

Rak płaskonabłonkowy języka o niekorzystnym przebiegu klinicznym u 36-letniego chorego – opis przypadku

Squamous cell carcinoma of the tongue of unfavorable clinical course in 36-year old patient – case report

Patryk Philavong¹, Bartosz Mroczyk¹, Anna Bartochowska²

¹Studenckie Koło Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej przy Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

W artykule został przedstawiony przypadek 36-letniego pacjenta ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym języka o wysokim zaawansowaniu miejscowym i niekorzystnym przebiegu klinicznym. Pierwotnie był on leczony radiochemioterapią, a następnie kilkakrotnie operowany ze względu na występowanie wznów. W omówieniu zawarto ogólną charakterystykę raka płaskonabłonkowego języka, zwrócono uwagę na czynniki zwiększające ryzyko zachorowania i prawdopodobieństwo nawrotów, przybliżono najnowsze rekomendacje dotyczące procesu diagnostycznego i terapeutycznego.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy, język, leczenie, wznowy.

Abstract

We present a case of 36-years old patient with recurrent squamous cell carcinoma of the tongue which was repeatedly treated by radio-chemotherapy and surgery. The article focuses on risk factors, patterns of recurrence and new recommendations for the diagnosis and treatment.

Key words: squamous cell carcinoma, tongue, treatment, recurrence.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2015; 2: 32–36)

Wstęp

Najczęstszym nowotworem złośliwym jamy ustnej jest rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma* – SCC). W obrębie języka lokalizuje się w 35% przypadków. Inne nowotwory języka, takie jak rak brodawkowy, gruczołowy lub limfoepitelialny, występują stosunkowo rzadko (5%). Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju guza należą palenie papierosów, żucie tytoniu i betelu, nadużywanie alkoholu oraz zła higiena jamy ustnej. Wydaje się, że istotne znaczenie ma ekspozycja na węglowodory, azbest i opary spawalnicze, jak również rodzaj diety (zwłaszcza pikantne potrawy) oraz niedobór witaminy A i C [1]. Ostatnio podkreśla się również wpływ infekcji wirusem brodawczaka ludzkie-

go (HPV), przede wszystkim u osób dorosłych poniżej 40. roku życia bez nałogów. W Stanach Zjednoczonych i krajach rozwiniętych obserwuje się od lat 70. ubiegłego wieku znaczący wzrost liczby zachorowań, zwłaszcza u ludzi młodych. W Indiach występuje u 6,5 na 100 000 mężczyzn, a we Francji nawet u 8 na 100 000. Zdaniem niektórych autorów może być on związany z rosnącą popularnością palenia marihuany, stosowaniem suplementów żywności i zmianą zwyczajów seksualnych [2, 3].

Opis przypadku

Pacjent 36-letni zgłosił się do laryngologa w marcu 2010 r. z bólem języka i ciemnym, okrągłym przebar-



wieniem na języku, które stopniowo powiększało się od września 2009 r. Nie spożywał alkoholu i nie palił papierosów. Na podstawie wycinka pobranego ze zmiany rozpoznano SCC (*carcinoma planoepitheliale keratodes G2*) języka, o zaawansowaniu miejscowym T4N0M0. Ze względu na rozległość i lokalizację zmiany chory został zakwalifikowany do pierwotnej radiochemioterapii, którą prowadzono od maja do lipca 2010 r. Po zakończeniu leczenia onkologicznego zaproponowano następujący schemat *follow-up*: kontrolne badanie laryngologiczne 1 raz w miesiącu + badanie ultrasonograficzne (USG) szyi co 3 miesiące + rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging – MRI*) szyi co pół roku.

W kwietniu 2011 r. nastąpił nawrót dolegliwości bólowych języka. W MRI twarzoczaszki zaobserwowano rozległą wznowę miejscową (ryc. 1). W czerwcu 2011 r. w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu przeprowadzono zabieg blokowej resekcji języka, dna jamy ustnej i trzonu kości gnykowej z częściową resekcją trzonu żuchwy i rekonstrukcją płatem wolnym z mikrozespoleciem naczyniowym z uda lewego (ryc. 2). Marginesy pobrane śródoperacyjnie wykluczyły naciek nowotworowy w obrębie migdałka podniebiennego lewego, w łoży nagłośni, dołku językowo-nagłośniowym prawym i węzłach chłonnych po stronie prawej. W preparacie operacyjnym obejmującym fragment żuchwy oraz tkanki dna jamy ustnej z guzem stwierdzono *carcinoma planoepitheliale keratodes recidivans*. Minimalny margines chirurgiczny tylny wyniósł poniżej 0,1 cm. Nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych.

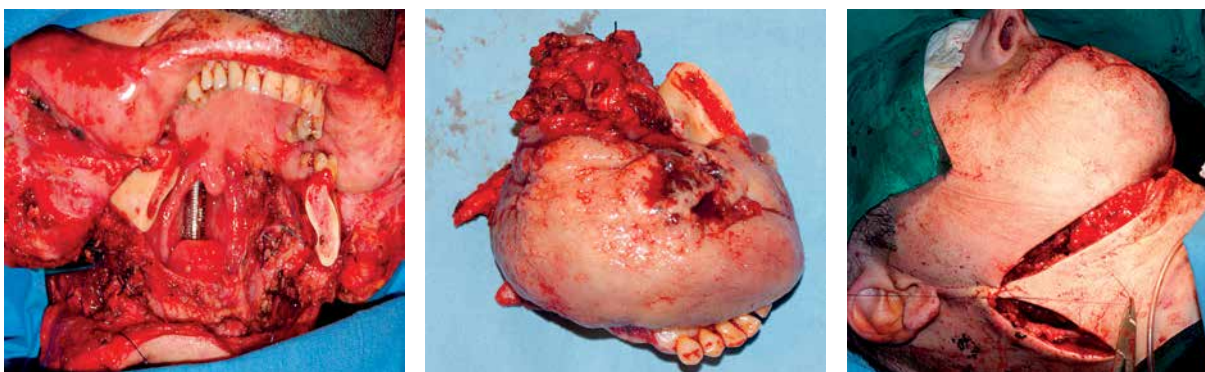
W styczniu 2013 r. w kontrolnym badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography-computed tomography – PET-CT*) wysunięto podejrzenie wznowy miejscowej w obrębie krtani. W USG szyi nie stwierdzono zmian w układzie chłonnym, natomiast w rzucie przedziona krtani po stronie lewej uwidoczniono obszar o wymiarach 1,0 × 0,6 cm o niskiej echogenności i wyraźnym odgraniczeniu od otaczających tkanek. W mikrolaryngoskopii wg Klein-



Rycina 1. Rezonans magnetyczny twarzoczaszki z kwietnia 2011 r. – rozległa wznowa miejscowa

sassera potwierdzono histopatologicznie naciek nowotworowy. Podjęto decyzję o całkowitej laryngektomii z częściowym usunięciem uprzednio przeszczepionego płata skórno-powięziowo-mięśniowego udowego wraz z nasadą zrekonstruowanego języka. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego z krtani stwierdzono *carcinoma planoepitheliale partim keratodes G2 (rT4N0M0)*. Zmiana nowotworowa naciekała chrząstkę tarczową, skórę i nagłośnię. Dolną linię cięcia oceniono jako wolną od zmian nowotworowych. Tkanka tłuszczowa przedkrtaniowa oraz tarczycza również nie wykazywały cech nacieku nowotworowego.

W styczniu 2014 r. w okolicy tracheostomii pojawiła się czerwona guzowata określona jako pierwsza wznowa. W badaniu USG uwidoczniono ją jako obszar o niskiej echogenności i zatartym odgraniczeniu o śred-



Rycina 2. Dokumentacja fotograficzna zabiegu chirurgicznego – resekcja języka, dna jamy ustnej i trzonu kości gnykowej z częściową resekcją trzonu żuchwy i rekonstrukcją płatem udowym (czerwiec 2011 r.)





Rycina 3. Stan pacjenta po resekcji wznowy wokół tracheostomii i ściany przełyku oraz po rekonstrukcji ubytku skóry płatem naramiennym (czerwiec 2015 r.)

nicy 1,3 × 1,0 cm. W rozpoznaniu histopatologicznym zmiany stwierdzono ponownie *carcinoma planoepitheliale keratodes* G2. Naciek nowotworowy obejmował okolicę tracheostomii, skórę i ścianę tchawicy. Usunięto w całości guz dolnego bieguna tracheostomii o długości 2,5 cm wraz z pozostałym gruczolem tarczowym, założono również drenaż do brachyterapii. Tarczycza i linie cięcia były wolne od zmian nowotworowych. Pacjenta skierowano do Zakładu Brachyterapii w celu dalszego leczenia.

Drugą wznowę wokół dolnego bieguna tracheostomii stwierdzono w grudniu 2014 r. Została ona w całości usunięta wraz z marginesem zdrowych tkanek. W badaniu histopatologicznym stwierdzono to samo utkanie nowotworowe, które zaobserwowano przy pierwszej wznowie.

Ostatnia hospitalizacja z powodu kolejnej wznowy guza miała miejsce w czerwcu i lipcu 2015 r. Wykonano wówczas resekcję wznowy okolicy górnego i bocznego lewego bieguna tracheostomii o średnicy ok. 3 cm z częściową resekcją nacieczonej przedniej ściany przełyku. Ubytek skóry zrekonstruowano płatem uszypułowanym naramiennym lewym (ryc. 3). Po raz kolejny rozpoznano *carcinoma planoepitheliale partim keratodes* G2 naciekający mięśnie szkieletowe.

W połowie lipca 2015 r. w Klinice Chirurgii Ogólnej wykonano u chorego przezskórną endoskopową gastrostomię. W drugiej dobie po zabiegu wystąpiło krwawienie z rurki tracheostomijnej. Po jej wyjęciu i odessaniu krwi z drzewa oskrzelowego stwierdzono krwawienie z żołądka przez przetokę tchawiczo-przeły-

kową. W przebiegu pooperacyjnym wystąpiło również prawostronne zapalenie płuc oraz zakażenie miejscowe rany na ramieniu (m.in. *Klebsiella pneumoniae* sp.).

Ze względu na nawracające niskie wartości parametrów morfologii krwi kilkakrotnie przetoczono u pacjenta koncentrat krwinek czerwonych (KKCz). Z powodu wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności tarczycy i przytarczyc, po konsultacji endokrynologicznej, włączono suplementację hormonalną i elektrolitową.

W czasie hospitalizacji pacjent przyjmował następujące leki: sulfametoksazol + trimetoprim, piperacylinę + tazobaktam, paracetamol, metamizol, ketoprofen, buprenorfina, omeprazol, enoksaparynę, metylprednizolon, deksametazon, furosemid, estazolam, wapń + cholekalcyferol, lewotyrosynę, 5% glukozę i PWE.

W badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej z końca lipca 2015 r. nie stwierdzono przerzutów do płuc. Pacjenta skierowano na konsultację onkologiczną w celu rozważenia teleradioterapii na okolicę tracheostomii.

Omówienie

Rak płaskonabłonkowy języka najczęściej lokalizuje się na jego bocznej i brzusznej powierzchni. Występuje w formie endofitycznej (wrzodziejącej) lub egzofitycznej. Może rozwijać się *de novo* lub jako rak *in situ*, na podłożu leukoplakii, erytroplakii, włóknienia podśluzówkowego lub liszaja płaskiego. Rak języka występuje trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, szczególnie w grupie wiekowej 50–70 lat, ale może dotyczyć również pacjentów młodszych [4]. Przeważają mężczyźni spożywający duże ilości wysokoprocentowego alkoholu i palące [5], choć ta reguła nie znajduje potwierdzenia u przedstawionego chorego. W żadnym z materiałów tkankowych (zarówno wycinków pobranych pierwotnie, jak i materiałów pooperacyjnych) nie opisano również nadekspresji białka p16 oraz nie potwierdzono infekcji HPV. Wydaje się zatem, że w przypadku omawianego chorego mogły mieć znaczenie inne czynniki, w tym niekorzystne mutacje genetyczne.

Rak języka i dna jamy ustnej charakteryzuje się szybkim tempem wzrostu i dużą złośliwością kliniczną. Złym czynnikiem rokowniczym są wczesne przerzuty do węzłów chłonnych szyi, zwłaszcza obustronne [5]. Wśród objawów pacjenci zgłaszają ból ucha, upośledzenie węchu, smaku i dolegliwości fizyczne, które mogą utrudniać oddychanie, odżywianie i mowę. Ból języka występuje natomiast stosunkowo późno – u opisywanego pacjenta był natomiast jednym z pierwszych symptomów choroby. Krwawienia, trudności w połykaniu i zaburzenia mowy są związane z zaawansowanym stadium choroby [1].

Diagnostyka mająca na celu ustalenie stopnia zaawansowania choroby powinna obejmować szczegółowe badanie laryngologiczne oraz określone



w rekomendacjach badania dodatkowe. Diagnostyka obrazowa, najczęściej tomografia komputerowa, jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz nowotworów o zaawansowaniu T3–4. Umożliwia ona oszacowanie wielkości guza w stopniu porównywalnym z pomiarem w czasie zabiegu chirurgicznego i w konsekwencji zaplanowanie właściwego postępowania terapeutycznego. Konieczne jest także wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe (RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach). Przeprowadza się ponadto USG szyi z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową (BAC) węzłów chłonnych, pantomogram żuchwy (przy podejrzeniu naciekania kości), rezonans magnetyczny, które pozwalają na ocenę stopnia zaawansowania (głębokość i zakres naciekania okolicznych struktur i obecność przerzutów). Podstawę rozpoznania stanowi biopsja wycinkowa ogniska pierwotnego [6].

Stosuje się ocenę stopnia zaawansowania klinicznego (TNM), która umożliwi dokonanie wyboru najlepszego sposobu leczenia. Stopień T1 ustala się w przypadku guza o średnicy poniżej 2 cm w największym wymiarze, stopień T2 przy zmianach 2–4 cm, stopień T3 przy średnicy guza powyżej 4 cm. W stopniu T4a guz nacieka warstwę korową kości, głębokie mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową oraz skórę twarzy. W stopniu T4b nacieki obejmuje przestrzeń mięśni żwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną [4].

W przypadku stopnia zaawansowania T1N0 terapia polega na resekcji guza wraz z marginesem zdrowych tkanek (1 cm) oraz na limfadenektomii szyi (grup I, II i III) po stronie guza. We wczesnych zmianach zlokalizowanych w linii pośrodkowej, w odległości większej niż 0,5 cm od żuchwy, w guzach o stopniu zróżnicowania G3 powinno się rozważyć brachyterapię. W stopniu T2N0 leczenie należy dodatkowo uzupełnić radioterapią w przypadkach o niepewnym lub zbyt małym marginesie resekcji, naciekania tkanek rozproszonymi komórkami raka, niskiego zróżnicowania nowotworu, stwierdzenia nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyjnych. Stopnie T3-4N0, poza wskazaniami wymienionymi w stopniu T2N0, wymagają resekcji części lub połowy żuchwy z jednoczesną rekonstrukcją ubytku odległym płatem naczyniowym. W stopniach T1-4N1-3 leczenie polega na wycięciu guza, w zależności od stopnia zaawansowania zmian węzłowych na selektywnej lub kompleksowej resekcji węzłów chłonnych (SND lub CND) oraz w zależności od czynników rokowniczych na uzupełniającej radio- lub chemioterapii. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, u których nie zdiagnozowano naciekania żuchwy, stosuje się radykalną chemioradio-

terapię lub radioterapię, natomiast w przypadku zajęcia żuchwy – indukcyjną chemioterapię z możliwością resekcji przy uzyskaniu regresji zmiany. Obecność cechy M1 (przerzuty odległe) przemawia za zindywidualizowaniem postępowania [4].

W badaniu histopatologicznym opisywanego pacjenta stwierdzono stopień zaawansowania guza T4N0M0. Wdrożono leczenie zgodne z przedstawionymi powyżej rekomendacjami.

Często niezbędnym elementem terapii jest wycięcie węzłów chłonnych szyi, które jest wskazane zawsze w przypadku przerzutów. Ryzyko ich wystąpienia w regionalnym układzie chłonnym jest wysokie. Z tego powodu istotną rolę w leczeniu odgrywa elektywne wycięcie (*elective neck dissection*) i/lub napromienianie układu chłonnego szyi [4]. Skuteczność *elective neck dissection* we wczesnych stadiach raka, nawet bez klinicznych objawów rozsiewu choroby nowotworowej (T1/T2N0), potwierdzają liczne analizy. U ponad 16% pacjentów po wyłącznej glossektomii pojawiły się przerzuty w lokalizacji szyjnej, u dodatkowych 20% wykryto utajone ogniska przerzutowe w lokalnych węzłach chłonnych. Przeżywalność w tej grupie wynosi jedynie 33%, podczas gdy u pacjentów po glossektomii i *neck dissection* wartość ta wzrasta do 55% [7, 8]. W kilkuletniej obserwacji pooperacyjnej u ok. 70% pacjentów po *neck dissection* i radioterapii nie stwierdza się wznów i przerzutów w obrębie szyi. Pięcioletnia przeżywalność wzrasta wówczas do 86%, a 10-letnia do 52% [9].

Rak płaskonabłonkowy u mężczyzn poniżej 40. roku życia ma zwykle bardzo agresywny przebieg. Wyniki leczenia są niezadowolające nawet u pacjentów z relatywnie wczesną manifestacją pierwszych objawów. W 57% przypadków występuje niewydolność funkcji narządów w obrębie głowy i szyi, natomiast w 47% następuje zgon spowodowany chorobą nowotworową. W piśmiennictwie jest doniesienie, że u 5 spośród 6 pacjentów poniżej 40. roku życia z SCC w obrębie języka, których w latach 1971–1991 hospitalizowano w University of Wisconsin Hospital and Clinics, rozwinęła się zaawansowana niewydolność okolicznych narządów, a zgon nastąpił u 4 z nich. Warto więc podkreślić, że wiek jest istotnym czynnikiem rokowniczym – ryzyko zgonu jest większe u młodych pacjentów. Konieczne jest bardziej agresywne postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych [10]. Agresywne leczenie może mieć jednak znaczący wpływ na jakość życia, zwłaszcza w przypadku uszkodzenia struktur biorących udział w połykaniu, oddychaniu i mowie. Radykalne operacje zmieniają również wygląd pacjenta [11]. Poważnym problemem u pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu są lokalne wznowy, stwierdzane również u opisywanego mężczyzny. Częstość ich występowania jest wyraźnie większa w przypadku pozytywnych marginesów operacyjnych i w typie endofitycznym SCC. Ma-



nifestacja wznowy wokół tracheostomii u prezentowanego pacjenta pojawiła się dotychczas trzykrotnie i jest przypadkiem kazuistycznym, *de facto* nieopisywanym w dostępnej literaturze medycznej.

W przypadku wysokiego gradingu, czyli stopnia naciekania (G3), prawdopodobieństwo zajęcia okolicznych węzłów chłonnych i odległych przerzutów jest istotnie większe, co wyraźnie zmniejsza szanse przeżycia pacjentów. Jednocześnie nie ma on wpływu na częstość wznów, a to one właśnie stanowią najczęstszy powód hospitalizacji pacjenta. Warto również wspomnieć, że wyższy grading jest skorelowany z większymi rozmiarami guza pierwotnego i stwierdzany przede wszystkim u młodszych pacjentów [12].

Wnioski

Klinicznie nowotwory złośliwe jamy ustnej charakteryzują się dużą różnorodnością. Czynniki wpływające na podjęcie decyzji o planowanym leczeniu można ogólnie podzielić na: zależne od guza, od stanu ogólnego chorego oraz możliwości i doświadczenia ośrodka. W dobrej medycynie spersonalizowanej istotne znaczenie podczas leczenia i monitorowania ma podejście indywidualne, modyfikujące schematy postępowania w zależności od sytuacji klinicznej i oczekiwań chorego [11, 13].

Piśmiennictwo

1. Jarosławska-Zych A, Kupisz K. Rak jamy ustnej. *Nowa Medycyna* 2006; 2: 38-42.
2. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 268-74.
3. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000; 6: 75-84.
4. Kawecki A, Nawrocki S. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. 2013; 14-9.
5. Kruk-Zagajewska A, Wierzbicka M. Rak języka i dna jamy ustnej – rozpoznawanie i postępy w leczeniu. *Współcz Onkol* 2003; 7: 264-74.
6. Madana J, Laliberté F, Morand GB, et al. Computerized tomography based tumor-thickness measurement is useful to predict postoperative pathological tumor thickness in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 44: 49.
7. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, et al. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993; 15: 308-12.
8. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, et al. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 472-6.
9. Lee HJ, Zelefsky M, Kraus DH, et al. Long-term regional control after radiation therapy and neck dissection for base of tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 995-1000.
10. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 1994; 16: 107-11.
11. Licitra L, Mesía R, Keilholz U. Individualised quality of life as a measure to guide treatment choices in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2015 Nov 11. Artykuł przyjęty do druku.
12. Spiro RH, Guillaumondegui O Jr. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999; 21: 408-13.
13. Misiólek M. Choroby jamy ustnej. W: *Otolaryngologia kliniczna*. Niemczyk K, Jurkiewicz D, Składzień J i wsp. (red.). Wydawnictwo Medipage, Warszawa 2015; 451-71.

Adres do korespondencji:

Patryk Philavong
ul. Reja 9, 64-100 Leszno
e-mail: sulivanh92@gmail.com

