



BIULETYN  
Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2015, 2, 6-12  
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

## NOWOTWORY JAMY USTNEJ - DANE EPIDEMIOLOGICZNE I CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA

Justyna Śledź

Zakład Bioanalizy i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

tel. +(48) 504 658 552, e-mail: [justyna.sledz2312@gmail.com](mailto:justyna.sledz2312@gmail.com)

Otrzymany 13.10.2014, zaakceptowany 21.01.2015, zamieszczony 2.03.2015

### STRESZCZENIE

W Polsce zachorowalność na nowotwory jamy ustnej nieustannie wzrasta. Choroba ta szczególnie często pojawia się też w krajach Azji południowo-wschodniej. Znacznie częściej nowotwory jamy ustnej występują u mężczyzn niż u kobiet. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: picie alkoholu, palenie tytoniu, a także popularne szczególnie w Azji żucie betelu. Istotne są także inne uwarunkowania, jak predyspozycje genetyczne, nieprawidłowy sposób żywienia, styl życia i niewłaściwa higiena jamy ustnej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nowotwór jamy ustnej, betel, aldehyd octowy

### ABSTRACT

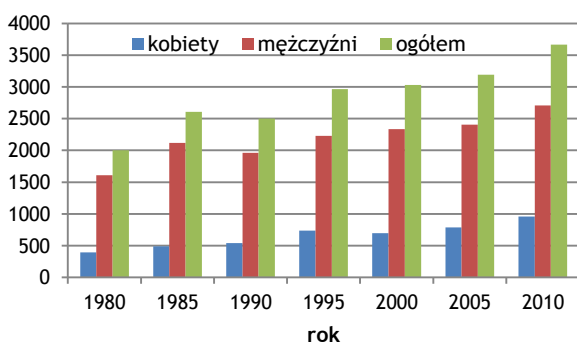
#### ORAL CAVITY CANCER - EPIDEMIOLOGICAL DATA AND RISK FACTORS

In Poland, the incidence of oral cancer is on the rise. This disease is also particularly common in countries of south-east Asia. It is more prevalent in men than in women. The main risk factors include: alcohol consumption, smoking tobacco and, particularly in Asia, chewing betel. Other relevant factors are: genetic predisposition, poor diet, bad lifestyle and inappropriate oral hygiene.

**KEYWORDS:** oral cancer, betel, acetaldehyde

### 1. Dane epidemiologiczne

W Polsce nowotwory wargi, jamy ustnej i gardła stanowią 4% wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn i 1% wszystkich nowotworów u kobiet (dane z 2010 r.), a zachorowalność nieustannie wzrasta (Ryc. 1).

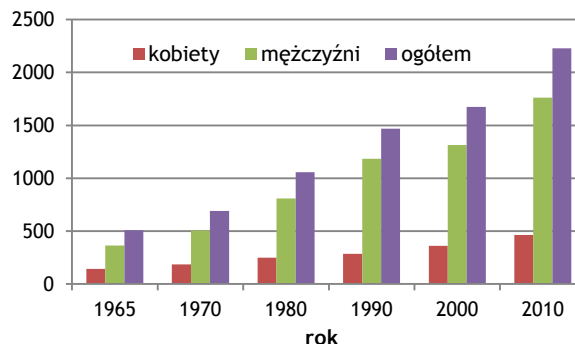


Ryc. 1. Zachorowalność na nowotwory jamy ustnej i gardła w Polsce w latach 1980-2010 [1].

Należy zauważyć, że znacznie częściej na nowotwory jamy ustnej i gardła zapadają mężczyźni. W 2010 roku w Polsce było to 2710 nowych przypadków, podczas gdy u kobiet liczba nowych zachorowań wynosiła 960. Częstość

zachorowań zwiększa się też wraz z wiekiem, szczególnie po 50. roku życia [1].

Jeśli przyjrzymy się wskaźnikom umieralności, to nowotwory jamy ustnej i wargi były przyczyną zgonów u 3% mężczyzn i u 1% kobiet. Jednak najbardziej niepokojący jest fakt, że od pięćdziesięciu lat umieralność nieustannie wzrasta (Ryc. 2).



Ryc. 2. Umieralność na nowotwory jamy ustnej i wargi w Polsce w latach 1965-2010 [1].

Nowotwory jamy ustnej szczególnie często pojawiają się w krajach rozwijających się, np. w Azji południowo-wschodniej. W Indiach częstość zachorowania na nowotwór

języka u mężczyzn wynosi 7,6 na 100 000 osób. Zwiększona umieralność dodatkowo spowodowana jest niskim statusem społecznym i słabym dostępem do podstawowej opieki zdrowotnej, a leczenie często stanowi dla chorych ogromne obciążenie finansowe [2].

## 2. Przyczyny zachorowania

Przyczyny zachorowania na nowotwory jamy ustnej i gardła są bardzo złożone. Do podstawowych czynników ryzyka tej patologii należy palenie tytoniu, picie alkoholu i żucie betelu. Mechanizm transformacji nowotworowej obejmuje wyciszenie genów supresorowych i indukcję onkogenów. Narażenie na zachorowanie wzrasta też u osób nieprawidłowo odżywiających się i u osób z chorobami jamy ustnej, np. parodontozą. Naukowcy zwracają również uwagę na zakażenia wirusowe i grzybicze, które mogą mieć związek z patogenezą nowotworów [3].

### 2.1. Palenie tytoniu

Tytoń jest jedną z najpopularniejszych substancji uzależniających na całym świecie. W Polsce w 2011 r. papierosy paliło około 27% dorosłej populacji. Jednak należy zwrócić uwagę, że było to o 7% mniej niż w roku 2002. Znacznie częściej nałóg ten występuje u mężczyzn. Wyniki badań wskazują, że około 31% mężczyzn i 23% kobiet codziennie sięga po papierosy [4].

Palenie tytoniu to jeden z najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na nowotwory nie tylko jamy ustnej, ale także płuc i żołądka [5,6]. Podczas palenia tytoniu dochodzi do powstawania N-nitrozoamin specyficznych dla tytoniu (TSNAs) oraz występuje stres oksydacyjny w wyniku generacji wolnych rodników. Zaburzona zostaje równowaga oksydacyjna jamy ustnej poprzez zakłócenie działania enzymów antyoksydacyjnych, takich jak np. transferaza, reduktaza i peroksydaza glutationowa, dysmutaza ponadtlenkowa oraz katalaza. Ryzyko zachorowania zwiększa się wraz ze wzrostem liczby wypalanych papierosów na dzień i może być nawet 20-krotnie większe u osób palących nąłogowo [3].

W dymie tytoniowym znajduje się bardzo wiele związków chemicznych o udowodnionym działaniu kancerogennym i cytotoksycznym. W obrębie płytki nazębnej dochodzi do zwiększenia stężenia jonów wapnia i fosforu oraz obniżania pH. W wyniku tych procesów następuje mineralizacja tkanki nazębnej i odkładanie się kamienia. Osad nikotynowy wnika w głąb szkliwa i powoduje powstawanie czarnobrunatnych przebarwień. Palenie sprzyja również rozwojowi bakterii, które mogą być potencjalnie chorobotwórcze dla przyzębia, np. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* czy *Porphyromonas gingivalis* [7,8]. Zaciąganie się dymem papierosowym powoduje powstawanie mikrooparzeń i rozwój zapalenia. Zwiększa się tempo rogowacenia błony śluzowej jamy ustnej, może dochodzić do zaburzeń przebiegu tego procesu, a to z kolei przyczynia się do rozwoju nowotworu. U niektórych osób pojawia się leukoplakia, czyli rogowacenie białe, które nieleczone może prowadzić do metaplastji nowotworowej. Zmienia się również przepływ krwi na skutek pobudzenia uwalniania katecholamin. Następujące skurcz naczyń, powstają mikrozakrzepy, zamykane są naczynia włosowate, a w wyniku niedokrwienia powstaje przewlekły stan zapalny przyzębia [8].

### 2.2. Żucie betelu

Betel to używka szczególnie popularna w krajach Dalekiego Wschodu, której głównym komponentem jest pieprz żuwny. Do regularnego zażywania betelu przyznaje się około 10% światowej populacji ludzi. Oddziaływanie pieprzu żuwnego może prowadzić do powstania zwłóknienia pośluzówkowego (OSMF) [2]. Jest to przewlekła choroba określana jako stan przednowotworowy, która prowadzi do nieodwracalnych zmian włóknistych w drogach oddechowych. Szacuje się, że w samych tylko Indiach około 5 mln ludzi cierpi na OSMF [9].

Betel można spożywać pod kilkoma postaciami. W południowo-wschodniej Azji popularne są dojrzałe owoce tej rośliny, natomiast Tajwańczycy najczęściej spożywają świeże niedojrzałe owoce z dodatkiem wapna gaszonego [10]. Wykazano, że ludzie uzależnieni od betelu zapadają na nowotwór w młodszym wieku oraz charakteryzuje ich niższa przeżywalność w porównaniu z osobami bez tego nałogu. Ryzyko zachorowania zmienia się też w zależności od spożywanej dawki i czasu uzależnienia [11].

Ekstrakt z pieprzu żuwnego wykazuje działanie cytotoksyczne na ludzkie komórki nabłonka jamy ustnej. Powoduje również rozpad nici DNA i tworzenie jąderek komórkowych, co jest elementem jego działania genotoksycznego [12].

Arekolina jest alkaloidem i głównym składnikiem aktywnym betelu, który może przyczyniać się do rozwoju kancerogenezy. Proces ten zachodzi w wyniku blokowania genów supresorowych poprzez ich hipermetylację. Geny te kodują białka p53, p14, p15 i p16, które regulują wiele procesów komórkowych, są m.in. odpowiedzialne za aktywację mechanizmów naprawy DNA i indukcję apoptozy. Arekolina, fosforylując czynnik H2AX, powoduje jego aktywację, a on z kolei staje się przyczyną uszkodzeń DNA. Substancja ta wpływa również na powstawanie aberracji chromosomowych i mutacji genowych, może też zatrzymywać cykl komórkowy w fazie G2/M [13].

Innym składnikiem aktywnym betelu jest hydroksychawikol. Może on nasilać ekspresję cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz PGE<sub>2</sub>, które są związkami o charakterze prozapalnym. Dodatkowo hydroksychawikol indukuje pęknięcia w nici DNA oraz powstawanie 8-hydroksydeoksyguanozyny, która jest markerem oksydacyjnego rozpadu DNA [11,12]. Pacjenci, którzy jednocześnie żują betel i palą papierosy, bardzo często zapadają na nowotwór jamy ustnej w młodszym wieku w porównaniu do ludzi nieuzależnionych. Często też choroba w czasie stawiania diagnozy jest już bardzo zaawansowana. Duże znaczenie ma też dawka i wiek, w którym zaczęto spożywać betel [14].

### 2.3. Picie alkoholu

Głównym metabolitem etanolu jest aldehyd octowy, który ma udowodnione działanie kancerogenne, a powstaje w wyniku działania enzymu dehydrogenazy alkoholowej. Ryzyko zachorowania na nowotwór jamy ustnej zależy od ilości spożywanego alkoholu i wzrasta nawet pięciokrotnie u nałogowych alkoholików [3]. Osoby, które piją powyżej 47,5 g czystego etanolu dziennie (równowartość około 4 tzw. drinków) charakteryzuje 4,5-krotnie większe ryzyko zachorowania na nowotwór gardła i aż 7,2-krotnie większe ryzyko rozwoju raka krtani [15]. Zagrożenie jest jeszcze większe u osób jednocześnie nadużywających alkoholu i

palących. Palenie papierosów potęguje działanie aldehydu octowego, a alkohol potęguje aktywację prokancerogenów obecnych w tytoniu. Alkohol znacznie zwiększa wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej rakotwórczych związków obecnych w tytoniu. Zjawisko to zachodzi w wyniku zakłóceń działania lipidowej bariery, która ochrania nabłonek koleczasty jamy ustnej. Następuje zanik błony śluzowej i związana z tym hiperregeneracja, co w dalszej kolejności powoduje wzrost wrażliwości tej błony na kancerogeny [3,16].

Alkohol indukuje również cytochrom P450 2E1, który ma zdolność przekształcania licznych prokancerogenów w ich ostateczne formy. Następuje również zahamowanie detoksykacji związków kancerogennych z powodu zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych.

Acetaldehyd powoduje mutacje punktowe, zaburza działanie mechanizmów naprawczych DNA, indukuje zapalenie i metaplastyzę nabłonka oraz opóźnia cykl komórkowy i stymulację apoptozy. Ma zdolność wiązania się z białkami i DNA, co prowadzi do powstawania błędów replikacyjnych i mutacji. Takie addukty acetaldehydu z białkami czy DNA są dodatkowo neoantygenami. Dochodzi więc do aktywacji układu immunologicznego i powstawania specyficznych przeciwciał [17].

Podczas picia alkoholu mikroflora naturalnie obecna w jamie ustnej ma zdolność produkowania szkodliwego acetaldehydu. Dotyczy to takich bakterii jak np. *Streptococcus salivarius*, *S. intermedius* i *S. mitis*, u których wykazano aktywność dehydrogenazy alkoholowej [18]. W ostatnich latach dużo kontrowersji wzbudza również dodawanie alkoholu do płynów do płukania jamy ustnej. Pełni on rolę konserwanta, rozpuszczalnika dla innych składników oraz działa antyseptycznie [16].

Ponieważ to acetaldehyd jest głównie odpowiedzialny za działanie kancerogenne, duże znaczenie ma polimorfizm enzymów, które katalizują reakcje przemiany tego związku [3,15]. Takimi enzymami są dehydrogenaza alkoholowa (ADH), która utlenia etanol do aldehydu octowego oraz dehydrogenaza aldehydowa, która wiąże szkodliwy aldehyd (ALDH). Obecne są różne warianty tych enzymów spowodowane polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP), które przyczyniają się do różnic w tempie metabolizmu alkoholu. Szczególnie jest to widoczne u ras azjatyckich (Chińczycy, Japończycy, Koreańczycy), chociaż występują one z różną częstością w całej populacji ludzkiej. Obecność u Azjatów w genotypie pewnych wariantów dehydrogenazy alkoholowej, jak również aldehydowej, takich jak ADH1B\*2, ADH1C\*1 oraz ALDH2\*2, powoduje zmiany w szybkości przemiany alkoholu do aldehydu octowego i prowadzi do wzrostu jego stężenia. Nadmiar tego aldehydu powoduje nasilenie niekorzystnych reakcji na alkohol i dlatego w tamtym regionie świata zmniejszone jest spożycie etanolu, jak również występują niższe wskaźniki uzależnienia w porównaniu z innymi grupami etnicznymi [15,19].

#### 2.4. Zakażenia wirusem HPV

Zaobserwowano związek pomiędzy nowotworem jamy ustnej i gardła a zakażeniem wirusem HPV. Ryzyko rozwoju raka wzrasta u ludzi, którzy mieli dużą liczbę partnerów seksualnych lub wcześniej zaczęli współżycie seksualne [3]. Zachorowania na nowotwór szczególnie dotyczą migdałków i podstawy języka. Najpopularniejszym typem tego wirusa

jest HPV-16, który jest obecny w 30,9% raków jamy ustnej i gardła i 16,6% raków krtani [2]. Ostatnio zaobserwowano etiologiczny związek między HPV a nowotworami jamy ustnej w około 20-25% przypadkach chorych osób. Oprócz HPV-16, w nowotworach jamy ustnej i gardła wykazano również obecność innych typów tego wirusa, takich jak: HPV-6, 18, 33, 35, 45 [20].

Wirus HPV może przyczyniać się do powstania choroby nowotworowej w wyniku uwalniania dwóch onkoprotein: E6 i E7. Białka te przez ubikwitylizację powodują uszkodzenie i destabilizację białek p53 i pRb, które pełnią funkcję supresorową. Degradacja białka p53 prowadzi do zaburzenia fazy G1/S oraz G2/M cyklu komórkowego, natomiast uszkodzenie pRb powoduje nieprawidłowości w fazie G1/S [21]. Jednak sama ekspresja białek E6 i E7 jest niewystarczająca do powstania transformacji nowotworowej, potrzebne są inne zmiany w genomie gospodarza, które na razie pozostają nie do końca poznane. Z drugiej strony wykazano, że zahamowanie ekspresji białek E6 i E7 indukuje apoptozę, co pozwala przypuszczać, że rozważane onkoproteiny są konieczne do utrzymania guza. Białko E7 wydaje się również pełnić kluczową rolę w początkowych stadiach rozwoju choroby, natomiast E6 w późniejszym etapie [22].

Należy również zauważyć, że w przebiegu zakażenia HPV, nowotwory jamy ustnej częściej pojawiają się u osób młodych, są mniej zróżnicowane i lepiej rokują. Może być to związane ze zwiększoną wrażliwością komórek HPV-dodatnich na chemioterapię lub radioterapię [23].

U osób zakażonych HPV stwierdzono też zwiększoną ekspresję białek, które regulują cykl komórkowy, takich jak p18 czy CDC7 oraz czynnika transkrypcyjnego TFDP2. Jednocześnie zmniejszeniu ulega ekspresja białek zaangażowanych w obronę przeciwwirusową organizmu, np. interleukin czy białek indukowanych interferonem [24].

#### 2.5. Zakażenia grzybicze

Zaobserwowano istnienie związku między obecnością zakażeń grzybiczych, a zapadalnością na nowotwory. Dominującym gatunkiem grzyba, który najczęściej występuje u chorych, jest *Candida albicans*, który wywołuje przede wszystkim zakażenia oportunistyczne. Wielu pacjentów cierpiących w wieku dziecięcym na przewlekłą kandydozę cechuje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór jamy ustnej w młodości. Niektóre gatunki *Candida* spp. mają zdolność do przemiany azotanów i azotynów w nitrozaminy i inne związki, które z kolei są wykorzystywane do produkcji kancerogennego acetaldehydu [25].

Bardzo często pierwszym stadium choroby nowotworowej, związanej z zakażeniem grzybiczym, jest przewlekła kandydoza, która objawia się białym nalotem na błonie śluzowej jamy ustnej [26]. Najczęściej schorzenie to dotyka osoby dorosłe, często po 50 roku życia. Jednym z czynników sprzyjających kandydozie jest niskie pH, występujące w miejscach słabego przepływu krwi, również sam grzyb *Candida* spp. ma zdolność produkcji kwasu w swoim mikrośrodkowisku. Innymi czynnikami, które predysponują do choroby, są: zanik, rozrost i dysplazja błony śluzowej, obniżony przepływ śliny (na przykład w zespole Sjogrena lub w trakcie leczenia cytotoksycznego), wysokie stężenie glukozy w ślinie, palenie papierosów oraz naruszenie integral-

ności błony śluzowej gospodarza, które może być powodowane na przykład przez protezy [27].

Kandydoza często pojawia się u osób, które mają obniżoną odporność lub niedobory żywieniowe. Na przykład niedobór żelaza powoduje zaburzenia struktury nabłonka, takie jak nadmierne rogowacenie lub atrofia. Wynika to ze zmian w kinetyce dzielenia się komórek, co z kolei jest skutkiem zaburzeń działania enzymów zależnych od żelaza, np. oksydazy cytochromowej. Do rozwoju schorzenia może też przyczynić się niskie spożycie witamin, takich jak kwas foliowy, witamina A, B1, B2 czy C [27,28].

## 2.6. Higiena jamy ustnej i choroby ogólnoustrojowe

Stan zdrowia jamy ustnej również ma bardzo duży wpływ na ryzyko rozwoju nowotworu. Prawdopodobnie wynika to z oddziaływania mikroorganizmów na płytkę zębową. Bakterie, takie jak *Streptococcus* spp. czy *Corynebacterium* spp. mogą syntetyzować kancerogeny aldehyd octowy ze spożywanego etanolu [29].

Wśród czynników, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworu jamy ustnej, należy wymienić również zbyt rzadkie kontrole stomatologiczne, znaczne braki w uzębieniu i krwawienie z dziąseł. Utrata zębów w liczbie od 6 do 15 powoduje ponad dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. W krajach biednych, na przykład Ameryki Łacińskiej, tylko wyższe klasy społeczne objęte są opieką dentystyczną. W przypadku ludzi biednych ból zęba często kończy się jego ekstrakcją, ponieważ zabieg ten nie wymaga wysokich nakładów pieniężnych [30].

Ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej wzrasta również w przebiegu różnych chorób. Jedną z nich jest cukrzyca typu II, podczas której obserwuje się insulinooporność oraz zwiększone wydzielanie trzustkowe insuliny do krwi. Działanie receptorów tego hormonu zostaje zaburzone, pojawiają się zmiany w metabolizmie innych hormonów. Insulina powoduje wzrost poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który wzmacnia proliferację komórek oraz hamuje apoptozę. Jednak warto zauważyć, że związek między cukrzycą a rozwojem nowotworu zaobserwowano jedynie u kobiet [31]. Do innych chorób, związanych ze zwiększonym ryzykiem raka jamy ustnej, można zaliczyć wrodzoną niedokrwistość Fanconiego czy twardzinę układową [3].

## 2.7. Choroby jamy ustnej (paradontoza i inne schorzenia)

Przewlekłe infekcje i stany zapalne również mogą przyczynić się do inicjacji i progresji nowotworowej. Niektóre toksyny bakteryjne zaburzają sygnalizację komórkową bądź działają jako mitogeny. Przewlekłe zapalenie prowadzi do generacji reaktywnych form tlenu i azotu, które bezpośrednio mogą uszkadzać DNA. Niektóre bakterie mają zdolność aktywacji proliferacji komórek gospodarza, a to może sprzyjać powstawaniu nowotworów przez większe prawdopodobieństwo nabycia mutacji w genach kodujących białka cyklu komórkowego. Niektóre patogeny, zwłaszcza wywołujące zakażenia wewnątrzkomórkowe, powodują zaburzenia działania pewnych białek, takich jak Bcl-2 i NF-κB, przyczyniając się do hamowania apoptozy. Bakterie mogą zaburzać działanie substancji, które pełnią funkcje przetłaczni-

ków molekularnych sygnałów w różnych szlakach komórkowych. Do takich związków należy rodzina białek Rho [32].

Mikroorganizmy wydzielają endotoksyny, enzymy i produkty metabolizmu, toksyczne dla otaczających komórek i mogące powodować mutacje w genomie gospodarza. Przewlekła infekcja prowadzi również do aktywacji komórek zapalnych, wytwarzających różne szkodliwe związki chemiczne, które mogą działać prooksydacyjnie i uszkadzać DNA. Inne produkowane związki, np. cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu mogą zwiększać proliferację, wzrost, angiogenezę, bądź też hamować apoptozę [33].

Jednym ze stanów chorobowych, które mogą prowadzić do rozwoju nowotworu, jest leukoplakia, inaczej nazywana rogowaceniem białym. Jest to występowanie białych plam na błonie śluzowej jamy ustnej, których nie da się usunąć przez pocieranie. Zmiana ta dotyka szczególnie palaczy i występuje trzy razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Wyróżniamy dwa typy leukoplakii: homogenną - jest to zmiana gładka lub z pofałdowaną powierzchnią i niehomogenną, w której oprócz białych plam występują nadżerki i guzki. Prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej zależy od typu zmiany, wieku i płci pacjenta oraz umiejscowienia. Ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego wynosi 3-14% [34].

Inną chorobą, związaną ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór jamy ustnej, jest liszaj płaski. Jest to schorzenie objawiające się jako biała zmiana rogowaciejąca, bądź nadżerka, i może przypominać leukoplakię. Możliwość transformacji nowotworowej liszaja płaskiego nadal podlega dyskusji i budzi wiele kontrowersji wśród naukowców. Jednak rocznie 0,4 - 1,7% przypadków tego schorzenia ulega zezłotowieniu. Przyczyną jest ogólny przewlekły stan zapalny, który prowadzi do zachwiania równowagi oksydacyjnej organizmu. Występuje nadmiar reaktywnych form tlenu, utlenianie są nienasycone kwasy tłuszczowe, prowadząc do wzrostu stężenia malonaldehydu, zmniejsza się stężenie kwasu moczowego - głównego antyoksydanta jamy ustnej. To wszystko powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu komórki i wywołuje rozwój nowotworu [35].

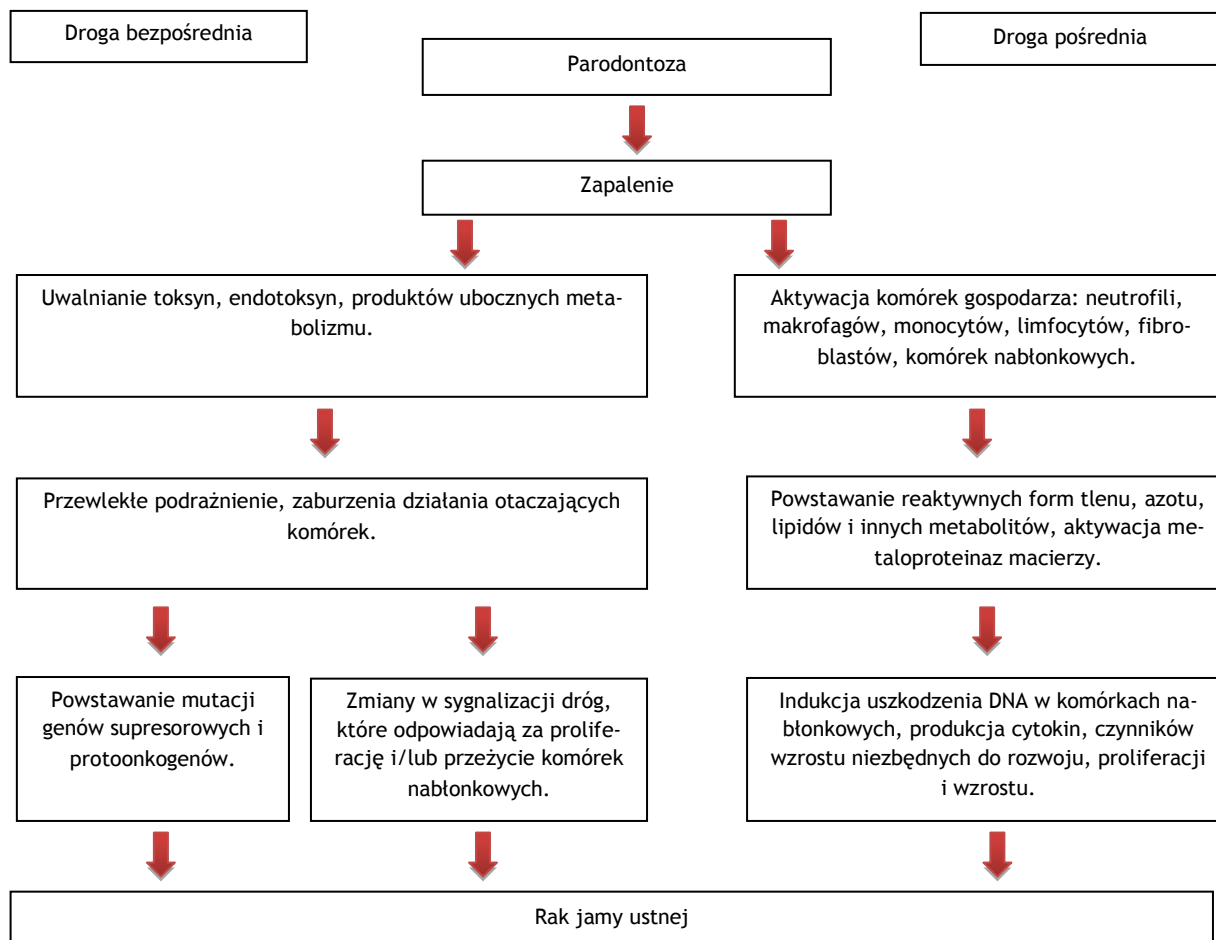
Kolejnym bardzo ważnym czynnikiem ryzyka zachorowania na nowotwór jamy ustnej jest paradontoza. Jest to przewlekła choroba zapalna związana z obecnością beztlenowych bakterii Gram-ujemnych, jak np. *Porphyromonas gingivalis*. Ostatnie badania wskazują również na rolę wirusów w powstawaniu i rozwoju tego schorzenia. Paradontoza prowadzi do nieodwracalnego zniszczenia kieszonek przyzębowych oraz utraty kości wyrostka zębodołowego. Mikroorganizmy oddziałują z płytką nazębną w sposób pośredni poprzez uwalnianie toksyn i produktów ubocznych metabolizmu. W wyniku pobudzenia układu immunologicznego dochodzi do ciągłego uwalniania, głównie do śliny, markerów zapalnych (CRP, IL-1β, IL-6, TNF-α, metaloproteinazy macierzy), które dalej przemieszczają się do odległych tkanek wpływając negatywnie na funkcjonowanie całego organizmu. W ten sposób bakterie mogą w sposób pośredni przyczynić się do rozwoju nowotworu. Badania wskazują, że każdy milimetr utraty kości wyrostka zębodołowego powoduje 5-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka języka [3,33,36].

Ryc. 3 przedstawia możliwy mechanizm rozwoju raka jamy ustnej na drodze bezpośredniej lub pośredniej w przebiegu parodontozy.

### 2.8. Dieta

Dieta zajmuje ważne miejsce w profilaktyce przeciwnowotworowej [3]. Spożywanie dużych ilości warzyw i

owoców, szczególnie cytrusowych, wywiera ochronny wpływ i może zapobiegać rozwojowi nowotworu. Obecne w tych produktach naturalne antyoksydanty, witaminy C, E i karotenoidy chronią przed stresem oksydacyjnym, aktywują enzymy rozkładające kancerogeny oraz hamują proliferację komórek nowotworowych [37]. Warzywa i owoce zawierają dużą ilość mikroelementów, flawonoidów i polife-



Ryc. 3. Schemat prezentujący możliwy mechanizm rozwoju raka jamy ustnej w przebiegu parodontozy [33].

noli, które mają zdolność wiązania kancerogenów w przewodzie pokarmowym. Produktami, które mogą przyczynić się do rozwoju nowotworu, są rafinowane cukry i biała mąka. Charakteryzują się one wysokim tempem wchłaniania, przyczyniając się do znacznego obciążenia glikemicznego organizmu. Szybko wzrasta poziom insuliny, a w dalszej kolejności również insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który potencjalnie może stymulować wzrost komórek nowotworowych [38].

Wśród związków, które wykazują właściwości przeciwnowotworowe, należy wymienić polifenole, kurkuminę, likopen i resweratrol. Są to naturalne składniki produktów spożywczych. Związki te mogą wpływać na liczne szlaki sygnalizacyjne komórki. Ponadto ten sam związek może aktywować różne szlaki w zależności od rodzaju komórek, na przykład zatrzymywać cykl komórkowy lub indukować apoptozę przez aktywację białka p53 i jego genów docelowych. Białko p53 jest białkiem supresorowym, które odgrywa kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego, apop-

tozie, integralności genomowej i naprawie DNA w odpowiedzi na różne czynniki genotoksyczne. Wymienione wyżej składniki produktów spożywczych mogą działać również jako inhibitory szlaku NF-κB. Jądrowy czynnik κB (NF-κB) jest aktywowany przez wolne rodniki, czynniki zapalne, cytokiny, kancerogeny czy światło UV. Rodzina tego czynnika składa się z wielu białek, które biorą udział we wzroście komórek, transformacji nowotworowej, tworzeniu przerzutów czy chemiooporności. Niektóre naturalne związki hamują również aktywację czynników wzrostu [39,40].

### 2.9. Czynniki genetyczne

Uszkodzenia genomu są jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju nowotworu. Mogą prowadzić do powstawania wadliwych białek zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, oraz wpływać na przekazywanie sygnałów, wzrost, ruchliwość czy angiogenezę. Mutacje

genetyczne i aberracje chromosomowe są przyczyną zaburzeń na wielu płaszczyznach funkcjonowania komórek: powodują nieprawidłowy wzrost, zaburzenia działania cząsteczek sygnałowych, dochodzi do zachwiania regulacji cyklu komórkowego. Może to prowadzić do stopniowego kształtowania się fenotypu nowotworowego komórek. Dlatego istnieje szereg białek - produktów genów supresorowych, odpowiedzialnych za naprawę powstających zmian, jak np. białko p16 czy p53.

Nadekspresja onkogenów lub wyciszenie genów supresorowych stanowi podstawę zmiany fenotypu komórki w nowotworowy. Prawidłowa aktywność genów supresorowych obejmuje kontrolę cyklu komórkowego, naprawę DNA czy apoptozę. Uszkodzenia budowy lub zaburzenia funkcjonowania tych genów poprzez ich wyciszenie w wyniku hipermetylacji może prowadzić do kancerogenezy. Natomiast produkty onkogenów promują wzrost komórki i zwiększają jej przeżycie, nadekspresja tych białek może więc również prowadzić do kancerogenezy [3].

Mitochondria, jako elementy komórki które zawierają własny kod genetyczny, również pełnią bardzo ważną rolę w utrzymaniu homeostazy. Wykazano, że pojedyncze mutacje w obrębie genomu mitochondrialnego mogą mieć działanie przeciwapoptotyczne, tzn. przyczyniają się do nabycia cech nieśmiertelności komórki. Zaburzone funkcjonowanie mitochondriów może powodować nagromadzenie bursztynianu, który hamuje degradację czynnika HIF-1alfa. Czynniki ten natomiast przyczynia się do indukcji angiogenezy [41].

## 2.10. Zmiany aktywności białek

Polimorfizm genów kodujących białka enzymatyczne również może mieć wpływ na ryzyko powstania procesu kancerogenezy. Dotyczy to takich enzymów jak transferaza N-acetylowa (NAT) czy transferaza S-glutationowa (GST). NAT katalizuje acetylację kancerogennych amin, a GST jest enzymem detoksykującym [3]. Wykazano, że cyklooksyzgenaza 2, ważny enzym w przebiegu reakcji zapalnych, ulega nadekspresji w potencjalnie złośliwych zmianach i rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej. Również polimorfizm pojedynczych nukleotydów w obrębie tego enzymu modyfikuje ryzyko rozwoju nowotworu [42].

Cytokiny są grupą białek, które regulują przebieg zapalenia i angiogenezy. Gdy następuje deregulacja ich wytwarzania, procesy wzrostu guza, inwazji i tworzenia przerzutów są ułatwione. Badania wykazują, że polimorfizm takich białek jak: IL-4, -6, -8, -10 oraz TNF- $\alpha$  może być związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu. W badaniach nad rakiem jamy ustnej wykazano zwiększone stężenie IL-1 $\beta$ , -6, -8 i TNF- $\alpha$  oraz przeciwwzpalnej IL-10 [43].

Inne ważne białka to metaloproteiny, które są odpowiedzialne za udział w adhezji komórek nowotworowych, proliferacji i migracji, a które mogą działać też jako kancerogeny powodując naciekanie i zajęcie węzłów chłonnych [41].

W nowotworach jamy ustnej często dochodzi do nadekspresji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR). Fosforylacja tego receptora prowadzi do aktywacji wielu szlaków związanych z proliferacją, apoptozą, inwazją i angiogenezą. Jego dysfunkcja jest obserwowana w 80-90% nowotworów nabłonkowych. Nadekspresja EGFR związana jest z gorszym rokowaniem choroby [44].

## 3. Podsumowanie

Zapadalność na nowotwory jamy ustnej i gardła z każdym rokiem niepokojąco wzrasta. Przyczyny zachorowania są bardzo złożone, a do najważniejszych czynników ryzyka należy palenie papierosów i picie alkoholu (synergia). U podstaw transformacji nowotworowej często leżą zmiany w genomie: wyciszenie genów supresorowych i indukcja onkogenów. Poznanie czynników ryzyka zachorowania i mechanizmów ich działania może przyczynić się do wprowadzenia skutecznych działań profilaktycznych, a w dalszej kolejności do zmniejszenia zapadalności na omawiane nowotwory.

## 4. Wykaz skrótów

|                  |   |
|------------------|---|
| ADH              | dehydrogenaza alkoholowa, <i>alcoholdehydrogenase</i>   |
| ALDH             | dehydrogenaza aldehydowa, <i>aldehydedehydrogenase</i>  |
| COX-2            | cyklooksyzgenaza 2, <i>cyclooxygenase 2</i>   |
| CRP              | białko C-reaktywne, <i>C Reactive Protein</i>   |
| EBV              | wirus Epsteina-Barr, <i>Epstein-Barr virus</i>  |
| EGFR             | receptor czynnika wzrostu naskórka, <i>epidermal growth factor receptor</i>                               |
| GST              | transferaza S-glutationowa, <i>glutathione S-transferase</i>  |
| HIF-1 $\alpha$   | podjednostka alfa czynnika indukowanego hipoksją, <i>hypoxia induced factor</i>                           |
| HPV              | wirus brodawczaka ludzkiego, <i>human papillomavirus</i>  |
| IGF-1            | insulinopodobny czynnik wzrostu 1, <i>insulin-like growth factor 1</i>                                    |
| IL               | interleukina, <i>interleukin</i>  |
| NAT              | transferaza N-acetylowa, <i>N-acetyl transferase</i>  |
| NF- $\kappa$ B   | jądrowy czynnik aktywnych komórek B, <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell</i> |
| OSMF             | zwłóknienie podśluzówkowe jamy ustnej, <i>oral submucous fibrosis</i>                                     |
| PGE <sub>2</sub> | prostaglandyna E <sub>2</sub> , <i>prostaglandin E<sub>2</sub></i>  |
| SNP              | polimorfizm pojedynczych nukleotydów, <i>single nucleotide polymorphism</i>                               |
| TNF- $\alpha$    | czynnik martwicy nowotworów, <i>tumor necrosis factor</i>   |

## 5. Bibliografia

1. [http://www.pto.med.pl/linki/krajowy\\_rejestr\\_nowotworow](http://www.pto.med.pl/linki/krajowy_rejestr_nowotworow) z dnia 8.07.2014
2. Joshi P., Dutta S., Chaturvedi P., Nair S. Head and neck cancers in developing countries. *Rambam Maimonides Med J.* 2014, 5(2), e0009.
3. Scully C., Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009, 15(6), 388-399.
4. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce - badanie NATPOL 2011
5. Xie A., Croce B., Tian D. H. Smoking and lung cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014, 3(2), 221
6. Nomura A.M., Wilkens L. R., Henderson B.E., Epplein M., Kolonel L. N. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control.* 2012, 23(1), 51-58.
7. Teughels W., Van Eldere J., van Steenberghe D., Cassiman J. J., Fives-Taylor P., Quirynen M. Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogens. *J Periodontol.* 2005, 76(8), 1315-1322.

8. Rudziński R., Banach J. Kierunki toksycznego oddziaływania nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia. *Dent. Med. Probl.* 2007, 44(2), 251-254.
9. Angadi P.V., Rao S. S. Areca nut in pathogenesis of oral submucous fibrosis: revisited. *Oral Maxillofac Surg.* 2011, 15(1), 1-9.
10. Yang Y.H., Chen C. H., Hang J. S., Lin C. C., Cheng T. C., Shieh T. Y. Incidence rates of oral cancer and oral pre-cancerous lesions in a 6-year follow-up study of a Taiwanese aboriginal community. *J Oral Pathol Med.* 2005, 34(10), 596-601.
11. Chen Y.J., Chang J. T., Liao C. T., Wang H. M., Yen T. C., Chiu C. C., Lu Y. C., Li H. F., Cheng A. J. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2008, 99(8), 1507-1514.
12. Lai K.C., Lee T. C. Genetic damage in cultured human keratinocytes stressed by long-term exposure to areca nut extracts. *Mutat Res.* 2006, 599(1-2), 66-75.
13. Tsai Y.S., Lee K. W., Huang J. L., Liu Y. S., Juo S. H., Kuo W. R., Chang J. G., Lin C. S., Jong Y. J. Arecoline, a major alkaloid of areca nut, inhibits p53, represses DNA repair, and triggers DNA damage response in human epithelial cells. *Toxicology.* 2008, 249(2-3), 230-237.
14. Tsai K.Y., Su C. C., Lin Y. Y., Chung J. A., Lian Ie B. Quantification of betel quid chewing and cigarette smoking in oral cancer patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009, 37(6), 555-561.
15. Hiyama T., Yoshihara M., Tanaka S., Chayama K. Genetic polymorphisms and head and neck cancer risk (Review). *Int J Oncol.* 2008, 32(5), 945-973.
16. McCullough M.J., Farah C. S. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J.* 2008, 53(4), 302-305.
17. Homann N. Alcohol and upper gastrointestinal tract cancer: the role of local acetaldehyde production. *Addict Biol.* 2001, 6(4), 309-323.
18. Kurkivuori J., Salaspuro V., Kaihovaara P., Kari K., Rautemaa R., Gronroos R., Meurman J. H., Salaspuro M. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol.* 2007, 43(2), 181-186.
19. Eng M.Y., Luczak S. E., Wall T. L. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review. *Alcohol Res Health.* 2007, 30(1) 22-27.
20. Machado J., Reis P. P., Zhang T., Simpson C., Xu W., Perez-Ordóñez B., Goldstein D. P., Brown D. H., Gilbert R. W., Gullane P. J., Irish J. C., Kamel-Reid S. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. *Head Neck Oncol.* 2010, 2, 6.
21. Ha P.K., Califano J. A. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004, 15(4), 188-196.
22. Chung C.H., Gillison M. L. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2009, 15(22), 6758-6762.
23. Jung A.C., Briolat J., Millon R., de Reynies A., Ricman D., Thomas E., Abecassis J., Clavel C., Wasyluk B. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2010, 126(8), 1882-1894.
24. Schlecht N.F., Burk R. D., Adrien L., Dunne A., Kawachi N., Sarta C., Chen Q., Brandwein-Gensler M., Prystowsky M. B., Childs G., Smith R. V., Belbin T. J. Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *J Pathol.* 2007, 213(3), 283-293.
25. Gall F., Colella G., Di Onofrio V., Rossiello R., Angelillo I. F., Liguori G. *Candida* spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. *New Microbiol.* 2013, 36(3), 283-288.
26. Sarkar R., Rathod G. P. Clinicopathologic assessment of *Candida* colonization of oral leukoplakia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014, 80(5), 413-418.
27. Sitheeque M.A., Samaranyake L. P. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003, 14(4), 253-267.
28. Rennie J.S., MacDonald D. G., Dagg J. H. Iron and the oral epithelium: a review. *J R Soc Med.* 1984, 77(7), 602-607.
29. Homann N., Tillonen J., Meurman J. H., Rintamaki H., Lindqvist C., Rautio M., Jousimies-Somer H., Salaspuro M. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis.* 2000, 21(4), 663-668.
30. Guha N., Boffetta P., Wunsch Filho V., Eluf Neto J., Shangina O., Zaridze D., Curado M. P., Koifman S., Matos E., Menezes A., Szeszenia-Dąbrowska N., Fernandez L., Mates D., Daudt A. W., Lissowska J., Dikshit R., Brennan P. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2007, 166(10), 1159-1173.
31. Dikshit R.P., Ramadas K., Hashibe M., Thomas G., Somanathan T., Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: a cross sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2006, 118(2), 453-457.
32. Lax A. J., Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol.* 2002, 10(6), 293-299.
33. Gondivkar S. M., Gondivkar R. S., Gadbaile A. R., Chole R., Mankar M., Yuwanati M. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. *Exp Oncol.* 2013, 35(3), 163-167.
34. Petkowicz B., Skiba M., Tomaszewski T., Wysockińska-Miszczuk J. Leukoplakia błony śluzowej jamy ustnej w aspekcie klinicznym i epidemiologicznym - analiza przypadków. *Dent. Med. Probl.* 2004, 41(4), 635-641.
35. Mortazavi N. Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol.* 2013, 49(12), e41-2.
36. Tezal M., Sullivan M. A., Hyland A., Marshall J. R., Stoler D., Reid M. E., Loree T. R., Rigual N. R., Merzianu M., Hauck L., Lillis C., Wactawski-Wende J., Scannapieco F. A. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009, 18(9), 2406-2412.
37. Suzuki T., Wakai K., Matsuo K., Hirose K., Ito H., Kuriki K., Sato S., Ueda R., Hasegawa Y., Tajima K. Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. *Cancer Sci.* 2006, 97(8), 760-767.
38. Lucenteforte E., Garavello W., Bosetti C., La Vecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol.* 2009, 45(6), 461-467.
39. Amin A.R., Kucuk O., Khuri F. R., Shin D. M. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol.* 2009, 27(16), 2712-2725.
40. Budanov A.V., The Role of Tumor Suppressor p53 in the Antioxidant Defense and Metabolism. *Subcell Biochem.* 2014, 85, 337-358.
41. Ha P.K., Chang S. S., Glazer C. A., Califano J. A., Sidransky D. Molecular techniques and genetic alterations in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2009, 45(4-5), 335-339.
42. Pu X., Lippman S. M., Yang H., Lee J. J., Wu X. Cyclooxygenase-2 gene polymorphisms reduce the risk of oral premalignant lesions. *Cancer.* 2009, 115(7), 1498-1506.
43. Serefoglou Z., Yapijakis C., Nkenke E., Vairaktaris E. Genetic association of cytokine DNA polymorphisms with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008, 44(12), 1093-1099.
44. Glazer C.A., Chang S. S., Ha. P. K., Califano J. A. Applying the molecular biology and epigenetics of head and neck cancer in everyday clinical practice. *Oral Oncol.* 2009, 45(4-5), 440-446.