

Zmiany i stany przednowotworowe raków płaskonabłonkowych jamy ustnej i górnych dróg oddechowych

Precancerous lesions and precancerous conditions of squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract

Janusz Kaczmarek

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Przemysław Majewski

Dr n. med. Janusz Kaczmarek ukończył poznańską Akademię Medyczną w 1985 r. W tym samym roku rozpoczął pracę w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej tejże Akademii. Obecnie kieruje Pracownią Immunohistochemii. Jego zainteresowania naukowe dotyczą przede wszystkim nowotworów, szczególnie zagadnień związanych z angiogenezą i zrębem. Od kilku lat zajmuje się głównie rakami płaskonabłonkowymi z obszaru głowy i szyi.

S t r e s z c z e n i e

Raki płaskonabłonkowe jamy ustnej i górnych dróg oddechowych są jednymi z najczęstszych nowotworów w Polsce. Większość z nich nie jest rozpoznawana we wczesnej fazie choroby, wynikiem czego jest utrzymująca się od wielu lat niska przeżywalność chorych. Autor omawia histologiczne aspekty przemiany nowotworowej nabłonka wielowarstwowego płaskiego (dysplazja, rak in situ, neoplazja wewnątrznabłonkowa) i ewolucję systemów ich oceny mikroskopowej. Następnie przedstawia czynniki ryzyka, zmiany i stany przednowotworowe raków płaskonabłonkowych jamy ustnej i części środkowej gardła, krtani, części dolnej gardła, jamy nosowej i zatok przynosowych oraz nosogardzieli. Przedstawia zarys podłoża zmian genetycznych leżących u podstaw kancerogenezy w rakach tego obszaru i perspektywy postępowania diagnostycznego w jej wczesnych okresach.

Słowa kluczowe: raki płaskonabłonkowe głowy i szyi, zmiany przednowotworowe, stany przednowotworowe.

A b s t r a c t

Squamous cell carcinomas (SCCs) of the upper aerodigestive tract are one of the most common tumors in Poland. They are rarely diagnosed in early stages, hence survival is poor. The author presents histological features of neoplastic transformation within squamous epithelium (dysplasia, in situ carcinoma, intraepithelial neoplasia) and the evolution of grading systems. Then, the risk factors, precancerous lesions, and precancerous conditions of oral, oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal, sinonasal, and nasopharyngeal SCCs are discussed. The genetic background of carcinogenesis in head and neck region and perspectives of early diagnosis are outlined.

Key words: head and neck cancer; precancerous lesions; precancerous conditions.

(Postępy w chirurgii głowy i szyi 2004; 2: 15–31)



Nowotwory złośliwe jamy ustnej (łącznie z wargami) i górnych dróg oddechowych (jamy nosowej, zatok przynosowych, gardła i krtani) stanowiły w Polsce w 1999 r. w sumie 7,7% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn (3. miejsce po nowotworach płuc i jelita grubego z odbytnicą) oraz ok. 1,6% u kobiet (14. miejsce, *ex aequo* z czerniakiem złośliwym skóry). Zgonny z powodu nowotworów tego obszaru stanowiły 6,1% wszystkich zgonów nowotworowych u mężczyzn (4. miejsce wg współczynników standaryzowanych umieralności, tuż przed nowotworami gruczołu krokowego) i 1,3% u kobiet. Nie są to odsetki wysokie, jednakże w ostatnich latach w tej grupie nowotworów obserwuje się dynamiczny wzrost częstości zachorowań, szczególnie u mężczyzn. Zmiany najczęściej lokalizują się w krtani, dalej kolejno w jamie ustnej i części środkowej gardła, gardle dolnym, w jamie nosowej i zatokach przynosowych, najrzadziej w nosogardzieli [1]. Nierzadko w tej grupie nowotworów obserwuje się zmiany mnogie [2]. Pod względem histologicznym zdecydowaną większością są raki płaskonabłonkowe i ich odmiany.

Pomimo postępów w diagnostyce i metodach leczenia, przeżywalność 5-letnia jest zła; w Stanach Zjednoczonych wynosi ok. 55% [3]. Co więcej, prawie nie zmieniła się w ostatnich dziesięcioleciach [4]. Wynika to przede wszystkim z niskiej wykrywalności tych nowotworów we wczesnym stadium choroby, kiedy całkowite wyleczenie jest najbardziej prawdopodobne. Wprawdzie część z omawianych raków rozwija się na podłożu zmian, które niekiedy mogłyby być rozpoznane nawet przez samego pacjenta (np. w jamie ustnej), to jednak często nie dają one objawów podmiotowych i umykają uwadze chorego. Niestety, nierzadko również i lekarza.

Zmiany te, są określane jako **zmiany przednowotworowe lub przedrakowe**. Według WHO, są to **ogniskowe** zmiany morfologiczne, niosące ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego [5]. Obydwie nazwy nie są precyzyjne, ponieważ niektóre ze zmian w istocie są już nowotworami (np. gruczolak cewkowy w jelicie grubym), a powstający nowotwór złośliwy nie musi być rakiem (np. złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, dość często rozwijający się na podłożu nerwiakowłókniaków w przebiegu choroby von Recklinghausena jest mięsakiem). Zmiany przednowotworowe mogą być stwierdzane klinicznie lub histologicznie, przy czym badanie kliniczne należy traktować wyłącznie jako ocenę wstępną, która musi być zweryfikowana przy użyciu innych metod.

Oprócz zmian przednowotworowych, istnieją jeszcze **stany przednowotworowe**; są to **choroby nienowotworowe**, zwiększające ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (np. marskość wątroby jest stanem przednowotworowym dla *carcinoma hepatocellulare*) [5]. Nierzadko powstanie nowotworu w tych chorobach jest poprze-

dzone pojawieniem się zmian przednowotworowych. Na przykład w przebiegu *colitis ulcerosa* (czyli stanu przednowotworowego) gruczolakoraki rozwijają się na podłożu dysplazji (czyli zmiany przednowotworowej).

Złowieszcze nazwy zazwyczaj nie znajdują potwierdzenia w przebiegu klinicznym; w zdecydowanej większości przypadków nie dochodzi do rozwoju klinicznie jawnego nowotworu złośliwego. Wynika to z faktu, iż przemiana nowotworowa jest najczęściej procesem długotrwałym, liczonym w latach, a jej wczesne etapy mogą być odwracalne. Tym niemniej pacjenci, u których stwierdzono zmiany lub stany przednowotworowe, powinni być szczególnie dokładnie obserwowani. Zastosowanie odpowiednich testów diagnostycznych daje możliwość wczesnego wykrycia ewentualnych nowotworów złośliwych lub tych zmian, w których prawdopodobieństwo rozwoju takiego nowotworu jest rzeczywiście duże. Tym samym zwiększa się szansę chorego na radykalne wyleczenie. Jednakże trzeba zaznaczyć, że nowotwory złośliwe nierzadko rozwijają się bez wcześniej uchwytnej zmiany morfologicznej.

Raki płaskonabłonkowe są nowotworami, dla których zmiany przednowotworowe zidentyfikowano dość dawno, przede wszystkim na podstawie badań nowotworów tego typu umiejscowionych w szyjce macicy. Przekształcenie prawidłowego nabłonka w naciekającego raka płaskonabłonkowego przebiega wieloetapowo. Podobnie jak w innych nowotworach, raki te nierzadko pojawiają się na podłożu zmian regeneracyjnych lub rozrostowych, tzn. tam, gdzie ma miejsce zwiększona proliferacja komórek. Jeżeli nabłonek wyjściowy nie jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, to pierwszym krokiem może być metaplazja płaskonabłonkowa. Jest to odwracalna forma adaptacji, polegająca na zastąpieniu dojrzałego nabłonka typowego dla danego miejsca (np. nabłonka oddechowego w oskrzelach) nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, czasem rogowaciejącym. Metaplastyczny nabłonek jest nabłonkiem prawidłowym i sam fakt jego pojawienia się nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka. Jednakże może on być siedliskiem dysplazji, a ta, chociaż nadal odwracalna, w części przypadków może przejść w raka. Z histologicznego punktu widzenia to właśnie dysplazja jest rzeczywistą zmianą przednowotworową i stanowi wspólny mianownik morfologiczny dla szerokiej gamy zaburzeń, które klinicznie są definiowane jako zmiany i stany przedrakowe.

Dysplazja polega na pojawieniu się nieprawidłowości w obrębie komórek oraz na zaburzeniach w dojrzewaniu nabłonka. Komórki są polimorficzne; mogą być zbliżone wyglądem do komórek warstwy podstawnej lub powiększone. Jądra komórkowe są hiperchromatyczne i zbyt duże w stosunku do wielkości komórek, mogą też zawierać wydätne jąderka. Liczba mitoz jest podwyższona; mitozy są obecne nie tylko w warstwie



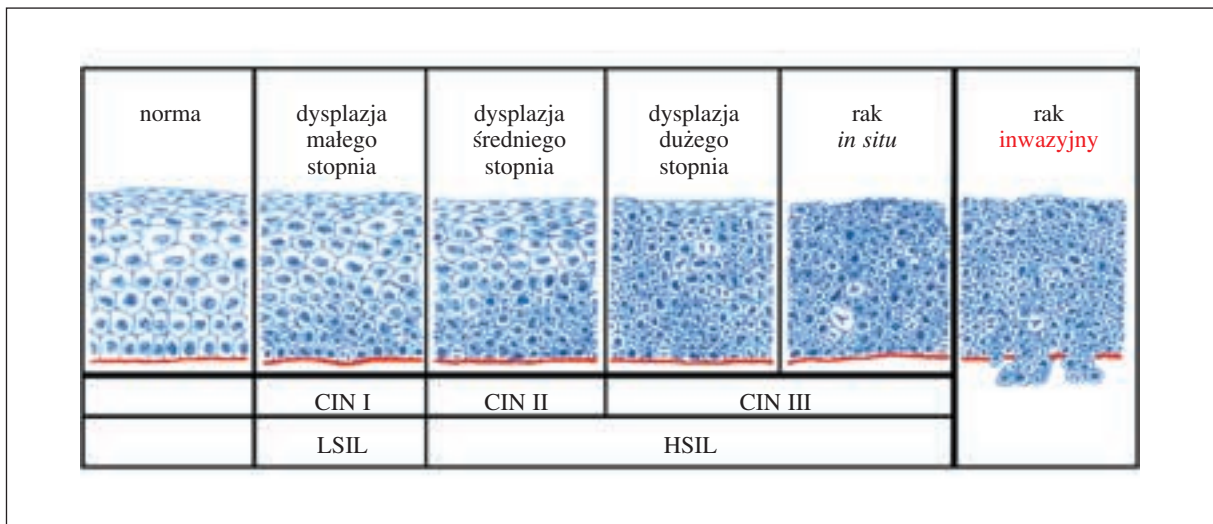
podstawnej, ale i powyżej, czasami nawet w komórkach leżących powierzchownie. Wygląd figur podziału jest zazwyczaj prawidłowy. Zaburzenia dojrzewania powodują zastąpienie uporządkowanej, warstwowej architektury nabłonka przez chaotyczny układ słotczonych, ciemno barwiących się komórek. W podścielisku przylegającym do zmienionego nabłonka często obserwuje się mniej lub bardziej nasilony odczyn zapalny. W zależności od nasilenia dysplazji nieprawidłowe komórki zajmują coraz wyższe warstwy nabłonka, począwszy od warstw przy błonie podstawnej. Mianem dysplazji małego stopnia określa się zmiany zajmujące jedynie dolną 1/3 grubości nabłonka, dysplazja średniego stopnia odpowiada zajęciu nabłonka do 2/3 jego grubości, natomiast dysplazja dużego stopnia jest rozpoznawana wtedy, gdy nieprawidłowe komórki znajdują się w warstwach powierzchniowych (powyżej 2/3 grubości nabłonka). Kolejnym etapem jest zajęcie całej grubości nabłonka – odpowiada to rozpoznaniu raka przedinwazyjnego (*in situ*). Różnice morfologiczne pomiędzy dysplazją a rakiem przedinwazyjnym są przede wszystkim ilościowe, decydujące znaczenie ma to, jak duża część grubości nabłonka jest zajęta przez zmienione komórki. Cechą mikroskopową, która pojawia się prawie wyłącznie w rakach, a tylko rzadko w dysplazji dużego stopnia, są nieprawidłowe (atypowe) figury podziału. Jeżeli komórki raka *in situ* pokonają barierę, jaką jest błona podstawna, to przekształca się on w raka inwazyjnego. Fakt, iż komórki raka *in situ* są oddzielone od podścieliska przez błonę podstawną ma kardynalne znaczenie kliniczne. Otóż w obrębie nabłonka nie ma naczyń limfatycznych i krwionośnych, tak więc raki przedinwazyjne nie mogą dawać przerzutów. Usunięcie zmiany na tym etapie rozwoju powinno więc prowadzić do całkowitego wyleczenia.

Przedstawione powyżej kryteria podziału dysplazji na różne stopnie oparte są na systemie, który był stosowany do oceny tych zmian w szyjce macicy [6]. Był to pierwowzór, który wykorzystano po niewielkich modyfikacjach do opisywania podobnych zmian w innych okolicach ciała, również z obszaru głowy i szyi. Do tej pory funkcjonuje w guzach górnych dróg oddechowych i jamy ustnej jako zalecany przez WHO [7, 8]. Ma on jednak bardzo istotne wady. Ocena zmian jest obciążona dużym subiektywizmem, często te same zmiany są klasyfikowane inaczej przez różnych patologów, nierzadko nawet przez tego samego oceniającego, jeżeli ogląda preparat po raz kolejny. Co więcej, stosując podane w nim kryteria, często trudno jest odróżnić zmiany regeneracyjne od dysplazji małego stopnia, ale – co najważniejsze – również dysplazję dużego stopnia od raka *in situ*. A przecież nazwanie jakiejś zmiany *tylko* dysplazją, a innej *już* rakiem ma istotne konsekwencje w wyborze metody leczenia. W szyjce macicy, dysplazję, nawet dużego stopnia, najczęściej leczono zachowawczo, nato-

miast raka *in situ* usuwano chirurgicznie. Przeniesienie takiego sposobu myślenia o zmianach przednowotworowych i powielanie ginekologicznej strategii terapeutycznej w odniesieniu do dysplazji i raka przedinwazyjnego powstającego w innych lokalizacjach może być bardzo niebezpieczne dla chorego. Cechy biologiczne raka płaskonabłonkowego szyjki macicy z pewnością nie są identyczne z cechami raków płaskonabłonkowych, np. krtani. W związku z tym nie można zakładać, że pojawienie się raka inwazyjnego jest zawsze poprzedzone taką samą sekwencją przemian nabłonka, jaką zaobserwowano w szyjce macicy. W górnych drogach oddechowych i jamie ustnej, na powierzchni zmian przednowotworowych, dość często obserwuje się rogowacenie, które jest wyrazem dojrzewania powierzchniowej warstwy komórek nabłonkowych. Gdyby zastosować *szyjkowy* sposób oceny, zmiany te powinny być klasyfikowane zawsze co najwyżej jako dysplazja dużego stopnia, nigdy zaś jako rak *in situ*. Tymczasem zaobserwowano, że rak inwazyjny częściej rozwija się na podłożu zmian, które ze względu na rogowacenie byłyby określane wg systemu oceny odnoszącego się do szyjki macicy mianem dysplazji dużego stopnia, niż w zmianach zajmujących całą grubość nabłonka, czyli – w kategoriach *szyjkowych* – w rakach *in situ* [9–11]. Jakiego rozpoznania powinno się użyć w takiej sytuacji? Jak leczyć pacjenta?

Problemy te, przynajmniej częściowo, rozwiązało spopularyzowanie koncepcji neoplazji wewnątrz nabłonkowej. Już w roku 1967 Richart postulował, że dysplazja i rak przedinwazyjny szyjki macicy są różnymi stadiami tej samej choroby – szyjkowej neoplazji wewnątrz nabłonkowej (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) [12]. Założenie, że jeden lub kilka klonów komórek przekształconych nowotworowo powolnie wypiera prawidłowe keratynocyty, począwszy od warstwy podstawnej, a skończywszy na warstwach powierzchniowych, znalazło potwierdzenie w później prowadzonych badaniach cytogenetycznych i molekularnych. Jeżeli dysplazja i rak przedinwazyjny są tą samą chorobą, to nie powinno budzić sprzeciwu połączenie morfologicznie kłopotliwych do rozróżnienia kategorii dysplazji dużego stopnia i raka *in situ* w jedną – CIN III. Dysplazję małego stopnia przemianowano na CIN I, natomiast średniego – na CIN II. Ten prosty zabieg znacznie ułatwił życie patologów, ale przede wszystkim wpłynął na zmianę sposobu myślenia o dysplazji. Dysplazja przestała być traktowana jako odrębna choroba i – jeżeli była nasilona – zaczęła być leczona tak samo, jak rak *in situ*. Koncepcję *neoplazji wewnątrz nabłonkowej* i sposób jej ocenia- nia wykorzystano również w klasyfikowaniu zmian poprzedzających naciekające raki płaskonabłonkowe w innych lokalizacjach, m.in. na sromie (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), w pochwie (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN), na penisie (ang. *penile intraepithelial neoplasia*, PIN), w krtani (ang. *laryngeal*





Ryc. 1. Ewolucja klasyfikacji i nazewnictwa zmian poprzedzających naciekającego raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Objasnienia skrótów w tekście

intraepithelial neoplasia, LIN) [13] i jamie ustnej (ang. *oral intraepithelial neoplasia*, OIN) [14]. W 1989 r. Crissman i Zarbo zaproponowali termin *neoplazja wewnątrzpłaskonabłonkowa* (*squamous intraepithelial neoplasia*, SIN), który miałby być stosowany dla wszystkich zmian tego typu w obrębie górnych dróg oddechowych i w jamie ustnej [10]. O ile jednak pojęcie CIN na tyle dobrze zadomowiło się w umysłach patologów i ginekologów, że wyparło klasyczny sposób oceny prekursorów raka szyjki macicy, to inne, wspomniane wyżej terminy, nie są zbyt często używane. Co więcej, od 1988 r. w cytopatologii ginekologicznej rozpoczęto stosowanie tylko 2-stopniowej klasyfikacji Bethesda [15], która dość szybko została przeniesiona na grunt histopatologii. W systemie tym zastąpiono pojęcie *szyjkowej neoplazji wewnątrz nabłonkowej* (CIN) określeniem *zmiana wewnątrz nabłonkowa* (ang. *squamous intraepithelial lesion*, SIL). SIL podzielono na SIL małego stopnia (ang. *low grade SIL*, LSIL), który odpowiada, z grubsza rzecz biorąc, CIN I, i SIL dużego stopnia (ang. *high grade SIL*, HSIL), który obejmuje CIN II i CIN III. Tę nieco zawiłą ewolucję klasyfikacji i nazewnictwa zmian ilustruje ryc. 1.

Wydaje się, że to już ostatnia modyfikacja, jaka mogła zostać wprowadzona w systemie opartym na wyłącznie mikroskopowej ocenie zmian prekursorowych raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Podsumowując, *neoplazja* czy też *zmiana wewnątrz nabłonkowa* łączy w jedno to, co wcześniej określano dysplazją i rakiem *in situ*. Na jej podłożu może rozwinąć się rak inwazyjny. Ryzyko takiej przemiany jest małe w neoplazji wewnątrz nabłonkowej małego stopnia, natomiast duże w neoplazji wewnątrz nabłonkowej dużego stopnia.

Zastąpienie poprzednich czterech lub trzech kategorii tylko dwoma zaowocowało zmniejszeniem roz-

bieżności w rozpoznaniach histopatologicznych zmian przednowotworowych szyjki. Lepszą zgodność uzyskano również stosując 2-stopniową ocenę tego typu zmian w krtani [16]. Propozycję nowego, również 2-stopniowego podziału zmian w jamie ustnej przedstawił ostatnio Küffer i Lombardi [14].

Można mieć nadzieję, że w najbliższych latach zostaną wypracowane jednolite kryteria i nazewnictwo dla neoplazji wewnątrz nabłonkowej w obrębie jamy ustnej i górnych dróg oddechowych. W chwili obecnej najszerzej jest stosowana wspomniana powyżej klasyfikacja, zalecana przez WHO [7, 8]. W związku z tym, w opisach zmian i stanów przednowotworowych, będą pojawiały się terminy: *dysplazja małego, średniego, dużego stopnia* oraz *rak in situ*. Niewykluczone, że w nowej edycji monografii WHO, dotyczącej guzów głowy i szyi, mającej się pojawić w bieżącym roku, nazwy te zostaną zastąpione nowymi, już z kręgu *neoplazji wewnątrz nabłonkowej*.

U większości pacjentów z rakami płaskonabłonkowymi jamy ustnej i górnych dróg oddechowych nigdy wcześniej nie rozpoznawano zmian przednowotworowych – zazwyczaj to rak jest pierwotną przyczyną zgłoszenia się do lekarza. Nie musi to oznaczać, że tych zmian nie było. Jak już wspomniano, często nie dają one objawów podmiotowych i nie są zauważane przez pacjenta. Inną przyczyną takiej sytuacji może być to, że w codziennej praktyce lekarzy innych specjalizacji niż laryngologia, badanie jamy ustnej, nosa, gardła czy krtani nie wchodzi w zakres rutynowego badania. Bardzo istotna jest więc znajomość czynników podwyższających ryzyko wystąpienia raków tej okolicy. Daje to możliwość wyselekcjonowania osób, u których takie badanie nie powinno być zaniechane.



Zmiany i stany przednowotworowe jamy ustnej i części środkowej gardła

Nowotwory złośliwe jamy ustnej (łącznie z wargami) i części środkowej gardła (*oropharynx*) stanowiły w Polsce w 1999 r. 2,8% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 0,8% u kobiet. Mężczyźni chorują prawie 5-krotnie częściej niż kobiety. Najczęstsze lokalizacje to, w kolejności, czerwień wargowa, język, migdałki podniebienne, dno jamy ustnej, część środkowa gardła, podniebienie i dziąsła [1]. W ponad 90% przypadków są to raki płaskonabłonkowe [17].

Najważniejszymi czynnikami zwiększającymi ryzyko ich wystąpienia jest palenie i żucie tytoniu oraz nadużywanie alkoholu. Działają one synergistycznie. Jedynie w rakach wargi najistotniejszym czynnikiem ryzyka jest przewlekła ekspozycja na promienie słoneczne, natomiast palenie fajki lub papierosów oraz brak higieny jamy ustnej stanowią dodatkowe zagrożenie. W rakach jamy ustnej, szczególnie u ludzi młodych pewne znaczenie może mieć palenie marihuany [18, 19]. W Indiach i Południowej Azji rozwój raka w tej okolicy ma związek z żuciem prymek betelu, zazwyczaj zawierających domieszkę tytoniu, gaszonego wapna i orzechów palmy o nazwie areka [20]. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*, HPV) (głównie typu 16) stwierdza się w komórkach raków jamy ustnej i części środkowej gardła ok. 3 razy częściej niż w rakach innych okolic głowy i szyi; szczególnie często ma to miejsce w rakach migdałków podniebionych i części środkowej gardła [21–24]. Coraz więcej danych wskazuje na związki przyczynowe pomiędzy infekcją HPV a rozwojem raków płaskonabłonkowych tej okolicy, przede wszystkim powstających u osób niepalących i niepijących. Trzeba jednak zaznaczyć, że stosuje się bardzo różne metody wykrywania HPV i wyniki badań nie są jednoznaczne. W niedawno opublikowanej pracy, Ha i wsp., używając nowej odmiany techniki reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *real-time quantitative PCR*), stwierdzili rzadkie występowanie HPV typu 16 w zmianach przednowotworowych i rakach jamy ustnej [25]. Pewne znaczenie dla rozwoju raka ma również niskie spożycie owoców i warzyw [26].

Okolo 50% raków płaskonabłonkowych jamy ustnej powstaje na podłożu leukoplakii [27]. Innymi zmianami przednowotworowymi są erytroplakia i leukoerytroplakia. Z kolei stanami przednowotworowymi są liszaj płaski, włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej, zmiany zanikowe śluzówki w przebiegu niedokrwistości z niedoboru żelaza (zespół Plummera-Vinsona lub Patersona-Kelly'ego), toczень rumieniowaty ogniskowy (*lupus erythematosus discoides*) i zmiany w śluzówce jamy ustnej w przebiegu kiły trzeciorzędowej. Poza zmianami przednowotworowymi szerzej będą omówione jedynie liszaj płaski i włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej. Pozostałe 3 jednostki mają marginalne

znaczenie. Zespół Plummera-Vinsona obecnie jest spotykany wyjątkowo rzadko. Najczęściej dotyczy kobiet w średnim wieku, zwiększa ryzyko wystąpienia raka w obrębie jamy ustnej, w środkowej i dolnej części gardła oraz w przełyku [28–31]. Toczyń rumieniowaty ogniskowy przyczynia się do rozwoju raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego zazwyczaj na wardze dolnej, do tej pory opisano ok. 30 przypadków [32, 33]. Kiła trzeciorzędowa jamy ustnej, szczególnie tzw. leukoplakia kiłowa, miała w przeszłości duże znaczenie jako podłoże dla rozwoju raków. Obecnie kiła w tym stadium jest prawie niespotykana. Tym niemniej, u części chorych z rakiem języka jeszcze w latach 90. XX w. stwierdzano dodatnie odczyny serologiczne [34].

Leukoplakia

Leukoplakia, czyli rogowacenie białe, jest (wg WHO) *białą plamą lub tarczką, która nie może być scharakteryzowana klinicznie lub patologicznie jako jakakolwiek inna choroba* [5]. Inaczej mówiąc, leukoplakia jest rozpoznaniem stawianym po wykluczeniu innych chorób, mogących objawiać się białymi przebarwieniami śluzówki (np. bielnica czy liszaj płaski). Po raz pierwszy nazwy tej użył Schwimmer w 1877 r. [35] w odniesieniu do białego ogniska na języku, wywołanego najprawdopodobniej przez kiłę (*glossitis syphilitica*). Leukoplakię spotyka się nie tylko w obrębie błony śluzowej jamy ustnej; inne lokalizacje to, np. gardło czy krtań. Należy podkreślić, że pojęcie leukoplakii nie jest terminem histopatologicznym, lecz jedynie opisowym terminem klinicznym. W obrazie mikroskopowym brak swoistych cech morfologicznych. Histologicznie stwierdza się w niej nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący, często z oznakami rozrostu, rzadziej zaniku. Rogowacenie może przyjąć formę rogowacenia nadmiernego (*hyperkeratosis*, warstwa zrogowaciała jest pogrubiała) lub niepełnego (*parakeratosis*, w obrębie warstwy zrogowaciałej obecne są jądra komórkowe). Czasami pojedyncze komórki lub ich skupiska mogą też rogowacieć w obrębie żywego naskórka, zanim dotrą do warstwy zrogowaciałej, a więc zbyt wcześnie (*dyskeratosis*). Leukoplakii może towarzyszyć dysplazja różnego stopnia, dlatego traktuje się je jako zmiany przednowotworowe.

W ostatnich latach obserwuje się tendencje do wykluczania z kręgu zmian określanymi mianem leukoplakii tych nieprawidłowości, w których nigdy lub bardzo rzadko obecna jest dysplazja. Przykładem może być hiperkeratoza na krawędziach wyrostków zębodołowych u osób bezzębnych, które nie używają protez, czy też zmiany wywołane nawykowym przygryzaniem policzków i języka [36].

Rogowacenie białe w jamie ustnej jest najczęściej spotykane u starszych mężczyzn, jego częstość zwiększa się wraz z wiekiem, jest obserwowana u 8% mężczyzn i 2% kobiet powyżej 70. roku życia [37]. Przy-



czynami powstawania leukoplakii jest palenie papierosów, picie alkoholu i żucie tytoniu. Typowe umiejscowienie to śluzówka policzków i wyrostków zębodołowych oraz dolna warga. Jednakże największe prawdopodobieństwo wystąpienia zmian dysplastycznych i nowotworowych stwierdza się w leukoplakiach zlokalizowanych na dnie jamy ustnej, bocznych powierzchniach języka i dolnej wardze [38]. W początkowej fazie leukoplakia jest widoczna jako nieco wyniosła, szarobiała tarczka; jej granice są wyraźne, albo też stopniowo zlewa się z otaczającą błoną śluzową. Progresa zmiany wiąże się z jej pogrubieniem i nasileniem białego koloru. Czasami powierzchnia staje się pobrażdżona, podobna do skóry (tzw. leukoplakia skórzasta), w innych przypadkach nieco wyboista (leukoplakia ziarnista lub guzkowata). Możliwe jest również pojawienie się na powierzchni zmian brodawkowatych (*leukoplakia verrucosa*). Jeżeli zmiany typu leukoplakii brodawkowatej są mnogie i szeroko rozprzestrzenione, może to oznaczać, iż mamy do czynienia z rzadko spotykaną odmianą rogowacenia białego, tzw. leukoplakią brodawkową proliferującą (*leukoplakia verrucosa proliferans*). Dotyczy ona częściej kobiet, nie rzadko pojawia się u osób, które nie są narażone na typowe czynniki ryzyka wystąpienia leukoplakii, takie jak palenie tytoniu. Zmiany tego rodzaju są bardzo niebezpieczne, mają tendencję do nawrotów, a na ich podłożu często rozwijają się raki płaskonabłonkowe brodawkowate lub zwykłego typu [39–41].

Wielogniskowe rogowacenie białe, czasami przypominające leukoplakię brodawkową proliferującą, można zaobserwować u osób stosujących pasty do zębów zawierające sanguinarię, substancję obecną w wyciągach z ziół. W obrazie mikroskopowym w obrębie tych zmian stwierdza się niekiedy dysplazję, jednak dotychczas nie ustalono jednoznacznie, czy mają one tendencje do przejścia w raka [42, 43].

Czasami leukoplakia współistnieje z erytroplakią. Jeżeli zmiany nachodzą na siebie, to określa się je mianem leukoerytroplakii. Makroskopowo są one cętkowane, stąd angielskie nazwy *speckled leukoplakia* lub *speckled erythroplakia*.

Częstość występowania dysplazji lub raka w obrębie leukoplakii waha się od 15,6 do 39,2% [44]. Ta znaczna rozpiętość wyników może być spowodowana niejednorodnym sposobem kwalifikowania zmian jako leukoplakii. W części badań były brane pod uwagę wcześniej wspomniane zmiany hiperkeratotyczne występujące u osób bezzębnych czy też przypadki *stomatitis nicotinic* (patrz dalej). Mogło to zaniżyć odsetek zmian dysplastycznych. Najbardziej miarodajna wydaje się praca Waldrona i Shafera [38], w której analizowano retrospektywnie 3 256 biopsji pochodzących z leukopla-

kii. Raka inwazyjnego stwierdzono w 3,1% leukoplakii, raka *in situ* i dysplazję dużego stopnia w 4,6%, natomiast dysplazję małego i średniego stopnia w 12,2%. Niebagatelne znaczenie dla ryzyka przemiany złośliwej miała lokalizacja rogowacenia białego; miejscami, gdzie leukoplakia najczęściej ulegała zmianom dysplastycznym lub nowotworowym były dno jamy ustnej, język i warga. Zmiany takie były obserwowane w ww. lokalizacjach odpowiednio w 42,9%, 24,2% i 24,0%. Biorąc pod uwagę doniesienia różnych autorów, rak *in situ* i rak inwazyjny występują w obrębie leukoplakii średnio w 5 do 6% przypadków [45].

Prawdopodobieństwo obecności dysplazji czy raka koreluje w pewnym stopniu z wyglądem makroskopowym zmiany – im jest ona grubsza, tym prawdopodobieństwo większe [46]. Tak więc ryzyko wystąpienia dysplazji jest większe w leukoplakii brodawkowej, niż w guzkowej czy skórzastej. Z kolei te ostatnie częściej zawierają zmiany dysplastyczne, niż cienkie leukoplakie w początkowej fazie rozwoju. Najbardziej niebezpieczne są zmiany cętkowane (plamiste) – leukoerytroplakie. Rak obecny jest w nich w 14%, zmiany dysplastyczne w kolejnych 51% [47]. Jednakże jako obowiązującą zasadę należy przyjąć, iż każda leukoplakia, nawet mała i klinicznie niepodejrzana, może być siedliskiem raka i powinna zostać oceniona mikroskopowo. Badanie mikroskopowe nie tylko pozwala na wykrycie ewentualnego raka, ale również daje możliwość oceny ryzyka zezłośliwienia tych leukoplakii, które w momencie pierwszej biopsji nie są siedliskiem zmian nowotworowych. Leukoplakie bez dysplazji przekształcają się w raka w 6,5%, natomiast te z dysplazją – w 36,4% [48]. Przemiana w inwazyjnego raka płaskonabłonkowego jest najbardziej prawdopodobna w leukoplakii brodawkowej proliferującej; wg różnych autorów częstość transformacji złośliwej waha się od 70,3% przypadków [41] do 100% [40].

Wprawdzie leukoplakie w jamie ustnej najczęściej występują u palących mężczyzn, to jednak ryzyko zezłośliwienia jest wyższe u kobiet i u osób niepalących [49].

Erytroplakia

Erytroplakia jest opisowym terminem klinicznym, który powinien być użyty, wg WHO, do nazwania *jakiegokolwiek zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej, objawiającej się jako jaskrawo czerwona, aksamitna tarczka i której nie można scharakteryzować klinicznie lub patologicznie jako jakiegokolwiek inną chorobę* [5]. Bouquot ujmuje to w nieco inny sposób, określając erytroplakię jako *przewlekłą, czerwoną plamę na błonie śluzowej, której nie można nadać innego swoistego rozpoznania i która nie może być przypisana przyczynom urazowym, naczyniowym lub zapalnym* [50]. Zmiany tego typu, umiejscowione na łące, zostały po



raz pierwszy opisane prawie 100 lat temu przez Queyrata pod nazwą erytroplazji [51]. Erytroplakia jest procesem klinicznie i histopatologicznie podobnym do opisanego przez Queyrata, jednak umiejscowionym w obrębie śluzówki jamy ustnej i krtani. W tej ostatniej lokalizacji nazwa ta jest rzadko stosowana. Wygląd makroskopowy został już podany w wyżej cytowanych definicjach; można jedynie dodać, że czasami zmiany są lekko wklęsłe, a ich granice mogą być ostre lub zartarte. Mikroskopowo widoczny jest zanikowy nabłonek wielowarstwowy płaski, w którym prawie zawsze obecne są cechy dysplazji (w większości przypadków dużego stopnia), rak *in situ* lub rak inwazyjny. Podnabłonkowo stwierdza się nasilony odczyn zapalny i liczne, poszerzone naczynia krwionośne, które – w powiązaniu z zanikowym charakterem nabłonka – nadają zmianie czerwony wygląd.

Erytroplakia najczęściej występuje u starszych mężczyzn, zazwyczaj na dnie jamy ustnej (28%), dalej w okolicy trójkąta zatrzonowcowego (19%), na dziąsłach żuchwy (12,5%), brzusznej i bocznych powierzchni języka (12,5%) lub na podniebieniu (12,5%) [52]. Niektóre zmiany mogą zawierać ogniska rogowacenia białego (erytroleukoplakia). Najczęściej erytroplakia nie daje żadnych dolegliwości, czasami pacjenci odczuwają ból i pieczenie.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia erytroplakii są podobne jak w leukoplakii i raku jamy ustnej: palenie papierosów, picie alkoholu i żucie tytoniu [53].

Erytroplakia pojawia się dużo rzadziej niż leukoplakia, częstość jej występowania waha się wg różnych autorów od 0,01% [54] do 0,83% [55]. Jednakże znacznie częściej niż leukoplakia jest siedliskiem zmian przed- i nowotworowych. Shafer i Waldron obserwowali zmiany o różnym nasileniu we wszystkich 65 analizowanych przypadkach erytroplakii; rak inwazyjny był obecny w 51%, rak przedinwazyjny i dysplazja dużego stopnia w 40%, natomiast dysplazja średniego i małego stopnia w pozostałych 9% [52]. Tak duży odsetek zmian nowotworowych w obrębie erytroplakii ma istotne znaczenie w wyborze miejsca pobrania materiału do badania mikroskopowego w przypadkach erytroleukoplakii. Powinniśmy mieć pewność, że pobrany materiał pochodzi z miejsca o czerwonym kolorze.

Zmiany w jamie ustnej związane z „bezdymnym” używaniem tytoniu

Żucie tytoniu lub zażywanie tabaki wywołuje miejscowe zmiany w śluzówce jamy ustnej, które mogą przekształcać się w raka. Wprawdzie w Polsce żucie tytoniu ma marginalne znaczenie, to jednak na subkontynencie indyjskim i w innych krajach południowej Azji (Tajwan, Papua-Nowa Gwinea) jest ono, obok palenia

papierosów i spożywania alkoholu, dominującą przyczyną powstawania raka jamy ustnej [56]. Bardzo popularnym nałogiem jest tam żucie prymek betelu (tzw. paan), zwykle zawierających domieszkę tytoniu, orzechów areki, gaszonego wapna i przypraw [57]. W roku 1985 *International Agency for Research on Cancer* uznała żucie prymek zawierających tytoń za rakotwórcze dla człowieka [20]. Z kolei żucie orzechów areki (z lub bez dodatku tytoniu i betelu) jest uznawane za podstawową przyczynę podśluzówkowego włóknienia jamy ustnej, które jest stanem przednowotworowym jamy ustnej i gardła (patrz dalej).

Zmiany zazwyczaj lokalizują się w kieszonce, w której przetrzymywana jest prymka (najczęściej w przedścionku jamy ustnej, na wysokości policzków lub warg), a czasami również w obszarach przyległych. We wczesnej fazie rozwoju pojawia się delikatne zmarszczenie błony śluzowej (znikające przy jej naciągnięciu) lub hiperkeratotyczna, ziarnista plama. Zmiany zaawansowane są widoczne jako znacznie pogrubiałe, szarobiałe, pobrażone pola, stąd klinicznie są często rozpoznawane jako leukoplakia. Mikroskopowo obserwuje się nadmierne rogowacenie i pogrubienie nabłonka śluzówki; dysplazja, zazwyczaj małego lub średniego stopnia, jest znaleziskiem rzadkim, podobnie jak przemiana złośliwa. Nasilenie zmian zależy od typu i jakości używanego tytoniu, czasu trwania nałogu i wrażliwości osobniczej.

Większość zmian związanych z *bezdymnym* używaniem tytoniu jest odwracalna – znikają w ciągu 2 do 6 tyg. od porzucenia nałogu [58]. Jeżeli jednak regresja nie pojawia się, powinna zostać wykonana biopsja [44].

Nikotynowe zapalenie jamy ustnej (stomatitis nicotinic)

Nikotynowe zapalenie jamy ustnej jest związane najczęściej z paleniem fajki, rzadziej cygar, sporadycznie papierosów. Polega na pogrubieniu i nadmiernym rogowaceniu nabłonka na podniebieniu, czasami z wytwarzaniem bruzd. W obrębie zmian widoczne są często grudkowate uwypuklenia, czerwone w części centralnej. Są to zapalnie zmienione ujścia przewodów małych gruczołów ślinowych.

Przyczyną nikotynowego zapalenia jamy ustnej nie jest, pomimo nazwy, nikotyna, lecz wysoka temperatura, towarzysząca spalaniu tytoniu. Podobne zmiany można zaobserwować u ludzi pijących bardzo gorące napoje [59]. Jest to jedno z nielicznych schorzeń związanych z tytoniem, które nie ma związku ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy. Zaprzestanie palenia powoduje regresję zmian.

Trzeba jednakże wspomnieć, że w niektórych krajach południowo-wschodniej Azji i Ameryki Południowej istnieje zwyczaj tzw. *odwrotnego palenia*, w którym palacz trzyma w ustach zapalony koniec cygara lub papierosa. W tych przypadkach temperatura działająca na



śluzówkę podniebienia jest dużo wyższa, a powstające zmiany (ang. *reverse smoker's palate*) są związane ze znaczącym ryzykiem przemiany złośliwej [60, 61].

Liszaj płaski (*lichen planus*)

Liszaj płaski jest dość częstą, przewlekłą chorobą skóry i błon śluzowych, dotyczącą przede wszystkim dorosłych. Zajęcie błon śluzowych spotyka się w ok. 70% przypadków, czasami jest to jedyna manifestacja liszaja; ta ostatnia forma spotykana jest zwykle u kobiet. Zmiany chorobowe na błonie śluzowej mogą utrzymywać się nawet kilka lat po ustąpieniu objawów skórnych. W obrębie jamy ustnej mają one postać białych lub białoszarych wykwitów, najczęściej tworzących delikatną, lekko wyniosłą siateczkę na śluzówce policzków na wysokości linii zgryzu – jest to tzw. forma typowa. Równie często spotykane są formy nietypowe: zanikowa, rogowaciejąca, pęcherzowa, nadżerkowa i wrzodziejąca. Mogą się one znajdować w innych lokalizacjach, takich jak np. język.

W 1978 r. WHO zaliczyła liszaja płaskiego do stanów przedrakowych [5]; częstość przekształcenia w raka płaskonabłonkowego jest oceniana wg różnych autorów na 0,8–6,5% [62, 63], średnio 2% [64]. Do transformacji złośliwej częściej dochodzi w zmianach nadżerkowych, zanikowych i rogowaciejących [5, 63, 65], umiejscowionych na języku i śluzówce policzka [63, 65]. Mechanizm prowadzący do zezłośliwienia w przebiegu liszaja jest nieznany; prawdopodobnie zmieniona śluzówka jest bardziej podatna na działanie kancerogenów zawartych, np. w dymie tytoniowym [66]. Znane są jednak przypadki przemiany złośliwej zmian liszajowych bez współudziału znanych kancerogenów [66–68]. Wszystkie te dane wskazują na konieczność monitorowania pacjentów z wykwitami śluzówkowymi w liszaju płaskim, szczególnie jeśli mają one postać nietypową. Jakikolwiek wątpliwości dotyczące charakteru zmiany powinny być traktowane jako wskazanie do biopsji [63, 69].

Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej (ang. *oral submucous fibrosis, OSF*)

Włóknienie podśluzówkowe jamy ustnej zostało po raz pierwszy opisane w 1966 r. [70]. WHO zalicza tę chorobę do stanów przednowotworowych [5]; przemiana złośliwa jest obserwowana w 7,6% przypadków [71]. Choroba ta występuje przede wszystkim w południowej Azji (Indie, Bangladesz, Pakistan, Bhutan, Sri Lanka) [72] i dotyczy głównie dorosłych kobiet (w wieku od 45 do 54 lat) [73]. Ma ona przebieg przewlekły, o podstępym początku. Charakteryzuje się podnabłonkowym odczynem zapalnym z następowym włóknieniem i szklawieniem blaszki właściwej błony śluzowej oraz zanikiem nabłonka. Objawy kliniczne to

owrzodzenia i zblednięcie śluzówki, uczucie pieczenia, stwardnienie tkanek i obecność palpacyjnie wyczuwalnych pasm włóknienia. Zmiany mogą zajmować całą jamę ustną, czasami szerzą się do gardła. Stopniowo prowadzą do szczękocisku; utrudnia to (lub wręcz uniemożliwia) jedzenie, połykanie i fonację. Jako przyczynę powstania OSF najczęściej podaje się żucie orzechów palmy areka, betelu i tytoniu (razem lub osobno) oraz niedobory żywieniowe [74–77].

Zmiany przednowotworowe krtani

Krtień jest najczęstszym siedliskiem nowotworów złośliwych w obszarze głowy i szyi. Miażdżącą przewagą ma płeć męska; na dziewięciu mężczyzn przypada tylko jedna kobieta. W Polsce nowotwory złośliwe krtani stanowią 4% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,5% u kobiet, u tych pierwszych są one siódmą z kolei przyczyną zgonów nowotworowych [1]. Liczby te od lat są jednymi z najwyższych na świecie [78, 79]. Ponad 90% stanowią raki płaskonabłonkowe [80].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka jest palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu. Rola zakażenia wirusami HPV nie jest do końca wyjaśniona. Wprawdzie są one powszechnie wykrywane w rakach krtani (szczególnie typ 16, rzadziej 18, 33, 6, 11, 30 i 45), to jednak na podstawie opublikowanych dotychczas doniesień trudno wysnuwać wiążące wnioski odnośnie udziału HPV w patogenezie raka krtani [81–83].

Począwszy od wczesnych lat 80. ubiegłego wieku coraz częściej doszukuje się związku pomiędzy rakiem krtani a refluksem żołądkowo-przełykowym (ang. *gastroesophageal reflux disease, GERD*), szczególnie u chorych niepalących i nienadużywających alkoholu [84, 85]. Obecnie uważa się, że przewlekłe drażnienie śluzówki krtani przez zarzucaną treść żołądkową może mieć udział w rozwoju raka tego narządu [86, 87]. Co więcej, ostatnio pojawiają się doniesienia o podobnych efektach działania treści dwunastniczej, która albo jest domieszką w zarzucanej treści żołądkowej (u chorych z GERD), albo też jest podstawowym jej składnikiem, jak ma to miejsce u chorych z refluksem po resekcji żołądka [88–90].

Lista innych czynników, które były lub są podejrzane o wpływ na rozwój raka krtani jest bardzo długa: oparzenia termiczne, promieniowanie jonizujące, rozpuszczalniki organiczne, policykliczne węglowodory aromatyczne, nitrozoaminy, insektycydy, chlorek winylu, formaldehyd, rudy niklu i chromu, substancje spotykane w przemyśle skórzanym i tekstylnym (włókna), pył cementowy, azbest i wiele, wiele innych [91–100]. Spośród ww. warto podkreślić znaczenie promieniowania jonizującego. Leczenie brodawczaków krtani radioterapią wiązało się z ich przemianą złośliwą aż w 30% przypadków [101]! Jednakże



w większości, szkodliwe czynniki stanowią zagrożenia zawodowe, a zebrane dane epidemiologiczne często są niewystarczające dla wysnuwania jednoznacznych wniosków. Dieta prawdopodobnie ma również wpływ na wzrost lub ograniczenie ryzyka wystąpienia raka krtani. Ochronne działanie jest przypisywane diecie bogatej w owoce, warzywa, olej roślinny i ryby, natomiast ubogiej w masło i konserwowane mięso; mogłoby to być zasługą witaminy C i E oraz przewagi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych nad nasyconymi [102, 103].

Za zmiany przednowotworowe w krtani uważane są leukoplakia i brodawczaki. Erytroplakia i erytroleukoplakia również mogą pojawiać się w tej okolicy, jednakże są one rzadko spotykane.

Leukoplakia

Definicja leukoplakii wg WHO została podana wcześniej, w części poświęconej zmianom tego rodzaju w jamie ustnej. Białe lub szarobiałe plamy na śluzówce krtani są czasami określane przez klinicystów mianem modzelowatości (*pachydermia v. pachydermia laryngis*), rogowacenia (*keratosis*) czy nadmiernego rogowacenia (*hyperkeratosis*). W tym miejscu konieczny jest komentarz do ww. terminów:

- 1) wszystkie one odnoszą się do tego samego zjawiska, tzn. zmiany koloru śluzówki z różowego na biały lub szarawy, w wyniku zmniejszenia się przezroczystości nabłonka pokrywającego jej powierzchnię. Nabłonek staje się mniej przezroczysty przede wszystkim z powodu rogowacenia (tzn. pojawienia się na jego powierzchni warstwy zrogowaciałej), ale wpływ na to ma również jego grubość i inne zmiany, które mogą pojawiać się w komórkach nabłonka leżących poniżej warstwy zrogowaciałej;
- 2) leukoplakia jest terminem klinicznym, który powinien być używany wyłącznie jako rozpoznanie makroskopowe, a nie mikroskopowe. Rozpoznanie histopatologiczne wycinka z leukoplakii powinno zawierać opis cech nabłonka, jego grubości, rodzaju rogowacenia. Jednakże najważniejszą częścią rozpoznania powinno być stwierdzenie, czy w nabłonku jest dysplazja, a jeśli tak, to jakiego stopnia;
- 3) pachydermia (modzelowatość) jest określeniem klinicznym, czasami stosowanym w odniesieniu do zmian zajmujących dużą powierzchnię śluzówki. Jednakże w pierwotnym znaczeniu, pachydermia była rozpoznaniem zarówno klinicznym, jak i histopatologicznym. Jest to termin, pochodzący z czasów, kiedy również leukoplakia był traktowana jako rozpoznanie makro- i mikroskopowe. Według ówczesnych kryteriów, pachydermia różniła się od leukoplakii przede wszystkim tym, że w ocenie mikroskopowej nie było w niej cech, które określiłibyśmy dzisiaj jako wykładniki dysplazji, czy raka *in situ*; *dyskeratosis*, zaburzenia dojrzewania i uwarstwienia

komórek, komórki atypowe, zwiększenie liczby figur podziału [104]. W związku z tym była traktowana jako zmiana *łagodna*. Natomiast leukoplakia, w której wyżej wspomniane cechy powinny być obecne, była uważana za potencjalnie *złośliwą*. W związku z wprowadzeniem przez WHO ścisłej definicji leukoplakii i zmianą sposobu formułowania rozpoznań histopatologicznych, używanie nazwy *pachydermia* wydaje się nieuzasadnione;

- 4) określenie *rogowacenie* nie powinno być używane jako rozpoznanie makroskopowe. Jest to termin histologiczny, oznaczający pojawienie się na powierzchni nabłonka wielowarstwowego płaskiego warstwy obumarłych komórek, całkowicie wypełnionych keratyną. Wprawdzie białe plamy na śluzówce rzeczywiście najczęściej są spowodowane rogowaceniem, to jednak obecność tego zjawiska nie jest istotna dla oceny ryzyka przemiany nowotworowej danej zmiany [105]. Prognostycznie najważniejsze jest to, co dzieje się z komórkami leżącymi poniżej warstwy zrogowaciałej; wachlarz zmian, którym może towarzyszyć rogowacenie jest bardzo szeroki, począwszy od zaniku nabłonka, a na raku skończywszy. Rogowacenie jako odrębna jednostka może być rozpoznane jedynie wtedy, kiedy mikroskopowo jedynym odchyleniem od normy będzie obecność warstwy zrogowaciałej na powierzchni nabłonka wielowarstwowego płaskiego, który jest poza tym zupełnie prawidłowy. Jeżeli warstwa rogowa będzie gruba i będzie to jedyne odchylenie od normy to rozpoznanie histopatologiczne będzie brzmiało *hyperkeratosis*.

Leukoplakia w krtani jest spotykana w 81% u starszych mężczyzn, średnia wieku w momencie wykrycia wynosi 50 lat. Bardzo często chorzy z leukoplakią to palacze tytoniu (w ponad 84%), nierzadko również nadużywający alkoholu (w ok. 35%) [106]. Wysoce prawdopodobny jest udział w patogenezie leukoplakii zakażenia różnymi typami wirusów HPV (zarówno niskiego, jak i wysokiego ryzyka). Ich obecność stwierdzano w 30–37,5% przypadków [83, 107], aczkolwiek są doniesienia, w których odsetki te są znacznie niższe [108, 109].

Typową lokalizacją leukoplakii są ruchome części strun głosowych, rzadziej fałdy przedsionkowe i okolica międzynaławkowa. Często występuje obustronnie (w 67%) [106]. Zazwyczaj leukoplakii towarzyszą inne zmiany, takie jak przewlekłe zapalenie krtani, polipy, guzki lub torbiele strun głosowych, brodawczaki krtani i ziarniniaki [105]. Leukoplakia może być przyczyną chrypki, nierzadko jednak brak objawów podmiotowych. Makroskopowo najczęściej jest zmianą dobrze odgranieczoną, białą lub szarawą, o brodawkowatej powierzchni. Może przyjmować formę płaską lub egzofityczną. Obraz mikroskopowy leukoplakii w krtani jest taki sam, jak w jamie ustnej. W ok. 33% przypadków w obrębie zrogowaciałego nabłonka wielowarstwowego



płaskiego można stwierdzić dysplazję [105]; ryzyko przemiany złośliwej jest ściśle skorelowane ze stopniem jej nasilenia i waha się od 1 do 40% [106]. Ponieważ nie ma cech klinicznych, które w sposób jednoznaczny wskazywałyby na obecność w leukoplakii dysplazji czy raka, każda zmiana tego typu powinna być traktowana jako potencjalnie złośliwa i zweryfikowana histologicznie. Jednakże za szczególnie podejrzaną powinniśmy uważać leukoplakie z czerwonymi plamami (erytroleukoplakie). W obrębie czerwonych ognisk mikroskopowo prawie zawsze stwierdza się dysplazję dużego stopnia, raka *in situ* lub raka inwazyjnego. To samo dotyczy izolowanej czerwonej plamy – zmiany analogicznej do erytroplakii w jamie ustnej. Inne cechy leukoplakii, związane z wysokim ryzykiem przemiany złośliwej, to (począwszy od najistotniejszej): ziarnista powierzchnia, gruba warstwa keratyny, powiększanie się zmiany, nawrót po usunięciu i wieloletni przebieg [106].

Brodawczaki krtani

Brodawczaki krtani (*papillomata laryngis*, *papillomatosis laryngis*) są rozrostami nabłonka powierzchniowego, które mogą pojawić się zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. U dzieci są najczęściej zmianami mnogimi i mają tendencję do nawrotów; w niektórych przypadkach choroba ulega samoistnemu wyciszeniu w okresie dojrzewania [110]. Lokalizują się najczęściej na fałdach głosowych, skąd mogą się szerzyć na fałdy przedsionkowe, nagłośnię, okolice podgłośniową, czasami do tchawicy i oskrzeli [111]. Pomimo iż są to zmiany łagodne mogą powodować duszność, a nawet śmierć przez uduszenie [112]. Patogeneza tego rodzaju brodawczaków jest ściśle związana z zakażeniem wirusami HPV, przede wszystkim typu 11 i 6 (*niskiego ryzyka*) [113]. Wprawdzie obecność HPV jest niezbędna dla powstania brodawczaków, to jednak samo zakażenie nie jest wystarczające dla ich rozwoju – wirusy tego typu można wykryć w morfologicznie niezmiennych komórkach nabłonkowych wyściółki krtani [114].

U dorosłych brodawczaki najczęściej występują jako zmiany pojedyncze, nawroty choroby są rzadziej spotykane. Patogeneza tych nowotworów jest również związana z typami 6 i 11 wirusów HPV [118, 119].

Mikroskopowo guzy te są zbudowane z *palczastych* rozrostów prawidłowo dojrzewającego nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Często stwierdza się figury podziału, koilocytozę i zmiany jądrowe nadające komórkom wygląd nieco atypowych. Czasami obserwuje się dysplazję, zazwyczaj małego lub średniego stopnia, przede wszystkim w brodawczakach osób dorosłych. W tych ostatnich, również częściej niż w brodawczakach typu dziecięcego, stwierdza się odczyn zapalny w podścielisku.

Przemiana w raka płaskonabłonkowego w brodawczakach u dzieci jest obecnie rzadko spotykana. Klozar

i wsp. nie stwierdzili jej u żadnego z analizowanych 77 chorych, natomiast Mahnke i wsp. – u 4 z 95 chorych [115, 116]. Spotyka się ją przede wszystkim u pacjentów, którzy byli wcześniej naświetlani w celach leczniczych i u palaczy tytoniu [101, 117]. W przeszłości, kiedy radioterapia była stosowana jako metoda leczenia, zezłośliwienie było obserwowane znacznie częściej, nawet w 30% przypadków [101].

W brodawczakach typu dorosłych przemiana złośliwa jest opisywana w 2–3% przypadków [115, 120].

Jeżeli brodawczaki zajmują również tchawicę i oskrzela, raki płaskonabłonkowe mogą pojawiać się także w tych lokalizacjach [121, 122].

Zmiany i stany przednowotworowe części dolnej gardła

Nowotwory złośliwe dolnej części gardła (łącznie z zachyłkiem gruszkowatym) występują rzadko, prawie wyłącznie u mężczyzn (0,3% wszystkich nowotworów złośliwych). Przewaga płci męskiej jest nawet nieco większa niż w nowotworach krtani [1]. Prawie wszystkie guzy tej okolicy to raki płaskonabłonkowe.

Czynniki ryzyka są w tej grupie takie same jak w rakach krtani, palenie papierosów i nadużywanie alkoholu mają rolę pierwszoplanową, przy czym rola alkoholu jest większa, niż w rakach krtani [123]. Różne typy wirusów HPV, zarówno niskiego, jak i wysokiego ryzyka są wykrywane w 21–75% przypadków [124, 125], jednakże ich znaczenie w patogenezie raka nie zostało jeszcze ustalone. Refluks żołądkowo-przetykowy i zarzucanie żółci również zwiększają ryzyko wystąpienia raka dolnej części gardła [85–87, 89]. Podobnie jak w rakach krtani działanie ochronne ma mieć dieta bogata w witaminy C i E oraz w wielonienasycone kwasy tłuszczowe [102]. Spośród narażeń zawodowych podkreślana jest prawdopodobna rola azbestu, rozpuszczalników organicznych, formaldehydu i pyłu węglowego [95, 126].

Zmianami przednowotworowym są: leukoplakia, erytroplakia i brodawczaki. Te ostatnie najczęściej powstają w przebiegu brodawczakowości krtani. Ogólna charakterystyka kliniczna tych zmian nie odbiega od podanej w części dotyczącej raka krtani, jednakże bardziej szczegółowe dane są bardzo skąpe.

Zespół Plummera-Vinsona jest stanem przednowotworowym zarówno w rakach jamy ustnej, jak i tej części gardła. Wprawdzie obecnie zespół Plummera-Vinsona występuje bardzo rzadko [31], jednakże w przeszłości był on dość często spotykany, szczególnie w Europie Północnej [29]. U 30% chorych z tym zespołem rozwijał się rak, zlokalizowany przede wszystkim w okolicy za chrząstką pierścieniową (*carcinoma postcricoideum*) [30]. Inną chorobą, która może kojarzyć się z rakiem płaskonabłonkowym gardła dolnego



jest uchyłek Zenkera. Do tej pory opublikowano ok. 45 przypadków przemiany złośliwej w obrębie wyściółki uchyłka [127]. Rak rozwija się najprawdopodobniej w wyniku wieloletniego drażnienia śluzówki przez zalegającą treść pokarmową [128].

Zmiany przednowotworowe jamy nosowej i zatok przynosowych

Nowotwory złośliwe jamy nosowej i zatok przynosowych stanowią 0,2% wszystkich nowotworów u obu płci. Przewaga liczbowa mężczyzn jest dużo mniejsza niż w rakach krtani i części dolnej gardła. W 1999 r. zarejestrowano w Polsce 141 nowych przypadków wśród mężczyzn i 83 wśród kobiet [1]. W większości są to raki płaskonabłonkowe. Ich patogenezą jest związana z paleniem papierosów [129], jednak w mniejszym stopniu niż ma to miejsce w przypadku raków jamy ustnej i innych okolic górnych dróg oddechowych [130, 131]. Istotną rolę ma zawodowe narażenie na kontakt z szeregiem czynników, m.in. z rudami niklu, chromem, azbestem. Formaldehyd czy pyły i substancje chemiczne spotykane w przemyśle tekstylnym, skórzanym i drzewnym, również zwiększają ryzyko wystąpienia raka w tej okolicy, jednakże najczęściej odmiennego typu histologicznego, np. gruczolakoraka [132, 133]. Rola zakażenia wirusami HPV (przede wszystkim typu 16 i 18) i Epsteina-Barr (EBV) nie jest dotychczas jednoznacznie wyjaśniona [134, 135].

Część raków płaskonabłonkowych powstaje na podłożu brodawczaków odwróconych i onkocytnych i te, jako zmiany przednowotworowe, zostaną omówione poniżej.

Brodawczak odwrócony (papilloma inversum) i onkocytny (papilloma oncocyticum)

Brodawczaki odwrócone i onkocytny są łagodnymi nowotworami wyściółki jamy nosowej i zatok przynosowych. Należą do grupy tzw. brodawczaków schneiderowskich, do której zaliczamy dodatkowo brodawczaka grzybiastego. Brodawczaki grzybiaste i odwrócone bywają nazywane brodawczakami z nabłonka przejściowego, natomiast brodawczak onkocytny – walcowatokomórkowym. Najczęściej spotykane są brodawczaki odwrócone (od 45 do 79%), dalej grzybiaste (od 12 do 45%) [136–138] i onkocytny (3–9%) [137–139]. Istnieją również postaci mieszane. Brodawczaki mogą być mnogie, jednakże obustronne występowanie jest rzadko spotykane. Typowe objawy kliniczne to jednostronna niedrożność nosa, wyczuwalny guz w nosie, krwawienia z nosa, ropna wydzielina z nosa. W brodawczakach odwróconych i onkocytnych może pojawić się wytrzeszcz – jest on

wynikiem zniszczenia kości, uciskanej przez nowotwór. Cechą charakterystyczną brodawczaków jest częsta wznowa po oszczędzających zabiegach chirurgicznych – sięga ona 70% przypadków. Jednakże z klinicznego punktu widzenia znacznie ważniejszy jest fakt, że u części pacjentów z brodawczakami odwróconymi i onkocytnymi pojawia się rak.

Makroskopowo brodawczaki mają zazwyczaj wygląd polipowatych, miękkich lub nieco sprężystych mas wypełniających jednostronnie przewód nosowy i zatoki. Brodawczaki grzybiaste najczęściej biorą początek z przegrody nosa, natomiast brodawczaki odwrócone z bocznej ściany nosa lub z zatok. Mikroskopowo w brodawczakach grzybiastych i odwróconych stwierdzamy pogrubiałę, wysoko dojrzały nabłonek wielowarstwowy płaski lub wielorzędowy urzęsiony, w brodawczakach odwróconych wpuklający się wgłęb śluzówki (stąd nazwa *odwrócony*). Podobny typ wzrostu obserwujemy w brodawczakach onkocytnych, jednakże są one zbudowane z komórek o ziarnistej, kwasochłonnej cytoplazmie.

Według Christensena, przemiana złośliwa ma miejsce aż w 18% brodawczaków odwróconych [136], jednakże w większości doniesień odsetek ten oscyluje w granicach od 7 do 10% [140–142]. Ryzyko wystąpienia raka w brodawczakach onkocytnych jest oceniane zazwyczaj jako niskie [137, 139], jedynie Kaufman i wsp. podają, iż stwierdzili przemianę złośliwą w tym typie brodawczaka częściej niż w brodawczakach odwróconych (17% vs 9%) [141]. Rak powstający na podłożu brodawczaków to najczęściej typowy rak płaskonabłonkowy, znacznie rzadziej odmiana wrzecionowatokomórkowa [143] i jasnokomórkowa [144], dalej raki śluzowonabłonkowe, niedojrzałe [145] lub drobnokomórkowe [146]. Rak może być stwierdzany jednocześnie, synchronicznie lub metachronicznie. W przypadkach metachronicznych, w okresie pomiędzy wykryciem brodawczaka a pojawieniem się raka, mogą (ale nie muszą) być obecne wznowy brodawczaka. Sam rak metachroniczny również nie musi być związany z obecnością brodawczaka. Niestety, nie potrafimy przewidzieć, które z brodawczaków ulegną przemianie złośliwej, zjawisko to bowiem nie koreluje z liczbą wznów, odstępami czasowymi pomiędzy wznowami czy też cechami histologicznymi brodawczaka.

Patogeneza brodawczaków jamy nosowej i zatok jest najprawdopodobniej częściowo związana z zakażeniem HPV – obecność tego wirusa stwierdzono w ok. 33% przypadków brodawczaków; w większości przypadków były to brodawczaki grzybiaste, natomiast nigdy onkocytny [134]. Najczęściej wykrywano HPV typu 6 i 11 (niskiego ryzyka), bardzo rzadko 16 i 18 (wysokiego ryzyka) – te ostatnie przede wszystkim w brodawczakach odwróconych [147–150].



Zmiany przednowotworowe części nosowej gardła

Nowotwory złośliwe części nosowej gardła występują w Polsce nieco rzadziej niż nowotwory jamy nosowej i zatok przynosowych [1]. Raki stanowią ich większość, 73–90% [151–154]. W 1978 r. WHO podzieliła je na raki płaskonabłonkowe rogowaciejące, raki nierogowaciejące i raki niedojrzałe (*lymphoepithelioma*) [154].

Rocznie w Polsce, podobnie jak w większości krajów, wykrywa się mniej niż 1 przypadek raka nosogardła na 100 tys. osób [1]. Jednakże na Dalekim Wschodzie, przede wszystkim u Kantończyków na południu Chin (prowincja Guangdong), rocznie diagnozuje się ponad 23 nowe przypadki na 100 tys. osób [155]. Innymi grupami wysokiego zagrożenia są Arabowie z północnej Afryki i Środkowego Wschodu oraz mieszkańcy Arktyki [156]. Pojawiają się tam przede wszystkim raki niedojrzałe i nierogowaciejące (w sumie 80–88% wszystkich przypadków) [154, 157]. Ich patogenezą jest ściśle związana z predyspozycjami genetycznymi, dietą bogatą w nitrozaminy (obecne m.in. w solonych rybach, spożywanych w południowych Chinach w dużych ilościach od najmłodszych lat) i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV) [155, 158–170]. Raki te pojawiają się nieco częściej u mężczyzn, chorują zarówno dzieci (szczególnie w Afryce), jak i dorośli. Są wrażliwe na radioterapię.

Etiologia i biologia raków płaskonabłonkowych rogowaciejących nosogardła bardziej przypomina pozostałe raki tego typu z obszaru głowy i szyi. O ile w regionach wysokiego ryzyka są najrzadziej występującym typem histologicznym, to na obszarach niskiego ryzyka stanowią 37–48% wszystkich raków nosogardła [171–173]. Rozwijają się przede wszystkim u starszych mężczyzn, u kobiet pojawiają się rzadko [171]. Najprawdopodobniej najważniejszymi czynnikami ryzyka są palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu [171, 173, 174]. Zakażenie EBV, wprawdzie bardzo często spotykane w rakach tego typu powstających u osób z obszarów wysokiego ryzyka, występuje tylko w ok. 40% przypadków wykrywanych na pozostałych terenach [175]. Niewykluczone, że pewną rolę w niektórych przypadkach odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego [176]. Cechą odróżniającą ten typ raka od raka nierogowaciejącego i niedojrzałego jest również mniejsza skuteczność radioterapii [154].

Dane dotyczące zmian przednowotworowych raków nosogardła są bardzo skąpe. Wynika to z faktu, że raki tej okolicy u większości chorych bardzo długo nie dają jakichkolwiek dolegliwości. Nierzadko pierwszymi objawami są przerzuty w węzłach chłonnych szyi. Badanie kliniczne nosogardzieli może w takich przypadkach nie przynieść pomyślnego rezultatu, dopiero biopsja i badanie histologiczne wykazuje obecność inwazyjnego raka. Na obrzeżu tych zmian można czasami

stwierdzić dysplazję o różnym nasileniu lub raka *in situ*. Pathmanathan i wsp. [177] opisują tego typu sytuację w 3% biopsji pobranych z nosogardła od pacjentów z rakiem inwazyjnym. Izolowaną dysplazję lub raka *in situ* zidentyfikowali jedynie w 0,2% wszystkich badanych wycinków z nosogardzieli (11 przypadków na 5 326 biopsji). Dodatkowo badania, wykonane różnymi metodami, wykazały obecność EBV.

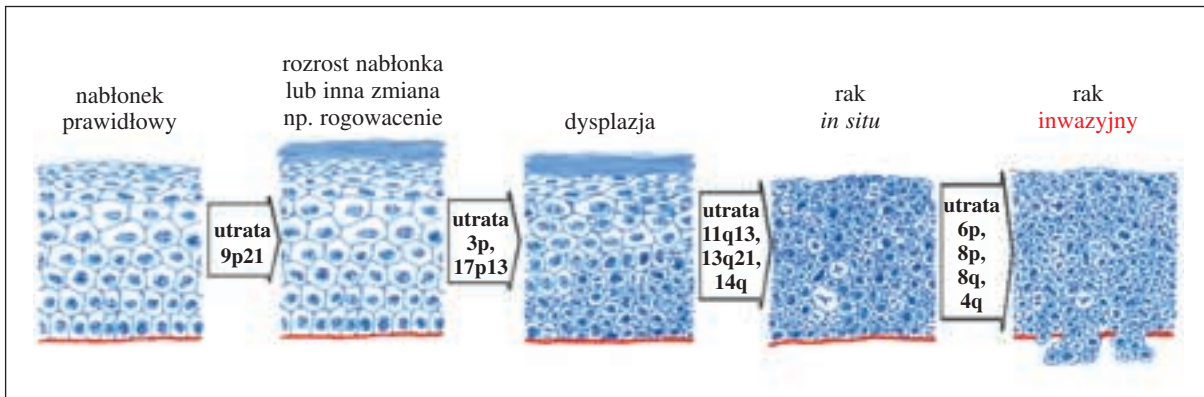
Podsumowanie

Mogłoby się wydawać, że nasza wiedza na temat raków płaskonabłonkowych obszaru głowy i szyi jest na tyle duża, że poprawa wyników ich leczenia jest tylko kwestią czasu. Znamy najistotniejsze czynniki ryzyka (palenie tytoniu i alkohol), większość z tych nowotworów pojawia się w miejscach łatwo dostępnym badaniu, najczęstsze zmiany prekursorowe są łatwo rozpoznawalne klinicznie, a progresja choroby jest zazwyczaj dość powolna (nawet do 25 lat). Można zweryfikować podejrzaną zmianę mikroskopowo i na podstawie wyniku tego badania wybrać odpowiednią do stadium choroby strategię leczenia. Niestety, rokowanie dla pacjentów z rakami głowy i szyi jest od lat niezmiennie złe. Nawet jeżeli chory trafi do lekarza w momencie, kiedy zmiany są ograniczone do nabłonka, nierzadko nie potrafimy na podstawie badania histopatologicznego jednoznacznie stwierdzić, jakie jest prawdopodobieństwo zezłośliwienia. Co więcej, usunięcie chirurgiczne takiej zmiany nie gwarantuje, że po miesiącu, roku albo dziesięciu latach w tym samym miejscu lub w pobliżu, nie rozwinie się kolejne ognisko nowotworowe.

W związku z tym od lat poszukuje się dodatkowych wyznaczników wysokiego ryzyka przemiany złośliwej w obrębie zmian przednowotworowych. Onkogeny związane z czynnikami wzrostu (np. *int-2*) i ich receptorami (*c-erbB-2*), geny supresorowe i związane z apoptozą (*p53*, *bcl-2*, *bax*), markery proliferacji (Ki67), telomeraza, to tylko kilka najczęściej w ostatnich latach badanych kandydatów do miana *samodzielnego markera* podwyższonego ryzyka transformacji złośliwej. Niestety, żaden z nich nie spełnił pokładanych w nim nadziei [178]. Oprócz uszkodzeń pojedynczych genów, badano również zmiany w genomie traktowanym jako całość [179]. Aneuploidia, i w mniejszym stopniu tetraploidia, okazały się silnie związane ze złym rokowaniem w leukoplakiach jamy ustnej. Co ciekawe, na rokowanie nie miał wpływu wynik oceny histologicznej marginesu wycinka [180].

Coraz doskonalsze i powszechniej dostępne metody badawcze z zakresu genetyki molekularnej spowodowały, że stało się możliwe analizowanie odchyleń w obrębie bardzo wielu genów i poszukiwanie kombinacji, demaskujących zmiany szczególnie zagrożone progresją w raka naciekającego [181–183]. Okazało





Ryc. 2. Model progresji zmian genetycznych w transformacji nowotworowej nabłonka wielowarstwowego płaskiego obszaru głowy i szyi. Nasilanie się zmian histologicznych koreluje z utratą materiału genetycznego w określonych miejscach chromosomów, czyli utratą określonych alleli. Wydaje się, że decydujące znaczenie dla przejścia zmiany z jednego stadium histopatologicznego w kolejne ma akumulacja mutacji a nie kolejność, w jakiej te mutacje występują. Lokalizacje 9p21, 17p13, 13q21 to loci dla genów supresorowych, odpowiednio p16, p53 i Rb. Utrata heterozygotyczności (LOH) w locus 11q13 odpowiada w rzeczywistości amplifikacji protoonkogenu cykliny D1 [185]

się, że niektóre z odchyłeń powtarzają się znacznie częściej niż inne, co może sugerować ich udział w kancerogenezie. Co więcej, zaobserwowano, że w miarę nasilania się zmian morfologicznych, w komórkach dochodzi do gromadzenia się coraz większej liczby zaburzeń genetycznych. Jest to zgodne z powszechnie panującym poglądem, że nowotwory powstają na drodze szeregu nieletalnych mutacji, które kumulując się powodują, że komórka traci kontrolę nad proliferacją, wzrostem i dojrzewaniem [184]. Znaleźiska te pozwoliły na stworzenie modelu progresji zaburzeń genetycznych, prowadzących do powstania raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ryc. 2.) [185]. Model ten z pewnością ulegnie modyfikacjom, jednak stanowi istotny postęp w zrozumieniu biologii tych nowotworów.

Jak należało się spodziewać, pojawianie się kolejnych zmian genetycznych nabłonka znajduje odzwierciedlenie histologiczne poprzez nasilanie się dysplazji. Stwierdzono jednak również, że takie same uszkodzenia genetyczne, tylko mniej liczne, są obecne w obrębie prawidłowo wyglądających komórek otaczających zasadniczą zmianę. Mało tego, komórki genetycznie zmienione mogą znajdować się nawet w dość odległych miejscach od ogniska pierwotnego. Znaleźiska te tłumaczą przypadki, kiedy dochodzi do wznowy procesu nowotworowego, pomimo że linie cięcia uprzednio usuniętej zmiany były histologicznie prawidłowe. Stanowi to również wyjaśnienie dla dość często spotykanych w obszarze głowy i szyi zmian mnogich [185, 186].

Z opisanych powyżej znaleźisk wynikają bardzo trudne pytania. Po pierwsze, jaki rodzaj leczenia można zaoferować pacjentowi, u którego stwierdzono w badaniach genetycznych odchylenia typowe dla wczesnej karcynogenezy (np. **delecja 9p21**), a makroskopowo i mikroskopowo nie stwierdzono żadnych zmian? Jed-

nym z rozwiązań mogłaby być chemoprewencja [187]. W zmianach jamy ustnej daje ona dość dobre efekty kliniczne i histologiczne; w pokaźnej części przypadków dochodzi do całkowitej normalizacji. Niestety, częste są również nawroty. Wynika to z faktu, że leki te nie powodują regresji zmian genetycznych [188]. Można co najwyżej mieć nadzieję, że w najbliższym czasie pojawią się nowe, bardziej skuteczne leki, np. inhibitory cyklooksygenazy 2 [178].

Drugie pytanie powinno dotyczyć sposobu wyboru miejsca pobrania materiału do analizy zmian genetycznych. Skoro zmiany genetyczne mogą być wieloogniskowe, a klinicznie śluzówka może być niezmienną, to optymalnym materiałem do badań może być ślina lub płwocina, zawierająca złuszczone komórki z bardzo dużego obszaru. Wyniki podawane w pierwszych doniesieniach na ten temat są obiecujące [189, 190].

Papanicolaou opisał metodę badania rozmazów z szyjki macicy w 1928 r. [191]. Powszechne stosowanie tej metody zaowocowało tym, że rak szyjki macicy, który jeszcze 50 lat temu znajdował się w Polsce na pierwszym miejscu jako przyczyna zgonów nowotworowych u kobiet, jest obecnie klasyfikowany na miejscu szóstym, pomimo że zachorowalność utrzymuje się na niezmiennie wysokim poziomie [1]. Myślę, że dla raków płaskonabłonkowych głowy i szyi rok 1928 zaczyna się dopiero teraz. Jednocześnie mam nadzieję, że na zmniejszenie śmiertelności spowodowanej tymi nowotworami przyjdzie nam czekać krócej, niż połowę wieku.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2002.
2. Wierzbicka M, Szyfter K. Mnogie pierwotne nowotwory w obrębie głowy i szyi – podłoże genetyczne. Post chir głowy i szyi 2003; 1: 21-40.



3. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, et al. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 951-962.
4. The American Cancer Society. *Cancer facts and figures – 1998*. New York: The American Cancer Society 1998.
5. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 518-539.
6. WHO. *Histological typing of female genital tumours. Int Histol Class of Tumours (13)*. Geneva, WHO 1975.
7. Shanmugaratnam K, Sobin LH, et al. *Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear*. Springer-Verlag, Berlin 1991.
8. Pindborg JJ, Reichert PA, Smith CJ, et al. *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. WHO (2nd edn)*. Springer-Verlag, Berlin 1997; 21-26.
9. Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 1995; 75: 457-463.
10. Crissman JD, Zarbo RJ. Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1989; 13 Suppl 1: 5-16.
11. Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cord: a follow-up study. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 11-27.
12. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynec* 1967; 10: 748-784.
13. Friedmann I, Ferlito A. Precursors of squamous cell carcinoma. In: Ferlito A. *Neoplasms of the larynx*. Churchill Livingstone 1993; 101-102.
14. Küffer R, Lombardi T. Premalignant Lesions of the Oral mucosal. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 2002; 38: 125-130.
15. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931-934.
16. McLaren KM, Burnett RA, Goodlad JR, et al. Consistency of histopathological reporting of laryngeal dysplasia. The Scottish Pathology Consistency Group. *Histopathology* 2000; 37: 460-463.
17. McClatchey KD, Zarbo RJ. The jaws and oral cavity. In: Sternberg SS (ed.); *Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 810.
18. Silverman S Jr. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancer. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 75-115.
19. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 268-274.
20. IARC Working Group, Lyon, France, 23-30 October 1984. Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1985; 37: 1-265.
21. Fourret P, Monceaux G, Temem S, et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 513-516.
22. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, et al. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997; 79: 595-604.
23. Gillson ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a casual role association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
24. Ringström E, Peters E, Hasegawa M, et al. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3187-3192.
25. Ha PK, Pai SI, Westra WH, et al. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1203-1209.
26. Winn DM. Diet and nutrition in the etiology of oral cancer. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 437S-445S
27. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the Risk of Oral Cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1323-1326
28. Watts JM. The importance of the Plummer-Vinson syndrome in the etiology of carcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Postgrad Med J* 1961; 37: m 523-533.
29. Larsson LG, Sandström A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975; 35: 3308-3316.
30. Chisholm M. The Association between webs, iron and postcricoid carcinoma. *Postgrad Med* 1974; 50: 215-219.
31. Jessner W, Vogelsang H, Puspok A, et al. Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1208-1209.
32. Ma D, Dai G, Guo C. [Carcinoma of the lips developing in discoid lupus erythematosus] *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1999; 34: 13-15.
33. Handlers JP, Abrams AM, Aberle AM, et al. Squamous cell carcinoma of the lip developing in discoid lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 382-386.
34. Dickenson AJ, Currie WJ, Avery BS. Screening for syphilis in patients with carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 319-320.
35. Schwimmer E. Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle (Leukoplakia buccalis). *Arch Dermat Syph* 1877; 9: 570-611.
36. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, et al. 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.
37. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white American over the age 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 375-381.
38. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited: A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 1975; 36: 1386-1392.
39. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 285-298.
40. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: A report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 396-401.
41. Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: A follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 154-157.
42. Damm DD, Curran A, White DK, et al. Leukoplakia of the maxillary vestibule – an association with Viadent? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 61-66.
43. Eversole LR, Eversole GM, Kopcik J. Sanguinaria-associated oral leukoplakia: Comparison with other benign and dysplastic leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 455-464.
44. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 195-215.
45. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Head and neck*. In: *Robbins pathologic basis of disease*. W. B. Saunders Company Co. Philadelphia 1999; 756-774.
46. Bouquot JE, Whitaker SB. Oral leukoplakia – Rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or „phases“. *Quintessence Int* 1994; 25: 133-140.
47. Pindborg JJ, Renstrup G, Poulsen HE, et al. Studies in oral leukoplakia. V. Clinical and histological signs of malignancy. *Acta Odont Scand* 1963; 21: 407-414.
48. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53: 563-568.
49. Bánóczy J. Follow-up studiem in Oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 1977; 5: 69-75.
50. Bouquot JE. Oral leukoplakia and erythroplakia: A review and update. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1994; 6: 9-17.



51. Queyrat L. Erythroplasia de gland. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1911; 22: 378-382.
52. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975; 36: 1021-1028.
53. Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, et al. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9: 639-645.
54. Zain RB, Ikeda N, Razak IA, et al. A national epidemiological survey of oral mucosal lesions in Malaysia. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 377-383.
55. Lay KM, Sein K, Myint A, et al. Epidemiologic study of 600 villagers of oral precancerous lesions in Bilogyun: preliminary report. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1982; 10: 152-155.
56. Nair U, Bartsch H, Nair J. Alert for an epidemic of oral cancer due to use of the betel quid substitutes gutkha and pan masala: a review of agents and causative mechanisms. *Mutagenesis* 2004; 19: 251-262.
57. Avon SL. Oral mucosal lesions associated with use of quid. *J Can Dent Assoc* 2004; 70: 244-248.
58. Martin GC, Bron JP, Eifler CW, et al. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 945-954.
59. Rossie KM, Guggenheimer J. Thermally induced „nicotine“ stomatitis. A case report. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol* 1990; 70: 597-599.
60. Pindborg JJ, Mehta FS, Gupta PC, et al. Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: A study of palatal lesions among 10,169 villagers. *Br J Cancer* 1971; 25: 10-20.
61. Ortiz GM, Pierce AM, Wilson DF. Palatal changes associated with reverse smoking in Filipino woman. *Oral Dis* 1996; 2: 232-237.
62. Eisen D. The Clinical features, malignant potential, and systemic association of oral lichen planus; a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-214.
63. Lanfranchi-Tizeira HE, Aguiar SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med Oral* 2003; 8: 2-9.
64. Fulling HJ. Cancer development in oral lichen planus: A follow-up study of 327 patients. *Arch Dermatol* 1973; 108: 667-669.
65. Bernard NA, Scully C, Eveson JW, et al. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 421-424.
66. Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma: a case report and update of the literature. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 543-547.
67. Camisa C, Hamaty FG, Gay D. Squamous cell carcinoma of the tongue arising in lichen planus; a case report and review of the literature. *Cutis* 1998; 62: 175-178.
68. Markopoulos AK, Antonides D, Papanayotou P, et al. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol* 1997; 33: 263-269.
69. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2003; 96: 32-37.
70. Pindborg JJ, Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol* 1966; 22: 764-779.
71. Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, et al. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1985; 13: 340-341.
72. Anuradha CD, Devi CS. Serum protein, ascorbic acid & iron & tissue collagen in oral submucous fibrosis – a preliminary study. *Indian J Med Res* 1993; 98: 147-151.
73. Shah B, Lewis MA, Bedi R. Oral submucous fibrosis in 11-year-old Bangladeshi girl living in the United Kingdom. *Br Dent J* 2001; 191: 130-132.
74. Dave BJ, Trivedi AH, Adharyu SG. Role of areca nut consumption in the cause of oral cancer. A cytogenetic assesment. *Cancer* 1992; 70: 1017-1023.
75. Lee CH, Ko YC, Huang HL, et al. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Br J Cancer* 2003; 88: 366-372.
76. Cox SC, Walker DM. Oral submucous fibrosis. A review. *Aust Dent J* 1996; 41: 294-299.
77. Gupta PC, Hebert JR, Bhonsle RB, et al. Dietary factors in oral leukoplakia and submucous fibrosis in a population-based case control study in Gujarat, India. *Oral Dis* 1998; 4: 200-206.
78. Lissowska J, Zatonski W. Tumors of the larynx in Poland compared to other European countries. Etiologic hypothesis. *Otolaryngol Pol* 1992; 46: 211-216.
79. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 2000; 87: 122-128.
80. Kirchner JA, Carter D. Pathology of the larynx. In: Sternberg SS (ed.); *Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 931.
81. Herrero R. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 47-51.
82. Gorgoulis VG, Zachartos P, Kotsinas A, et al. Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999; 30: 274-283.
83. Smith EM, Summersgill KF, Allen J, et al. Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1069-1076.
84. Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 370-373.
85. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 1195-1199.
86. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2013-2018.
87. Mercante G, Bacciu A, Ferri T, et al. Gastroesophageal reflux as a possible co-promoting factor in the development of the squamous-cell carcinoma of the oral cavity, of the larynx and of the pharynx. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2003; 57: 113-117.
88. Cianci R, Galli J, Agostino S, et al. Gastric surgery as a long-term risk factor for malignant lesions of the larynx. *Arch Surg* 2003; 138: 751-755.
89. Galli J, Cammarota G, Calo L, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 1861-1865.
90. Galli J, Calo L, Agostino S, et al. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23: 377-382.
91. Skowronek J, Zemla B. Epidemiology of lung and larynx cancers in coal mines in Upper Silesia – preliminary results. *Health Phys* 2003; 85: 365-370.
92. Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 527: 160-164.
93. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, et al. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. *Am J Ind Med* 1998; 33: 537-542.
94. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, et al. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 278-84.
95. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 213-223.
96. Dietz A, Ramroth H, Urban T, et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108: 907-11.
97. Smith AH, Handley MA, Wood R. Epidemiological evidence indicates asbestos causes laryngeal cancer. *J Occup Med* 1990; 32: 499-507.
98. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*. 1992; 69: 2244-2251.
99. Griffiths H, Molony NC, Malony NC. Does asbestos cause laryngeal cancer? *Clin Otolaryngol* 2003; 28: 177-182.
100. Wight R, Paleri V, Arullendran P. Current theories for the development of nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 73-77.
101. Majores M, Parkhill EM, Devine KD. Malignant transformation of benign laryngeal papillomas in children after radiation therapy. *Surg Clin North Am* 1963; 43: 1049-1061.



102. Esteve J, Riboli E, Pequinot G, et al. Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 240-252.
103. Riboli E, Kaaks R, Esteve J. Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 147-156.
104. Ash JE, Raum M. An atlas of otolaryngic pathology. The Armed Forces Institute of Pathology 1956; 308-309.
105. Frangežl, Gale N, Luzar B. The interpretation of leukoplakia in laryngeal pathology. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; Suppl 527: 142-144.
106. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck* 1991; 13: 488-497.
107. Makowska W, Bogacka-Zatorska E, Rogozinski T. Human papillomavirus (HPV) in laryngeal leukoplakia. *Otolaryngol Pol* 2001; 55: 395-398.
108. Fouret P, Dabit D, Sibony M, et al. Expression of p53 protein related to the presence of human papillomavirus infection in precancer lesions of the larynx. *Am J Pathol* 1995; 146: 599-604.
109. Poljak M, Gale N, Kambič V. Human papillomaviruses: a study of their prevalence in the epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; Suppl 527: 66-69.
110. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994; 104: 523-527.
111. Moore RL, Lattes R. Papillomatosis of the larynx and bronchi; with 34-year follow-up. *Cancer* 1959; 12: 117-126.
112. Sperry K. Lethal asphyxiating juvenile laryngeal papillomatosis: a case report with human papillomavirus in situ hybridization analysis. *Am J Forensic Med Pathol* 1994; 15: 146-150.
113. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, et al. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3098-3103.
114. Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, et al. Human papilloma viruses: a study of their prevalence in the normal larynx. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 319-320.
115. Klozar J, Taudy M, Betka J, et al. Laryngeal papilloma – precancerous condition? *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 527: 100-102.
116. Mahnke CG, Frölich O, Lippert BM, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis. Retrospective analysis of 95 patients and review of the literature. *Otolaryngol Pol* 1996; 50: 567-578.
117. Lindeberg H, Elbrond O. Malignant tumours in patients with a history of multiple laryngeal papillomas: the significance of irradiation. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 149-151.
118. Tsutsumi K, Nakajima T, Gotoh M, et al. In situ hybridization and immunohistochemical study of human papillomavirus infection in adult laryngeal papillomas. *Laryngoscope* 1989; 99: 80-85.
119. Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5425-5429.
120. Yoder MG, Batsakis JG. Squamous cell carcinoma in solitary laryngeal papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 745-748.
121. Barnes L, Tsao M-S, Fraser RS, et al. Human papillomavirus-11 DNA in a patient with chronic laryngotracheobronchial papillomatosis and metastatic squamous-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 317: 873-878.
122. Guillou L, Sahli R, Chaubert P, et al. Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomatosis. Evidence of human papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 891-898.
123. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988; 41: 483-491.
124. Mineta H, Ogino T, Amano HM, et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18: 4765-4768.
125. Morgan DW, Abdullah V, Quiney R, et al. Human papilloma virus and carcinoma of the laryngopharynx. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 288-290.
126. Laforest L, Luce D, Goldberg P, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med* 2000; 57: 767-773.
127. Siddiq MA, Sood S, Strachan D. Pharyngeal pouch (Zenker's diverticulum). *Postgrad Med J* 2001; 77: 506-511.
128. Bradley PJ, Kochar A, Quraishi MS. Pharyngeal pouch carcinoma: real or imaginary risks? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 1027-1032.
129. Hayes RB, Kardaun JW, de Bruyn A. Tobacco use and sinonasal cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56: 843-846.
130. Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18: 367-388.
131. Olsen JH. Epidemiology of sinonasal cancer in Denmark, 1943-1982. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1987; 95: 171-175.
132. Luce D, Leclerc A, Begin D, et al. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 147-157.
133. Lund VJ. Malignancy of the nose and sinuses. Epidemiological and aetiological considerations. *Rhinology* 1991; 29: 57-68.
134. Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol* 2003; 56: 174-181.
135. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, et al. Epstein-Barr virus is present in a wide histological spectrum of sinonasal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 994-1001.
136. Christensen WN, Smith RR. Schneiderian papillomas: a clinicopathologic study of 67 cases. *Hum Pathol* 1986; 17: 393-400.
137. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope* 1995; 105: 72-79.
138. Kraft M, Simmen D, Casas R, et al. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 709-714.
139. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80: 192-206.
140. Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. *Laryngoscope* 2003; 113: 1548-1556.
141. Kaufman MR, Brandwein MS, Lawson W. Sinonasal papillomas: clinicopathologic review of 40 patients with inverted and oncocytic schneiderian papillomas. *Laryngoscope* 2002; 112: 1372-1377.
142. Thorp MA, Oyarzabal-Amigo MF, du Plessis JH, et al. Inverted papilloma: a review of 53 cases. *Laryngoscope* 2001; 111: 1401-1405.
143. Ridolfi FL, Lieberman PH, Erlandson RA, et al. Schneiderian papillomas; a clinicopathologic study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 43-53.
144. Snyder RN, Perzin KH. Papillomatosis of the nasal cavity and paranasal sinuses (inverted papilloma, squamous papilloma): clinicopathologic study. *Cancer* 1972; 30: 668-690.
145. Kapadia SB, Barnes L, Pelzman K, et al. Carcinoma ex oncocytic Schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 332-338.
146. Maitra A, Baskin LB, Lee EL. Malignancies arising in oncocytic schneiderian papillomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1365-1367.
147. Brandwein M, Steinberg B, Thung S, et al. Human papillomavirus 6-11 and 16-18 in Schneiderian inverted papillomas. *Cancer* 1989; 63: 1708-1711.
148. Arndt O, Nattelmann K, Brock J, et al. Inverted papilloma and its association with human papillomavirus (HPV). A study with polymerase chain reaction (PCR). *HNO* 1994; 42: 670-676.
149. Beck JC, McClatchkey KD, Lesperance MM, et al. Human papillomavirus types important in progression of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 558-563.
150. Gaffey MJ, Frierson HF, Weiss LM, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in sinonasal Schneiderian papillomas. An in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 475-482.



151. Iong L, Berrino F, Coebergh JW. Variation in survival for adults with nasopharyngeal cancer in Europe, 1978-1989. *EUROCARE Working Group*. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2162-2166.
152. da Lilly-Tariah OB, Somefun AO. Malignant tumours of the nasopharynx at Jos University Teaching Hospital, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2003; 10: 99-102.
153. Johannsson J, Sveinsson T, Agnarsson BA, et al. Malignant nasopharyngeal tumours in Iceland. *Acta Oncol* 1997; 36: 291-294.
154. Shanmugaratnam K, Chan SH, de-The G, et al. Histopathology of nasopharyngeal carcinoma: correlations with epidemiology, survival rates and other biological characteristics. *Cancer* 1979; 44: 1029-1044.
155. Jaennel D, Bouvier G, Huber A. Nasopharyngeal carcinoma: an epidemiological approach to carcinogenesis. *Cancer Surv* 1999; 33: 125-155.
156. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 421-429.
157. Takeshita H, Furukawa M, Fujieda S, et al. Epidemiological research into nasopharyngeal carcinoma in the Chubu region of Japan. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26: 277-286.
158. Chan S. H. Aetiology of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med* 1990; 19: 201-207.
159. Hildesheim A, Anderson LM, Chen CJ, et al. CYP2E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1207-1212.
160. Yu MC, Ho JHC, Lai SH, et al. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986; 46: 956-961.
161. Yu MC, Huang TB, Henderson BE. Diet and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangzhou, China. *Int J Cancer* 1989; 43: 1077-1082.
162. Yu MC, Nichols PW, Zou XN, et al. Induction of malignant nasal cavity tumors in Wistar rats fed Chinese salted fish. *Br J Cancer* 1989; 60: 198-201.
163. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000; 86: 364-369.
164. Lo KW, Tsao SW, Leung SF, et al. Detailed deletion mapping on the short arm of chromosome 3 in nasopharyngeal carcinomas. *Int J Oncol* 1994; 4: 1359-1364.
165. Hu LF, Eiriksdottir G, Lebedeva T, et al. Loss of heterozygosity on chromosome arm 3p in nasopharyngeal carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 17: 118-126.
166. Huang DP, Lo KW, van Hasselt CA, et al. A region of homozygous deletion on chromosome 9p21-22 in primary nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 4003-4006.
167. Hui ABY, Lo KW, Leung SF, et al. Loss of heterozygosity on the long arm of chromosome 11 in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 3225-3229.
168. Tsang YS, Lo KW, Leung SF, et al. Two distinct regions of deletion on chromosome 13q in primary nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 83: 305-308.
169. Mutirangura A, Pornthanakasem W, Sriuranpong V, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 14 in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 78: 153-156.
170. Chan AS, To KF, Lo KW, et al. High frequency of chromosome 3p deletion in histologically normal nasopharyngeal epithelia from southern Chinese. *Cancer Res* 2000; 60: 5365-5370.
171. Brugere J, Point D, Sancho-Garnier H, et al. Epidemiology of malignant tumours of the nasopharynx in France: retrospective and prospective studies. *IARC Sci Publ* 1978; (20): 241-9.
172. Johannsson J, Sveinsson T, Agnarsson BA, et al. Malignant nasopharyngeal tumours in Iceland. *Acta Oncol* 1997; 36: 291-294.
173. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, et al. Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 587-593.
174. Zhu K, Levine RS, Brann EA, et al. A population-based case-control study of the relationship between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 507-12.
175. Nicholls JM, Agathangelou A, Fung K, et al. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. *J Pathol* 1997; 183: 164-168.
176. Holding U, Winther Nielsen H, Daugaard S, et al. Human papillomavirus types 11 and 16 detected in nasopharyngeal carcinoma by the polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1994; 104: 99-102.
177. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 693-698.
178. Sudbo J, Reith A. Which putatively pre-malignant oral lesions become oral cancer? *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 63-70.
179. Bockmuhl U, Petersen I. DNA ploidy and chromosomal alterations in head and neck squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2002; 441: 541-50.
180. Sudbo J, Lippman SM, Lee JJ, et al. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1405-1413.
181. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol* 2000; 36: 256-263.
182. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 2: chromosomal aberrations. *Oral Oncol* 2000; 36: 311-327.
183. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications. *Oral Oncol* 2000; 36: 404-413.
184. Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 1993; 7: 139-146.
185. Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: Implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996; 56: 2488-2492.
186. Westra WH, Sidransky D. Phenotypic and genotypic disparity in premalignant lesions: of calm water and crocodiles. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1500-1501.
187. Lippman SM, Lee JJ, Sabichi AL. Cancer chemoprevention: progress and promise. *J Natl Cancer Inst* 1998 Oct 21; 90 (20): 1514-28.
188. Mao L, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, et al. Phenotype and genotype of advanced premalignant head and neck lesions after chemopreventive therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1545-1551.
189. Nunes DN, Kowalski LP, Simpson AJ. Detection of oral and oropharyngeal cancer by microsatellite analysis in mouth washes and lesion brushings. *Oral Oncol* 2000; 36: 525-528.
190. Spafford MF, Koch WM, Reed AL, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma among exfoliated oral mucosal cells by microsatellite analysis. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 607-612.
191. Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. In: *Proceedings of the Race Betterment Conference*. Battle Creek, Michigan, Race Betterment Foundation 1928; 528.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Janusz Kaczmarek**
 Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej
 Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań

