

Powstawanie wznowy lub drugich nowotworów pierwotnych jest często przyczyną niepowodzeń w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi. W ostatnich latach odnotowuje się stały wzrost częstości występowania danych nowotworów, co czyni je istotnym problemem natury klinicznej, gdyż odsetek przeżycia dla chorych, u których rozwinęło się drugie ognisko, gwałtownie zmniejsza się w porównaniu z przeżyciami dla chorych z jednym guzem. Przeżycia 5-letnie u chorych z drugim pierwotnym nowotworem wynoszą od 8–12 proc. Dla płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi drugie ognisko nowotworowe jest przyczyną zgonu w 71 proc. przypadków, podczas gdy pierwsze ognisko tylko w 15 proc. przypadków. Najnowsze badania z dziedziny biologii molekularnej oraz genetyki dają wgląd w mechanizm powstawania tych schorzeń i mogą tym samym przyczynić się do lepszej diagnostyki i być może większej wyleczalności. Artykuł jest próbą zebrania w jednej pracy wszystkich najważniejszych teorii, próbujących wyjaśnić proces kancerogenezy płaszczyznowej i dalej powstawania mnogich pierwotnych nowotworów. Praca przedstawia klasyczną teorię kancerogenezy płaszczyznowej Slaughter'a oraz kolejne, nowsze teorie z niej się wywodzące. Spór wokół teorii wyjaśniających powstawanie mnogich pierwotnych nowotworów nie jest czysto teoretyczny, gdyż dana koncepcja pociąga za sobą metodę terapii owych schorzeń. Dodatkowo zebrano najnowszą terminologię, wprowadzoną w publikacjach w kilku ostatnich latach z danej dziedziny, która nie jest jeszcze szeroko stosowana i nie znalazła opracowania w literaturze polskojęzycznej. Przeszczepienie danej terminologii na grunt polski ma na celu uporządkowanie oraz ujednoczenie stosowanego nazewnictwa.

Słowa kluczowe: nowotwory głowy i szyi, drugie pierwotne nowotwory, kancerogeneza płaszczyznowa.

Drugie pierwotne nowotwory głowy i szyi – przegląd teorii wyjaśniających ich powstawanie oraz najnowszej terminologii

Second primary tumors of head and neck: review of theories explaining their formation and the newest terminology

Maciej Giefing¹, Małgorzata Wierzbicka², Krzysztof Szyfter^{1,2}

¹Institut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

²Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

WSTĘP

Klinicyści wielokrotnie zwracają się do biologów molekularnych z pytaniem o źródła niepowodzeń w leczeniu nowotworów złośliwych. Jedno z podstawowych pytań stawianych przez chirurgów onkologów dotyczy mechanizmu powstawania wznów lub drugich nowotworów pierwotnych. Lektura publikacji z kilku ostatnich lat z dziedziny genetyki i biologii molekularnej skłania do próby zebrania w jednej pracy wszystkich głównych koncepcji, wyjaśniających zjawisko powstawania drugich pierwotnych nowotworów głowy i szyi oraz wiążącej się z nimi terminologii. Mnogość koncepcji i stosowanych definicji utrudnia porównanie wyników różnych grup badawczych, zajmujących się analizą podłoża genetycznego raków, a w skrajnych przypadkach wręcz je uniemożliwia lub prowadzi do błędnych wniosków. Rysuje się także inna potrzeba – literatura polskojęzyczna pod względem stosowanej terminologii pozostaje w tyle za literaturą anglojęzyczną, stąd konieczność ujednoczenia i przeszczerzenia na grunt polski najnowszych, wprowadzonych niedawno

terminów i klasyfikacji. W oparciu o najnowsze badania genetyczne próbuje się także coraz częściej odpowiedzieć na nurtujący problem niepowodzeń terapeutycznych.

Nowotwory głowy i szyi HNSCC (*Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*) stanowią poważny problem natury medycznej. Dane statystyczne wskazują, że stanowią 5 proc. ogółu złośliwych nowotworów w krajach rozwiniętych oraz aż do 50 proc. w krajach rozwijających się, stając się tym samym 6. pod względem częstości występowania grupą nowotworów. Szacuje się, że rocznie na świecie 500 tys. osób zapada na tę chorobę, przy czym gros zachorowań dotyczy pacjentów w wieku pomiędzy 50. a 70. rokiem życia [1–4]. W Polsce przez ostatnie 3 dekady odnotowuje się stały wzrost zachorowań na HNSCC, w tym głównie na nowotwory gardła dolnego i jamy ustnej, oraz wysoki poziom zapadalności na raka krtani. Tym samym Polska wpisuje się na listę krajów wysokiego ryzyka i największej śmiertelności u kobiet oraz śmiertelności utrzymującej się na stałym, wysokim poziomie u mężczyzn [5–7].

The recurrence and second primary tumors (SPT) are often the reason why the therapy of head and neck squamous cell carcinoma fails. In recent years a regular increase in the SPT occurrence was observed, which turned out it to be an important clinical problem, because the percentage of survivals for patients who developed second primary tumors drops dramatically compared to the patients with the index tumor only. The 5-year survival rate in patients with SPT varies from 8% to 12%. The second primary tumor causes 71% of deaths whereas the index tumor only 15%. The most recent research in the fields of molecular biology and genetics gives an insight into the mechanism according to which these tumors develop and can improve the diagnosis and maybe also the curability.

This article reviews all important theories dealing with the process of field cancerization and second primary tumors development. The already classic theory of field cancerization introduced by Slaughter is presented and also more recent theories originating from Slaughter's concept. The debate on the mechanism of second primary tumors development is not only theoretical because every theory implies a different therapy. Additionally, the newest terminology introduced in the recent publications that has not been yet widely used in the Polish literature is presented. The implementation of the terminology in Poland is aimed to order and standardize the nomenclature used.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, second primary tumors, field cancerization.

Nowotwory te powstają głównie z komórek nabłonka płaskiego, wielowarstwowego, nierogowaciejącego, które budują błonę śluzową górnego odcinka drogi pokarmowej i dróg oddechowych. Do grupy nowotworów głowy i szyi zalicza się nowotwory warg, jamy ustnej, gardła, krtani, zatok przynosowych, choć należy zaznaczyć, że nie wszystkie są pochodzenia płaskonabłonkowego [7, 8]. Przeżycia 5-letnie – podobnie jak przy innych nowotworach – są ściśle skorelowane ze stadium zaawansowania nowotworu oraz lokalizacją guza.

Wspomniane przyczyny niepowodzeń w leczeniu, z klinicznego punktu widzenia, to wystąpienie wznowy miejscowej, wznowy w układzie chłonnym szyi, przerzutów odległych lub drugiego nowotworu pierwotnego. W ostatnich 2 dekadach rozwój drugiego pierwotnego raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi stał się ważnym problemem klinicznym. Stwierdzono, że gdy pierwsze ognisko nowotworowe zlokalizowane jest w obrębie górnego odcinka dróg oddechowych lub drogi pokarmowej, rośnie prawdopodobieństwo, że drugi niezależny nowotwór także będzie zlokalizowany w tym regionie [9, 10]. Odsetek drugich nowotworów jest wyższy, niż by to wynikało z ogólnej statystyki zapadalności w danym przedziale wiekowym [11].

Już w XIX w. Renaud w 1847 r. oraz Rokitansky w 1855 r. opisali 2 niezależne nowotwory. Pojęcie drugiego pierwotnego ogniska nowotworowego (*second primary malignancy* – SPM, *second primary tumors* – SPT, *multiple primary tumors* – MPT) zostało zdefiniowane przez Billotha w 1869 r. Była to pierwsza próba uściślenia kryteriów rozpoznawania dwóch niezależnych nowotworów, spełniających następujące warunki: oba nowotwory mają różną budowę histologiczną, występują w różnych lokalizacjach i oba muszą dawać własne przerzuty. Pierwszą epidemiologię i przegląd przypadków opublikowali Warren

i Gates w 1932 r. [12]. Sformułowali także klasyfikację, zmodyfikowaną następnie przez Honga [13].

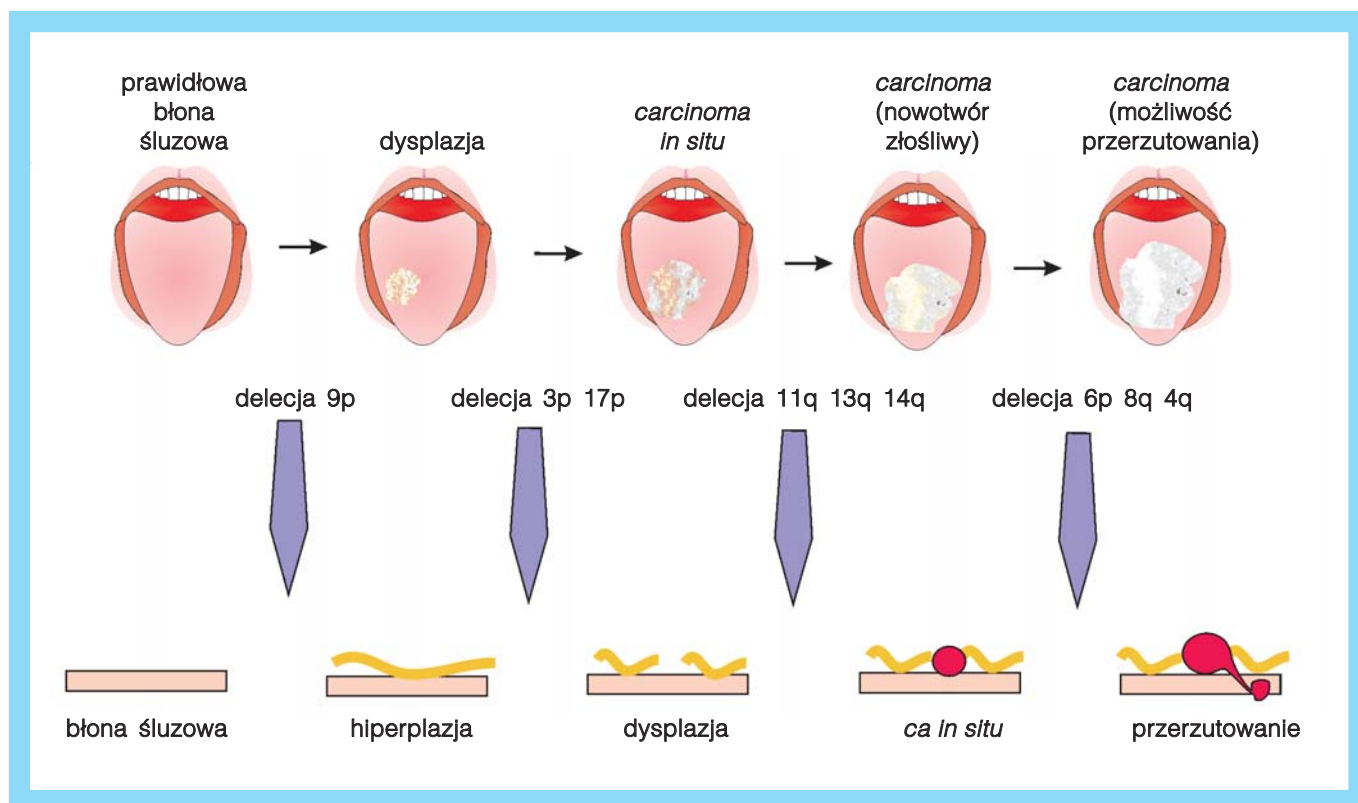
Współczesna definicja mnogich pierwotnych nowotworów złośliwych, oparta na klasyfikacji Warrena i Gatesa, została podana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) w 1991 r. Aby rozpoznać dwa pierwotne nowotwory, muszą być spełnione następujące warunki:

- 1) potwierdzenie w badaniu histologicznym, że oba guzy są nowotworami złośliwymi;
- 2) odrębna lokalizacja guzów, a jeżeli położone są w najbliższym sąsiedztwie, to muszą być przedzielone przynajmniej 2-centymetrowym obszarem zdrowej błony śluzowej; gdy rozwijają się w tym samym narządzie to musi upłynąć więcej niż 5 lat;
- 3) wykluczona zostaje możliwość, że drugi guz jest zmianą przerzutową, pochodzącą z ogniska pierwotnego [14].

Niektórzy autorzy skracają kryterium czasowe dla rozwoju nowotworu w obrębie jednego narządu do 36 mies. [15, 16]. Z kolei ostatnie kryterium w niektórych przypadkach, bez sięgania do badań molekularnych, bywa trudne do rozstrzygnięcia w praktyce klinicznej.

Mnogie pierwotne nowotwory złośliwe mogą występować jednocześnie (*simultaneous* – symultaniczne SPT); mogą zostać rozpoznane w odstępie do 6 mies. od zakończenia leczenia pierwszego nowotworu, zwanego *index* (*synchronous* – synchroniczne SPT), lub mogą rozwinąć się w toku wieloletniej obserwacji (*metachronous* – metachroniczne SPT) [10].

Częstość występowania SPT w regionie głowy i szyi oceniana jest na 9 do 36 proc. i od lat 80. odsetek SPT w regionie głowy i szyi wykazuje tendencję rosnącą [16–18]. Wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów można wytłumaczyć współistnieniem wielu



Ryc. 1. Tor mutacyjny dla nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi. Kolejne mutacje wiążą się ze zmieniającym się obrazem klinicznym [23]
Fig. 1. Multistep carcinogenesis of HNSCC. Subsequent mutations can be associated with an alternating clinical appearance [23]

czynników, takich jak większa świadomość i bardziej skrupulatne poszukiwanie nowego ogniska, nowoczesne metody diagnostyczne oraz skuteczne metody leczenia. Ważnym czynnikiem jest obniżanie się średniej wieku chorych oraz prawdopodobny, choć słabo udokumentowany i poznany wpływ rosnącego zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego. Wyższy odsetek wyleczeń i dłuższe okresy przeżycia, zwłaszcza w niskich stadiach zaawansowania nowotworu pierwotnego, mają duże znaczenie dla rozwoju SPT. I tak, częstość występowania drugich nowotworów wzrasta wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji: rozwój w 1. roku stwierdza się u ok. 10 proc. chorych, w okresie 10 lat u 17 proc. chorych, zaś przy obserwacji przekraczającej 11 lat u blisko 21 proc. chorych [16, 19].

Odsetki przeżycia u chorych, u których rozwinęło się drugie ognisko, spadają gwałtownie w porównaniu z przeżyciami dla chorych z jednym guzem. I tak, przeżycia 5-letnie wahają się od 8–12 proc., a drugie ognisko nowotworowe jest

przyczyną zgonu w 71 proc. przypadków, podczas gdy pierwsze u 15 proc. [9, 16]. W porównaniu z nowotworami synchronicznymi przeżycia są wyższe w grupie chorych z nowotworami metachronicznymi i wynoszą 68,9 proc. dla indeksu, a 26 proc. dla drugiego nowotworu [10, 20, 21]. Drugie ogniska nowotworowe o analogicznej lokalizacji i stopniu zaawansowania mają gorsze rokowanie, ponieważ rozwijają się w miejscach już uprzednio leczonych lub trudnych do wczesnego wykrycia i efektywnego leczenia. Dla chorych z nowotworami synchronicznymi średni czas przeżycia wynosił 18 mies., a przeżycia 5-letnie kształtują się na poziomie 11,9 proc. [17]. W przypadku guzów synchronicznych przeżycia zależą od tego, czy równoczesne wystąpienie 2 nowotworów wymagało zdecydowanej modyfikacji leczenia; jeżeli tak, to 5-letnie przeżycie spadało do 8 proc.; jeżeli można było zastosować typowy schemat leczenia – wynosiło 28 proc. [22].

Dane statystyczne wyraźnie wskazują na istotność z punktu wi-

dzenia klinicysty zjawiska powstawania SPT, dlatego są szeroko prowadzone badania molekularne nad mechanizmem ich rozwoju.

POWSTAWIANIE MNOGICH PIERWOTNYCH NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI – KONCEPCJE

Badania genetyków i biologów molekularnych, zajmujących się różnymi typami nowotworów w ostatnich latach, koncentrowały się na tworzeniu wiarygodnych torów kancerogenezy, opisujących kolejne zjawiska, zachodzące na poziomie subkomórkowym nowotworów, odpowiedzialnych za powstawanie nowotworu. Dla nowotworów płaskonabłonkowych rejonu głowy i szyi tor taki po raz pierwszy przedstawili Califano i wsp. (ryc. 1.) [23]. Sklasyfikowali oni szereg aberracji chromosomowych, często powtarzających się w HNSCC i przypisał im kolejne stadia rozwoju guza. Dużą zasługą tej pracy było określenie charakterystycznych aberracji wczesnych, mogących służyć jako markery proce-

su nowotworzenia, jak również aberracji późnych, których wystąpienie świadczy o złym rokowaniu i wysokim ryzyku przerzutowania.

Badania te były możliwe dzięki wprowadzeniu w XX w. technik biologii molekularnej, które umożliwiły także analizę podłoża genetycznego, leżącego u podstaw powstawania MPT.

Stwierdzono, że błona śluzowa górnego odcinka drogi pokarmowej i dróg oddechowych, zbudowana z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego, na całej długości jest ekspozycja na te same kancerogeny, wprowadzane w postaci środków żywieniowych (alkohol, środki konserwujące żywność) lub wraz z wdychanym powietrzem (nikotyna, infekcje wirusowe) – stąd predyspozycja tkanek całego regionu do rozwoju procesu złośliwego. Zmiany patologiczne w błonie śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych wykazują charakter rozsiały, a zjawisko to opisano już na początku lat 50. i określono mianem *skazanej błony śluzowej (condemned mucosa)* [24]. Zmianom patologicznym mogą towarzyszyć uszkodzenia na poziomie molekularnym lub makroskopowym. Histologicznie ten stan jest określany jako kancerogeneza płaszczynowa (*field carcinogenesis*) [25–28]. Mogą to być zmiany przedrakowe, o charakterze rozlanych ognisk leukoplakii, erytroplakii, wielopunktowe ogniska *ca in situ* lub rozwinięte mnogie nowotwory danego rejonu. Udowodniono, że w obrębie makroskopowo niezmiętej błony śluzowej, jak również w tkance niewykazującej w badaniach histopatologicznych jakichkolwiek zmian mikroskopowych, mogą być obecne zmiany genetyczne. Najczęściej są one rozpoznawane pod postacią zjawiska nazywanego utratą heterozygotyczności (LOH – ang. *Loss of Heterozygosity*), polegającego na delecji fragmentu materiału genetycznego kodującego jeden z alleli danego genu. W przypadku, gdy badany osobnik jest heterozygotyczny dla danego genu, łatwo w badaniach laboratoryjnych stwierdzić utratę jed-

nego z alleli. Taką błonę śluzową nazywano *polem genetycznie zmienionym*, a do najczęściej występujących w niej zmian zaliczyć można utraty krótkich ramion chromosomów 3., 7., 9. i 17. [29]. Wymienione zmiany stały się zarazem wczesnymi markerami procesu nowotworzenia dla HNSCC. Tym samym istnieje potencjalna możliwość stosowania diagnostyki opartej na badaniach molekularnych i wczesnego wykrywania aberracji, mogących świadczyć o niepokojących zmianach rozpoczętych w ciągle jeszcze makroskopowo niezmiętej błonie śluzowej. Tak powstałe genetycznie zmienione pole jest rejonem, gdzie spodziewać się można powstawania wznów miejscowych, drugich guzów płaszczynowych oraz mnogich pierwotnych nowotworów. Stworzono wiele teorii, próbujących wyjaśnić powstawanie pól genetycznie zmienionych, jak i sam proces kancerogenezy płaszczynowej. Poniżej krótki przegląd najważniejszych teorii, które w znaczący sposób wpływały na sposób postrzegania tego zagadnienia:

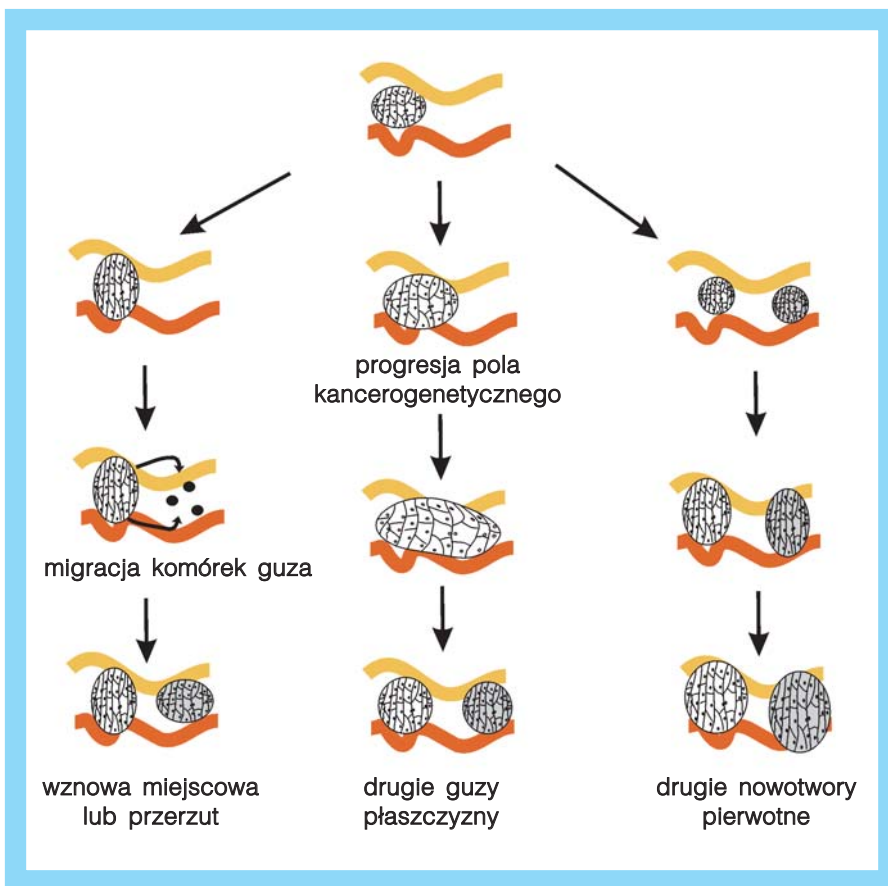
1) *teoria kancerogenezy płaszczynowej Slaughtera* [24] – stwierdził on, że nabłonek górnych dróg oddechowych jest poddany ciągłemu działaniu kancerogenów na całej powierzchni. Komórki tak ekspozowanego nabłonka będą ulegały mutacjom częściej niż dzieje się to normalnie, tym samym po wieloletniej ekspozycji na kancerogen staną się nosicielami wielu mutacji. Są więc niejako predysponowane do wkroczenia na ścieżkę kancerogenezy. Za główne czynniki rakotwórcze, działające płaszczynowo na górne drogi oddechowe zaczęto uważać dym papierosowy, a ściślej zawarte w nim związki, takie jak PWA (policykliczne węglowodory aromatyczne; PAM – *polycyclic aromatic hydrocarbons*), TSNA (*tobacco-specific-nitrosoamines*) czy AA (aminy aromatyczne), zwłaszcza przy skójarzeniu w łącznej ekspozycji na dym tytoniowy i wysokoprocentowe napoje alkoholowe. Liczne badania kliniczne potwierdziły ścisłą zależność między liczbą wypalanych pa-

pierosów i spożyciem alkoholu a prawdopodobieństwem wystąpienia HNSCC oraz MPT [3, 5].

Teoria kancerogenezy płaszczynowej może wyjaśniać także powstawanie MPT w innych organach, np. kancerogeny zawarte w moczu mogą predysponować komórki nabłonka sześciennego, wyściełającego pęcherz moczowy do przemiany nowotworowej, a komórki skóry wystawione na działanie promieni UV stają się bardziej podatne na wystąpienie mnogich pierwotnych nowotworów skóry [30].

Pogląd Slaughtera ewoluował, budząc kontrowersje wśród innych badaczy. Wydaje się bowiem, że słabym punktem jego teorii jest fakt, że zakłada ona podobne i równoczesne zmiany genetyczne, a więc takie, które prowadzą do powstawania mnogich pierwotnych nowotworów głowy i szyi na dużej powierzchni błony śluzowej. W nurt ten wpisuje się m.in. polemika Careya z założeniami teorii kancerogenezy płaszczynowej [31]. Carey twierdzi, że takie nagromadzenie mutacji, które doprowadziłoby do przemiany nowotworowej komórki, jest zjawiskiem niezwykle rzadkim w organizmie, uwzględniając sprawnie działające mechanizmy eliminacji komórek zmienionych. Pomimo tysięcy zachodzących dziennie mutacji zjawisko nowotworzenia nie zachodzi często, dlatego wg Careya jest wyjątkowym splotem niekorzystnych okoliczności. Mało prawdopodobne więc jest, aby w danym obszarze zachodziło wielokrotnie. Podobnym mutacjom musiałyby podlegać ogromne ilości komórek jednocześnie, co wydaje się mało realne. Zaproponowano więc konkurencyjne teorie powstawania predysponowanej płaszczyny komórek;

2) *teoria ekspansji klonalnej Galipeau i Partridge* – komórka z daną mutacją uzyskuje przewagę klonalną nad otaczającymi ją komórkami, powoduje to szybkie podziały zmienionej komórki i w konsekwencji zastąpienie prawidłowej błony śluzowej komórkami zmutowanymi [4, 28, za Galipeau i Partridge];



Ryc. 2. Alternatywne drogi powstawania mnogich pierwotnych nowotworów [25, 36]
 Fig. 2. Alternative models explaining the development of multiple primary cancers

3) *teoria ekspansji podczas rozwoju embrjonalnego* van Oijen i wsp. – mutacja powstaje w jednej z komórek w trakcie rozwoju embrjonalnego, co powoduje, że zostaje ona przekazana do wszystkich komórek potomnych [4, 28].

Należy zwrócić uwagę, że zarówno oryginalna teoria Slaughtera, jak i nowsze teorie z niej się wywodzące przewidują małe podobieństwo pomiędzy zmianami genetycznymi obserwowanymi w dwóch ogniskach MPT, spowodowane faktem, że oba ogniska dzielą jedynie wczesne zmiany genetyczne. Zarówno teoria ekspansji klonalnej, jak i ekspansji na etapie embrionu zakłada powstanie wielu subpopulacji komórek podlegających dalszej selekcji klonalnej, co w konsekwencji prowadzi do znacznego zróżnicowania się klonów pod względem genetycznym. Może to spowodować – w pewnym procencie przypadków – utratę wczesnych zmian i stąd

całkowicie różny obraz obserwowanych zmian genetycznych;

W inny sposób powstawanie mnogich pierwotnych nowotworów próbuje wyjaśnić Sidranski.

4) *teoria migracji komórek nowotworowych* Sidranskiego [30]. Postuluje on, że przyczyną częstego obserwowania mnogich pierwotnych nowotworów nie jest uprzednie powstawanie predysponowanej błony śluzowej. Sidranski uważa, że ich występowanie jest wynikiem swoistej migracji komórek nowotworowych. Kolejne ogniska, w świetle tej teorii, byłyby więc mikroprzerzutami do lokalnej, a więc nieodległej tkanki. Przerzuty te mogłyby następować w inny sposób niż klasyczne przerzuty, w przypadku których pojedyncze komórki przemieszczają się naczyniami krwionośnymi bądź limfatycznymi. Tu oderwane z pierwotnego guza komórki mogłyby się przemieszczać, np. ze śliną, do dalej położonych rejonów

górnych lub dolnych dróg oddechowych [4, 28, 32].

Zauważyć należy, że w przeciwieństwie do opisanych powyżej teoria zaproponowana przez Sidranskiego implikuje klonalne powstawanie mnogich pierwotnych nowotworów. Drugi pierwotny nowotwór, jako powstały bezpośrednio z komórki nowotworowej oderwanej z guza pierwotnego, będzie dzielił z nim większość mutacji, a ewentualne różnice będą jedynie efektem dalszych zmian i idącej za nią selekcji klonalnej, działającej na drugie ognisko nowotworowe w stosunkowo krótkim okresie po przerzucie [33].

Z przedstawionych teorii wyłania się współczesny pogląd na proces powstawania SPT. Wydaje się, że predysponowana płaszczyna, o której pisał Slaughter, to w ujęciu współczesnym kilka wzajemnie się przeplatających płaszczyzn kancerogenetycznych, które powstają niezależnie. Według Garcia i wsp. już pojedyncza mutacja może dać komórce przewagę ewolucyjną nad komórkami sąsiednimi, co w konsekwencji doprowadzi do powstania tzw. łaty (ang. *patch*), z której na skutek ekspansji i kolejnych mutacji mogą powstawać większe płaszczyny (ang. *field*). Tak rozumiana płaszczyna kancerogenetyczna byłaby więc zbudowana z komórek bardzo podobnych pod względem nagromadzonych mutacji i predysponowana do rozwoju nowotworu, a odróżniałaby się mutacjami od sąsiednich płaszczyzn [25, 32, 34]. Z drugiej strony wyniki niektórych badań świadczą raczej o słuszności teorii mikroprzerzutowania. Stwierdzono bowiem klonalność SPT znacznie od siebie oddalonych, a wydaje się mało prawdopodobne, aby płaszczyny mogły rozciągać się na tak duże odległości [23, 33, 35]. Różne możliwości powstawania mnogich nowotworów pierwotnych przedstawia ryc. 2.

Spór wokół teorii wyjaśniających powstawanie mnogich pierwotnych nowotworów nie jest natury czysto teoretycznej, gdyż dana koncepcja pociąga za sobą metodę tera-

pii owych schorzeń. Jeżeli bowiem mamy do czynienia z rozległą płaszczyzną predysponowanych komórek, to intensywna radioterapia, uszkadzająca także komórki przyległe do guza, może spowodować zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia SPT. Takie niebezpieczeństwo jest znacznie ograniczone, jeżeli 2 guzy rozdzielone są błoną śluzową wolną od mutacji. Udowodnienie występowania płaszczyzny kancerogenetycznej wiąże się z możliwością stosowania chemoprewencji, rozważenia możliwości poszerzenia pola operacyjnego, skrupulatnego badania marginesów operacyjnych, a także kontynuowania regularnych kontroli pooperacyjnych [3, 36, 37].

Na powstawanie mnogich pierwotnych nowotworów głowy i szyi znaczący wpływ mają niewątpliwie także inne czynniki. Niezwykle ważna będzie osobnicza podatność, wiążąca się z aktywnością genów metabolizmu kancerogenów oraz genów naprawy. Wyróżnić należy tu 3 grupy genów: 1) geny, których produkty odpowiadają za aktywację metaboliczną, która polega na zmianie właściwości fizykochemicznych kancerogenu, zwiększeniu jego rozpuszczalności oraz reaktywności. Na tym etapie działają liczne białka należące do rodziny białek zależnych od cytochromu P450; 2) geny kodujące enzymy detoksyfikacyjne, takie jak transferazy S-glutationu, N-acetylotransferazy, sulfotransferazy i inne, które sprzęgają aktywowane kancerogeny, co ułatwia ich wydalanie z komórki, a dalej z organizmu; 3) geny kodujące enzymy biorące udział w procesach naprawy DNA [38]. Dotychczas poznano szereg mechanizmów naprawy DNA aktywowanych w zależności od typu uszkodzenia materiału genetycznego, dlatego grupa enzymów uczestniczących w tych procesach jest duża. W jej skład wchodzi enzymy rozpoznające uszkodzenie, usuwające je oraz białka współdziałające [39]. Dodatkowo ilość adduktów kancerogen: DNA, stopień metylacji pro-

motorów genowych czy oksydacyjne uszkodzenia DNA – a więc zmiany towarzyszące paleniu tytoniu, mogą mieć znaczny wpływ na częstość występowania SPT. Wykazano to pośrednio na podstawie badań pacjentów, którzy nie rzucili nałogu palenia tytoniu po usunięciu guza pierwotnego – grupa ta znacznie częściej choruje na SPT w porównaniu do pacjentów zrywających z nałogiem [3]. Ponadto stwierdzono silny polimorfizm ww. genów w populacji, jak również nadreprezentację uszkodzeń tych genów u pacjentów z HNSCC w porównaniu z grupą kontrolną. Na znacznie podwyższoną częstość mutacji w mnogich pierwotnych nowotworach wpływa także zjawisko niestabilności genetycznej. Wykazano, że pacjenci z mnogimi pierwotnymi nowotworami głowy i szyi często zaliczają się do grupy cechującej się hiperniestabilnością chromosomową [38, 40].

Niektórzy badacze zwracają uwagę także na potencjalny wpływ infekcji wirusowych (HPV 16; EBV; HSV I; EBV) na rozwój nowotworu, wykazano bowiem ich obecność w komórkach nowotworowych oraz zdolność do immortalizacji komórek błon śluzowych górnych dróg oddechowych [5, 41].

TERMINOLOGIA

Publikacje z ostatnich kilku lat, dotyczące drugich pierwotnych nowotworów głowy i szyi wnoszą duże zmiany natury terminologicznej. Przyczyn coraz dokładniejszego klasyfikowania tych schorzeń do nowo wyodrębnionych podgrup należy upatrywać w dynamicznym rozwoju technik biologii molekularnej i cytogenetyki. Wyniki najnowszych badań redefiniują wcześniejsze ustalenia dotyczące stosowanej terminologii. Zaznaczyć należy, że nowe ujęcie nie stoi w sprzeczności z klasycznymi teoriami wyjaśniającymi powstawanie SPT, w tym z teorią kancerogenezy płaszczyznowej Slaughter. Powstały w ten sposób obraz choroby wydaje się w dużym stopniu odpowiadać rzeczywistości, co

potwierdzają wyniki prac różnych grup badawczych z całego świata. Najnowsze ustalenia, jak się wydaje, kończą także długotrwały spór między zwolennikami teorii klonalnego i nieklonalnego pochodzenia mnogich pierwotnych nowotworów głowy i szyi, zakładając możliwość ich powstawania na drodze obu procesów. Zebrane i wyjaśnione poniżej terminy pozwolą lepiej zrozumieć współczesny pogląd na powstawanie tej choroby.

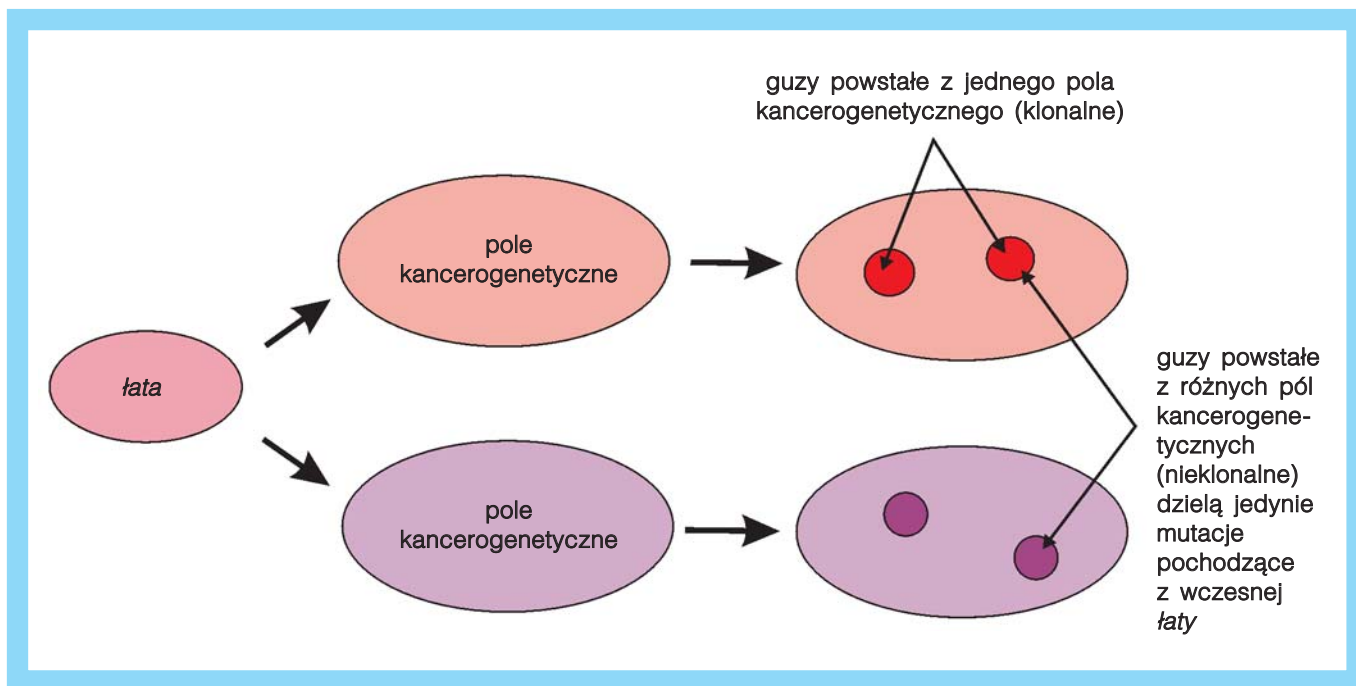
MPT – (*multiple primary tumors*)
mnogie pierwotne nowotwory, termin ogólny, dotyczący wszystkich mnogich pierwotnych nowotworów – nie tylko regionu głowy i szyi. Niezależne ogniska nowotworowe, w przypadku których definitywnie wykluczono przerzut czy wznowę. Zalicza się tu z molekularnego punktu widzenia zarówno nowotwory pochodzenia klonalnego, jak i nieklonalnego (prawdziwe SPT – *true SPT*). Dotyczy to guzów synchronicznych i metachronicznych. Często wymiennie stosowany w literaturze z SPT.

Klonalność – nie można stwierdzić; wspólne mutacje – nie można stwierdzić

SPT – (*second primary tumor*)
drugi pierwotny nowotwór, spełniający wszystkie kryteria przedstawione uprzednio. Stosowany często dla podkreślenia metachronicznego charakteru drugiego nowotworu.

Klonalność – nie można stwierdzić; wspólne mutacje – nie można stwierdzić

SOM – (*second oral malignancy*)
drugi nowotwór złośliwy w rejonie jamy ustnej. Termin ten ogranicza region anatomiczny powstawania nowotworów wyłącznie do jamy ustnej i ustnej części gardła oraz, co istotne, nie rozgranicza, czy drugi nowotwór jest *de facto* wznową, czy klasycznym drugim nowotworem pierwotnym [42, 43].



Ryc. 3. Rozwój klonalnych i nieklonalnych mnogich pierwotnych nowotworów
Fig. 3. Development of clonal and non-clonal multiple primary cancers

Klonalność – nie można stwierdzić; wspólne mutacje – nie można stwierdzić

Patch – (*łata*) grupa komórek pochodzących od jednej komórki i mających wspólną mutację, np. uszkodzenie genu p53, tworzących *łatę*. Można je traktować jako komórki predysponowane do zainicjowania procesu kancerogenezy. Mogą one wypierać komórki prawidłowej błony śluzowej i, po nagromadzeniu kolejnych mutacji, tworzyć większe pole kancerogenetyczne [37].

Klonalność – tak; wspólne mutacje – jedna lub kilka

SFT – (*second field tumor*) drugi nowotwór płaszczyzny, zakłada powstawanie płaszczyzny (płaszczyzn) na skutek kumulowania się dalszych mutacji i ekspansji komórek tworzących *łatę*. Każda powstała płaszczyzna jest odmienna genetycznie, gdyż podczas powstawania zachodzą w niej odmiennie mutacje. Jeżeli więc drugi pierwotny nowotwór powstaje w obrębie tej samej płaszczyzny, to jest gene-

tycznie spokrewniony (pochodzenie klonalne) z pierwszym nowotworem; mówi się wtedy o SFT. Jeżeli natomiast drugi pierwotny nowotwór powstaje z sąsiedniej płaszczyzny, jest więc nieklonalny (może dzielić jedynie wczesną mutację ze wspólnej *łaty*), mówi się wówczas o *true SPT* [25, 42].

Klonalność – tak; wspólne mutacje – większość

True SPT – prawdziwy drugi pierwotny nowotwór, guz powstały z innej płaszczyzny kancerogenetycznej, a więc niezależnie, tym samym niezwiązany genetycznie z pierwszym guzem [25, 33, 34]. Dodać należy, że hipotetycznie możliwe jest, aby dwa *true SPT* dzieliły pewne mutacje na zasadzie czystego przypadku, istnieje bowiem ograniczona liczba mutacji prowadzących do powstawania raka płaskonabłonkowego. Zasadnicza będzie więc liczba identycznych mutacji w *true SPT* i SFT.

Klonalność – nie; wspólne mutacje – nie lub tylko pochodzące z łaty

Wznowa – guz powstający w polu operowanym z pozostawionych komórek nowotworowych. Tak powstały nowotwór będzie identyczny genetycznie z guzem pierwotnym.

Klonalność – tak; wspólne mutacje – wszystkie

Przerzut – powstaje na skutek progresji drogami krwionośnymi lub chłonnościami komórek pochodzących z guza pierwotnego.

Klonalność – tak; wspólne mutacje – większość

Przedstawiony powyżej współczesny obraz drugich pierwotnych nowotworów głowy i szyi łączy klasyczne teorie z najnowszymi wynikami badań. Uwidoczniona na ryc. 3. sieć potencjalnych zależności powstającymi guzami pozwala wyjaśnić stopień ich klonalności, a kwalifikacja do danej podgrupy niesie ze sobą konsekwencje kliniczne.

Badanie molekularne nowotworów nie jest rutynowo stosowane w codziennej praktyce, pozostaje jednak metodą, która może dać

odpowiedzi w kwestiach pewnych pryncypiów i tradycyjnie stosowanych definicji. Trwają intensywne poszukiwania markerów genetycznych, które na bazie mutacji obserwowanych w pierwszym guzie wskazywałyby stopień ryzyka wystąpienia SFT. Do przyszłych badań pozostaje powiązanie częstości SFT z potencjalną wielkością płaszczyzn i ich biologiczną charakterystyką. Informacje te mogłyby definitywnie wyjaśnić zagadnienie genezy drugich pierwotnych nowotworów oraz prawdopodobieństwo powstawania wznów i tym samym przyczynić się do lepszego ukierunkowania leczenia i zwiększenia przeżywalności.

PIŚMIENNICTWO

- Cloos J, Reid CBA, Snow GB. *Mutagen sensitivity: enhanced risk assessment of squamous cell carcinoma*. Eur J Cancer 1996; 6: 367-72.
- Das BR, Nagpal JK. *Understanding the biology of oral cancer*. Med Sci Monit 2002; 8: 258-67.
- Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, et al. *The impact of smoking status, disease stage, and Index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in head and neck retinoid chemoprevention trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 823-9.
- van Oijen MG, Leppers Vd Straats FG, Tilanus MG, et al. *The origins of multiple squamous cell carcinoma in the aerodigestive tract*. Cancer 2000; 84: 884-93.
- Johnson N. *Tobacco use and oral cancer: a global perspective*. J Dental Education 2001; 1: 328-38.
- Kujawski M, Szyfter K. *Cytogenetyczne badania nowotworów człowieka – płaskonabłonkowy rak krtani*. Post Biol Kom 2000; 14: 181-91.
- Zatoński W, Pukkala E, Didkowska J i wsp. *Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1986–1990*. Interspar, Warszawa 1993.
- Gomułka WS, Rewerski W. *Encyklopedia zdrowia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999.
- Jovanovic A, Vd Schulten EA. *Risk of multiple primary tumors following oral squamous cell carcinoma*. Int J Cancer 1994; 56: 320-5.
- Schwartz LH, Zhang GN. *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas*. Cancer 1994; 74: 1933-8.
- Ogden GE. *Second malignant tumors in head and neck*. Cancer Br Med J 1991; 302: 193-4.
- Warren S, Gates O. *Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study*. Am J Cancer 1932; 16: 1358-414.
- Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med 1990; 323: 795-801.
- Knudsen LE, Norppa H, Gamborg MO, et al. *Chromosomal aberrations in human induced by urban air pollution: influence of DNA repair and polymorphisms of glutathione s-transferase M1 and N-acetyltransferase 2*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8: 303-10.
- Boivin JF. *Second cancers and other late side effects of cancer treatment*. Cancer 1990; 65: 770-4.
- Jones AS, Philips DE. *Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer 1995; 75: 1343-9.
- Gluckman JL. *Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract*. Laryngoscope 1983; 93: 71-4.
- Kulczyński B, Pruszczyk M, Wierzbicka M. *Incidence of second primary malignant neoplasms in patients treated for laryngeal cancer*. Otolaryngol Pol 1995; 20: 322-8.
- Berg JW, Ritter F. *Incidence of multiple primary cancers. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers*. J Natl Cancer Inst 1970; 44: 263-9.
- Di Martino E, Sellhaus B, Hausman R, et al. *Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer*. J Laryngol Otol 2002; 116: 831-8.
- Dolan R, Vaughan C, Fuleihan N. *Metachronous cancer: prognostic factors including prior irradiation*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 119: 619-23.
- Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G. *Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study*. Laryngoscope 1989; 99: 1267-73.
- 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: 2488-92.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin*. Cancer 1953; 6: 953-8.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, et al. *Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insight and definitions*. Head Neck 2002; 24: 198-206.
- Ogden GE. *Field cancerization in head and neck*. Oral Dis 2001; 108: 1-6.
- Tabor MP, van Houten VM, Kummer JA, et al. *Discordance of genetic alterations between primary head and neck tumors and corresponding metastases associated with mutational status of the TP53 gene*. Genes Chrom Cancer 2002; 2: 168-77.
- van Oijen MG, Slootweg PJ. *Oral field cancerization: carcinogen-induced independent events or micrometastatic deposits? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 249-56*.
- Westra W. *Phenotypic and genotypic disparity in premalignant lesions: of calm water and crocodiles*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1500-2.
- Sidranski D, Frost P, Von Eschenbach A, et al. *Clonal origin of bladder cancer*. N Engl J Med 1992; 326: 737-40.
- Carey TE. *Field cancerization: are multiple primary cancers monoclonal or polyclonal? Ann Med of Finish Med Soc 1996; 56: 2488-599*.
- Califano J, Leong PL, Koch WM, et al. *Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationship*. Clin Cancer Res 1999; 5: 1862-7.
- Bedi G, Westra W, Gabrielson E, et al. *Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin*. Cancer Res 1996; 56: 2485-7.
- Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. *Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion*. Am J Pathol 2002; 161: 1051-60.
- Califano J, Westra WH, Meiningner G, et al. *Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions*. Clin Cancer Res 2000; 6: 347-52.
- Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, et al. *Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer*

- patients: biological and clinical implications.* Clin Cancer Res 2001; 7: 1523-32.
37. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. *A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications.* Cancer Res 2003; 63: 1727-30.
38. Szyfter K. *Rola czynnika genetycznego w powstawaniu i przebiegu płaskonabłonkowego raka krtani.* Post Chir Głowy i Szyi 2002; 1: 5-19.
39. Sancar A. *DNA repair in humans.* Annu Rev Genet 1995; 29: 69-105.
40. Spitz MR, Hoque A, Trizna Z, et al. *Mutagen sensitivity as a risk factor for second malignant tumors following malignancies of the upper aerodigestive tract.* J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1681-4.
41. Szkaradkiewicz A, Kruk-Zagajewska A, Wal M, et al. *Epstein-Barr virus and human papillomavirus infections and oropharyngeal squamous cell carcinomas.* Clin Exp Med 2002; 2: 137-41.
42. Rosin MP, Lam WL, Poh C, et al. *3p14 9p21 loss is a simple tool for predicting second oral malignancy at previously treated oral cancer sites.* Cancer Res 2002; 62: 6447-50.
43. Rosin MP, Lam WL, Zhang L. *Letter to the Editor – Reply.* Cancer Res 2003; 63: 5165-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr **Maciej Giefling**
Instytut Genetyki Człowieka PAN
60-479 Poznań
ul. Strzeszyńska 32
tel. +48 61 823 30 11 w. 214
e-mail: gifciu@wp.pl