęstszych objawów należą: niebolesne owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (ryc. 4), zaczerwienienie lub zgrubienie błony śluzowej, zęby mogą ulec rozchwianiu lub przemieszczeniu, ponadto pacjenci zgłaszają mrowienie i drętwienie wargi dolnej – objaw

Vicenta, nieprzyjemny zapach z jamy ustnej (halitoza) oraz brak przylegania uzupełnień protetycznych. W zaawansowanych stadiach u pacjentów obserwowany jest guz znacznych rozmiarów (ryc. 5, 6 i 7), może wystąpić unieruchomienie i przykurcz mięśni policzka, dna jamy ustnej czy mięśni żucia, asymetria twarzy, szczękoscisk, zaburzenia widzenia, objawy neurologiczne (np. porażenie nerwu twarzowego), niedrożność przewodów nosowych lub wypływ podbarwionej krwią treści, a mowa może być niewyraźna. Pacjent ma trudności z oddychaniem i przyjmowaniem pokarmów, co prowadzi do wycieńczenia, gwałtownego chudnięcia i kacheksji.^{9,13,14} Ze względu na dobre unaczynienie limfatyczne, zmiany w obrębie jamy ustnej dają szybko przerzuty do



Ryc. 5. Zdjęcie wewnątrzustne – guz policzka lewego.



Ryc. 6. Zdjęcie wewnątrzustne – guz języka po stronie prawej.



Ryc. 7. Zdjęcie wewnątrzustne – guz dziąsła dolnego po stronie prawej.

okolicznych węzłów chłonnych, zajmując węzły podbródkowe, podżuchwowe (poziom I) i szyjne górne wzdłuż 1/3 górnej części żyły szyjnej wewnętrznej (poziom II). Węzły chłonne z przerzutami nowotworowymi są twarde, spoiste, nieprzesuwalne względem podłoża.³⁻⁶

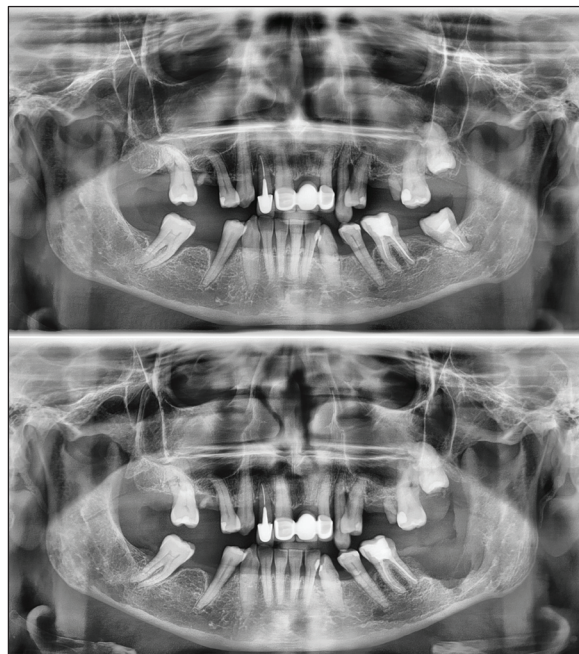
Jama ustna jest łatwo osiągalna w badaniu klinicznym. Niestety pacjenci późno zgłaszają się do leczenia, gdy zmiany są już zaawansowane. Podstawowa diagnostyka obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe. W początkowym stadium zmiana jest pojedyncza i nie poddaje się leczeniu, pomimo wdrożenia terapii (usuwanie czynników urazowych oraz wdrożenie leków przeciwzapalnych). W przypadku utrzymania się zmiany czy owrzodzenia dłużej niż 14 dni, zmiana wymaga weryfikacji histopatologicznej. W przypadku dużych zmian pobierany jest wycinek, w małych, zmianę można pobrać w całości z marginesem tkanek makroskopowo niezmiennych. Wycinek musi być reprezentatywny, co oznacza, że powinien zawierać zmianę budzącą niepokój onkologiczny oraz zdrową błonę śluzową. Wielkość wycinka powinna wynosić około 1 cm w wymiarze poziomym i pionowym. Obecność zdrowej błony śluzowej umożliwia ocenę frontu naciekania zmiany.¹⁵

Do metod dodatkowych zalicza się Vizilite Plus z Tblue czy VELscope Vx. Vizilite Plus

z Tblue jest to specjalny system stosowany do identyfikacji oraz oznaczania patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej za pomocą światła chemiluminescencyjnego. Światło ulega absorpcji przez zdrową tkankę i odbiciu przez tkankę patologiczną, zwiększając widoczność, rozległość i czytelność zmiany (tkanka patologiczna przybiera kolor biały),¹⁶ co zmusza lekarza do pogłębienia diagnostyki.

VELscope® Vx to urządzenie, które wykorzystuje zjawisko fluorescencji naturalnych tkanek w celu identyfikacji nieprawidłowości w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Zdrowe tkanki o prawidłowej strukturze i funkcji widoczne są przez wizjer w intensywnym zielonym kolorze. Z kolei tkanki zmienione patologicznie charakteryzują się występowaniem tzw. „utrąty fluorescencji” (ang. fluorescence visualization loss, FVL), która objawia się w postaci ciemnych plam o różnym stopniu intensywności.¹⁷⁻¹⁹

W przypadku potwierdzenia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej w badaniu histopatologicznym, wykonuje się diagnostykę



Ryc. 8. Badanie ortopantomograficzne – badania wykonane w przeciagu 1 roku – widoczna liza żuchwy w okolicy po usunięciu zęba 38.

obrazową celem oceny stopnia zaawansowania zmian. Standardem postępowania są tomografia komputerowa (ang. computed tomography, CT) lub rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging, MRI), które obejmują twarzoczaszkę i szyję. Zaawansowane zmiany (m.

in. liza części zębodołowej żuchwy może być obserwowana w badaniu ortopantomograficznym (ryc. 8). Ponadto wykonywane jest standardowo RTG klatki piersiowej (w niektórych ośrodkach jest to niskodawkowa CT – ang. low-dose computed tomography, LDCT) oraz

T a b e l a 1. Stopień zaawansowania wg ósmej edycji klasyfikacji TNM (WHO 2017)

Tumour – wielkość pierwotnej zmiany	
Tx	Brak możliwości oceny zmiany pierwotnej
T0	Brak możliwości znalezienia zmiany pierwotnej
Tis	Zmiana przedinwazyjna
T1	Zmiana o wielkości do 2 cm i głębokości naciekania do 5 mm
T2a	Zmiana o wielkości do 2 cm i głębokości naciekania minimum 5 mm, ale do 10 mm
T2b	Zmiana o wielkości minimum 2 cm, ale mniejsza niż 4 cm i głębokości naciekania nie większej niż 10 mm
T3	Zmiana o wielkości ponad 4 cm lub głębokości naciekania ponad 10 mm
T4a	Zmiana nacieka blaszkę zbitą żuchwy, zatokę szczękową lub skórę twarzy
T4b	Zmiana nacieka przestrzeń mięśnia żwacza, wyrostek skrzydłowy, podstawę czaszki lub zamyka wewnętrzną tętnicę szyjną
N – obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	
Nx	Brak możliwości oceny przerzutów lokoregionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do lokoregionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecność jednego przerzutu w węźle chłonnym po stronie zmiany do 3 cm i bez nacieku pozawęzłowego
N2a	Obecność jednego przerzutu w węźle chłonnym po stronie zmiany o wymiarze minimum 3 cm, ale do 6 cm i bez nacieku pozawęzłowego
N2b	Obecność przerzutów w licznych węzłach chłonnych lokoregionalnych po stronie zmiany, o wymiarze do 6 cm i bez nacieku pozawęzłowego
N2c	Obecność przerzutów obustronnie lub po stronie przeciwnej do zmiany do 6 cm i bez nacieku pozawęzłowego
N3a	Obecność przerzutu o wymiarze minimum 6 cm i bez nacieku pozawęzłowego
N3b	Obecność pojedynczego lub do licznych węzłów lokoregionalnych przerzutów z naciekiem pozawęzłowym
M – odległe przerzuty	
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Stwierdza się odległe przerzuty

badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej celem diagnostyki przerzutów odległych. W przypadku podejrzenia rozsiania zmian, obecności przerzutów do kości czy wznowy miejscowej wykonywane są scyntygrafia kości, tomografia emisyjna pojedynczych fotonów oraz pozytonowa tomografia emisyjna w zależności od wskazań.¹⁵

Na podstawie diagnostyki obrazowej ustala się zaawansowanie anatomiczne nowotworu, czyli tzw. staging. Obecnie obowiązuje ósma edycja klasyfikacji TNM (T – tumour – wielkość guza pierwotnego, N – nodules – przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych, M – metastasis – przerzuty odległe narządowe), która została opracowana przez Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC).²⁰ W przypadku cechy T dla raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, jest oceniany rozmiar guza pierwotnego w największym wymiarze (ang. tumour thickness, TT), głębokość naciekania (ang. deep of invasion, DI) oraz ewentualne zajęcie przez nowotwór blaszki zbitę żuchwy, zatoki szczękowej, skóry twarzy, przestrzeni mięśni żwacza, wzrostka skrzydłowego, podstawy czaszki czy tętnicy szyjnej wewnętrznej. Obecność przerzutów do lokoregionalnych węzłów chłonnych ocenia cecha N – ewentualne występowanie przerzutu, czy jest to przerzut pojedynczy czy mnogi oraz czy notuje się nacieki pozawęzłowe (niekorzystne kryterium rokownicze). Cecha M ocenia obecność przerzutów odległych (tab. 1).^{21,22}

Ponadto ocenia się stopień złośliwości histopatologicznej, czyli grading (tab. 2). Patomorfolog podczas badania preparatów histopatologicznych analizuje cechy budowy nowotworu, które umożliwiają wyznaczenie właściwości zmiany, np. są wskaźnikami tempa wzrostu czy nacieku. Nowotwory wysokozróżnicowane (przypominające wyglądem w badaniu histopatologicznym jak najbardziej zdrową błonę śluzową) mają niską złośliwość i wzrost w porównaniu do niezróżnicowanych.^{23,24}

Leczenie

Na podstawie stopnia zaawansowania oraz złośliwości zmiany jest planowane leczenie. Ze względu na lokalizację, trudności w zachowaniu estetyki twarzy i ewentualne koszty społeczne, leczenie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej jest trudne. W przypadkach operacyjnych – usunięcie nowotworu z marginesem tkanek zdrowych oraz brak nacieku ważnych struktur anatomicznych, leczeniem z wyboru jest chirurgiczne wycięcie guza i jednoczasowa rekonstrukcja ubytku. Gdy obecne są przerzuty do lokoregionalnych węzłów chłonnych lub margines wycięcia jest wąski, dodatkowo ordynuje się radioterapię. W przypadkach nieoperacyjnych radioterapia i chemioterapia są formami leczenia paliatywnego. Efekty takiej terapii nie są zadowalające, a 5-letnie przeżycie jest niskie i często związane ze znacznym pogorszeniem jakości życia (ang. quality of life).^{25,26} Ze względu na niepewne rokowanie oraz wysoką umieralność,

T a b e l a 2. Stopnie złośliwości histopatologicznej wg WHO

Gx	Nie można ocenić stopnia zróżnicowania	
G1	Zmiana wysokozróżnicowana	Niski stopień złośliwości
G2	Zmiana średnierzóżnicowana	Pośredni stopień złośliwości
G3	Zmiana niskozróżnicowana	Wysoki stopień złośliwości
G4	Zmiana niezróżnicowana	Wysoki stopień złośliwości

zaczęto szukać innowacyjnych molekularnych metod leczenia, które mogą wpłynąć na skrócenie całkowitego czasu przeżycia pacjentów. Do najczęściej badanych markerów zalicza się białka: EGFR (ang. epidermal growth factor receptor – receptor naskórkowego czynnika wzrostu), VEGF (ang. vascular endothelial growth factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńniowego), mTOR (ang. mammalian target of rapamycin kinase, kinaza ssaczy cel rapamycyny), czy p53.²⁷⁻³¹

Podsumowanie

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w tej lokalizacji. Wczesne wykrycie zmian potencjalnie złośliwych w jamie ustnej może znacząco poprawić wskaźnik przeżywalności, jednocześnie obniżając wskaźnik zachorowalności i poprawiając jakość życia pacjentów. Kluczowe jest działanie profilaktyczne i równocześnie rozwijanie nowych, bardziej efektywnych metod diagnostycznych, które pozwolą na szybsze rozpoznanie choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Połączenie działań profilaktycznych z nowoczesnymi rozwiązaniami diagnostycznymi może znacząco wpłynąć na zmniejszenie umieralności oraz poprawę wyników leczenia, a tym samym komfortu życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. *Sasahira T, Kirita T, Kuniyasu H*: Update of molecular pathobiology in oral cancer: a review. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(3): 431-436.
2. *Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A*: Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 6193-6200.
3. *Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA*: Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol 2000* 2011; 57(1): 19-37.
4. *Monteiro LS, Delgado ML, Ricardo S, Garcez F, do Amaral B, Warnakulasuriya S, Lopes C*: Phosphorylated mammalian target of rapamycin is associated with an adverse outcome in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115(5): 638-645.
5. *Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA* (eds): SEER Cancer Statistics Review 1975-2015, accessed 23.11.2018; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/
6. *Soulieres D, Faivre S, Mesia R, Remenár É, Li SH, Karpenko A, Dechaphunkul A, Ochsenreither S, et al.*: Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 323-335.
7. *Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, Loyha K, Phusingha P, Promthet S, Kongyingoes B, Pientong C*: Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study. *J Oral Pathol Med* 2015; 44(4): 252-257.
8. *Chen F, Cao Y, Huang J, Yan L, Lin L, Liu F, Liu F, Wu J, Qiu Y, Cai L, He BL*: A novel prognostic index for oral squamous cell carcinoma patients with surgically treated. *Oncotarget* 2017; 8(33): 55525-55533.
9. *Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA*: Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol 2000* 2011; 57(1): 19-37.
10. *Taberna M, Inglehart RC, Pickard RK, Fakhry C, Agrawal A, Katz ML, Gillison ML*: lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol 2000* 2011; 57(1): 19-37.

- Significant changes in sexual behavior after a diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative oral cancer. *Cancer* 2017; 123(7): 1156-1165.
11. Wan X, Li X, Yang J, Lv W, Wang Q, Chen Y, Li Y: Genetic association between PIK3CA gene and oral squamous cell carcinoma: a case control study conducted in Chongqing, China. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10): 13360-13366.
 12. Chen F, Cao Y, Huang J, Yan L, Lin L, Liu F, Liu F, Wu J, Qiu Y, Cai L, He B1: A novel prognostic index for oral squamous cell carcinoma patients with surgically treated. *Oncotarget* 2017; 8(33): 55525-55533.
 13. Monteiro LS, Delgado ML, Ricardo S, Garcez F, do Amaral B, Warnakulasuriya S, Lopes C: Phosphorylated mammalian target of rapamycin is associated with an adverse outcome in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115(5): 638-645.
 14. Neville BW, Day TA: Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(4): 195-215.
 15. Palasz P, Adamski Ł, Górska-Chrzęstek M, Starzyńska A, Studniarek M: Contemporary diagnostic imaging of oral squamous cell carcinoma – a review of literature. *Pol J Radiol* 2017; 82: 193-202.
 16. Sambandham T, Masthan KM, Kumar MS, Jha A: The application of vizilite in oral cancer. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(1): 185-186.
 17. Milner P, Grzesiak-Janias G: Wstępna ocena skuteczności urządzenia VELscope VX w wykrywaniu zmian na powierzchni błony śluzowej jamy ustnej. *Med Og Nauk Zdr* 2015; 21(1): 71-76. doi:10.5604/20834543.1142363.
 18. Rivera C: Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9): 11884-11894.
 19. Shin D, Vigneswaran N, Gillenwater A, Richards-Kortum R: Advances in Fluorescence Imaging Techniques to Detect Oral Cancer and its Precursors. *Future Oncol* 2010; 6(7): 1143-1154.
 20. National Cancer Institute Bethesda: Tumor Stage, accessed 23.11.2018; <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>
 21. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP: Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2): 122-137.
 22. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, et al.: AJCC cancer staging manual, 8th ed. London 2017
 23. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR: A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its correlation with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15(2): 168-176.
 24. Nitulescu GM, Margina D, Juzenas P, Peng Q, Olaru OT, Saloustros E, Fenga C, Spandidos DA, et al.: Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use (Review). *Int J Oncol* 2016; 48(3): 869-885.
 25. Su SC, Lin CW, Liu YF, Fan WL, Chen MK, Yu CP, Yang WE, Su CW, Chuang CY, Li WH, Chueng WH, Yang SF: Exome sequencing of oral squamous cell carcinoma reveals molecular subgroups and novel therapeutic opportunities. *Theranostics* 2017; 7(5): 1088-1099.
 26. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, Kryshchalskyj E, Chiang CP, Shin HI, Choi SY, Lee SS, Aminishakib P: Oral cancer: a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018; 23(1): e23-e29.
 27. De Felice F, Guerrero Urbano T: New drug development in head and neck squamous cell carcinoma: The PI3-K inhibitors. *Oral Oncol* 2017; 67: 119-123.

28. *Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R*: Targeted therapy in locally advanced and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (LA-R/M HNSCC). *Cancers* (Basel) 2016; 8(3): E27.
29. *Hafsi S, Pezzino FM, Candido S, Ligresti G, Spandidos DA, Soua Z, McCubrey JA, Travali S, Libra M*: Gene alterations in the PI3K/PTEN/AKT pathway as a mechanism of drug-resistance (review). *Int J Oncol* 2012; 40(3): 639-644.
30. *Jimeno A, Shirai K, Choi M, Laskin J, Kochenderfer M, Spira A, Cline-Burkhardt V, Winkquist E, Hausman D, Walker L, Cohen RB*: A randomized, phase II trial of cetuximab with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(3): 556-561.
31. *Samuels Y, Waldman T*: Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 347: 21-41.
- Zaakceptowano do druku: 8.06.2025 r.
Adres autorów: 80-001 Gdańsk, Dębowa 1A.
© Zarząd Główny PTS 2025.