

lek. dent. Agnieszka Kwaśniewska

**Program badań przesiewowych stanu zdrowia błony śluzowej
jamy ustnej jako element profilaktyki przeciwnowotworowej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Izabela Strużycka

Zakład Stomatologii Zintegrowanej, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

Streszczenie w języku polskim

WSTĘP

Nowotwory jamy ustnej i gardła stanowią poważny problem epidemiologiczny na świecie. W Polsce co roku wykrywane jest kilka tysięcy nowych przypadków tej choroby, u coraz młodszej grupy pacjentów. Oprócz profilaktyki, niepodważalne znaczenie w spadku umieralności z powodu chorób nowotworowych ma wczesne wykrycie raka. Umożliwiają to badania przesiewowe.

CEL PRACY

Celem głównym pracy była ocena występowania wybranych czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej oraz patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w populacji osób dorosłych w województwie mazowieckim, oraz próba stworzenia prostego protokołu badania klinicznego w kierunku zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej i występowania czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, dla ogólnie praktykujących lekarzy dentystów. Cel pośredni stanowiła ocena zależności pomiędzy obserwowanymi zmianami na błonie śluzowej, a występowaniem czynników ryzyka nowotworów błony śluzowej jamy ustnej w badanej populacji.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana obejmowała 514 osób, w tym 66,3% kobiet (341 osób) i 33,7% mężczyzn (173 osoby). Wiek badanych wahał się od 18 do 90 lat, średnio $47,2 \pm 16,2$ roku. Do grupy badanej włączono dorosłych pacjentów, którzy zgłosili się na rutynową kontrolę stomatologiczną, bądź leczenie zachowawcze do Zakładu Stomatologii Zachowawczej i Zakładu Stomatologii Zintegrowanej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz pacjentów, którzy zgłosili się lub zostali zaproszeni, na dni otwarte zdrowia jamy ustnej, w gabinetach dentystycznych, na terenie województwa mazowieckiego. Należy dodać, że przyczyną wizyty pacjentów w gabinecie nie były stwierdzone zmiany patologiczne na błonie śluzowej.

Wszystkich pacjentów objęto takim samym protokołem badania. Przeprowadzono ankietę mającą na celu określenie obecności wybranych czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej. Na ocenę kliniczną stanu błony śluzowej jamy ustnej składały się kolejno,

konwencjonalne badanie stomatologiczne wewnątrzustne, przeprowadzone w standardowym oświetleniu, badanie światłem białym, przy użyciu lampy Microlux DL (Addent) oraz badanie zmian z wybarwianiem przyżyciowym błękitem toluidyny (system Orablu).

WYNIKI

W badanej grupie pacjentów 18,1% było aktywnymi palaczami tytoniu, a średnia liczba wypalanych papierosów wynosiła ok. 10 sztuk/dzień. Największy odsetek aktualnie palących odnotowano w grupie wiekowej poniżej 30 roku życia. Niemal 2/3 badanych deklarowało sporadyczne spożycie alkoholu, 6% spożywało alkohol przynajmniej kilka razy w tygodniu, a 20% kilka razy w miesiącu. Respondenci z młodszych grup wiekowych deklarowali częstsze spożycie alkoholu. Ponad 70% badanych deklarowało utrzymywanie stosunków seksualnych, z czego 15% nie miało stałego partnera, a odsetek ten był najwyższy w grupie osób poniżej 30 roku życia. 40 spośród badanych osób (7,8%) miało wykonany test w kierunku HPV, w tym 9 osób uzyskało wynik pozytywny, co stanowi 22,5% spośród testowanych. Występowanie chorób nowotworowych w rodzinie zgłosiło 52,1% osób, w tym 22 osoby (4,3%) podało chorobę nowotworową w obrębie jamy ustnej. W grupie 514 osób, 7 respondentów doświadczyło choroby nowotworowej w obrębie jamy ustnej, a 44 osoby chorowały na nowotwór w innej lokalizacji. Badana grupa wykazywała przeciętnie dobre nawyki żywieniowe, jednak co 6 respondent, deklarował codzienne spożywanie mięsa w formie smażonej lub grillowanej, najwyższy odsetek w grupie poniżej 30 roku życia. Ponad połowa respondentów w wieku <30 r.ż. zgłaszała częste spożywanie produktów wysokoprzetworzonych. Badania wykazały, że ponad 30% badanych nie zgłaszała się na regularnie na wizyty kontrolne do stomatologa. Ponad 55% osób nie miało wykonywanego profesjonalnego czyszczenia zębów raz w roku. Średnio co czwarta osoba użytkowała ruchome protezy (23% badanych). Ponad 30% zgłaszało nawykowe nagryzanie błony śluzowej jamy ustnej. Obecność niepokojących zmian na błonie śluzowej podawało 27,4% badanych, a tylko połowa z nich zgłosiła problem lekarzowi.

Badanie kliniczne wykazało obecność zmian na błonie śluzowej u 227 osób, a więc u 44,2% badanej grupy. Łącznie wykryto 297 zmian na błonie śluzowej jamy ustnej. Ogółem najczęściej rozpoznawanym typem zmian było nadmierne rogowacenie i białe

plamy (228 zmian). Zmiany czerwone, o charakterze przewlekłe utrzymujących się nadżerek, pęknięć i owrzodzeń wykryto u 9,3% badanych, natomiast zmiany mieszane białoczerwone – u 4,1%. Zmiany o charakterze nadmiernego rogowacenia oraz zmiany o rozpoznanej etiologii mechanicznej, występowały z podobną częstością we wszystkich grupach wiekowych. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych typów zmian w związku z płcią. Najczęściej zmiany wykrywano na błonie śluzowej policzków – 144 zmiany, w 88% powstałe z powodu przewlekłego przygryzania. Często zmiany występowały również na języku, w okolicy trójkąta zatrzonowcowego i podniebienia.

Przeprowadzona analiza występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w zależności od obecności poszczególnych czynników ryzyka wykazała, że zmiany o charakterze nadżerek, pęknięć i owrzodzeń, występowały najczęściej u osób spożywających alkohol kilka razy w miesiącu. Stwierdzono znamiennej statystycznie zależność pomiędzy ekspozycją na nikotynę, a występowaniem zmian na błonie śluzowej – w szczególności zmian o charakterze nadmiernego rogowacenia oraz zmian, dla których nie stwierdzono przyczyny urazowej. Wykazano znamiennej statystycznie zależność pomiędzy liczbą paczkołat, a występowaniem zmian na błonie śluzowej jamy ustnej, dla których nie rozpoznano przyczyny mechanicznej, niezależnie od ich typu. Występowanie tych zmian zwiększało się również z wiekiem. Analiza nie wykazała jednoznacznie synergistycznego wpływu tytoniu i alkoholu na powstawanie zmian na błonie śluzowej. Jednak w grupie osób, które podawały łączenie tych dwóch używek, stwierdzono najwyższą częstość występowania zmian o charakterze nadmiernego rogowacenia (50%), oraz ogółem na błonie śluzowej. Nie wykazano znamiennej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem chorób nowotworowych w wywiadzie, a występowaniem zmian na błonie śluzowej. Obecność nowotworów jamy ustnej w wywiadzie podało jedynie 7 osób, stąd porównania dla tej podgrupy były niemożliwe. Brak stałego partnera seksualnego, w porównaniu do osób deklarujących stałego partnera, wiązał się z częstszym występowaniem zmian czerwonych, o charakterze nadżerek, ale różnica nie była istotna statystycznie. Analiza zależności między nawykami dietetycznymi respondentów, a występowaniem zmian na błonie śluzowej, nie wykazała istotnych zależności znamienych statystycznie, zaobserwowano

jednak trend w kierunku rzadszego występowania zmian białych, u osób częściej spożywających surowe owoce i warzywa. Była to jednak tendencja, wymagająca potwierdzenia w dalszych badaniach. Wykazano również tendencję do rzadszego występowania zmian mieszanych, biało-czerwonych, u osób częściej spożywających ryby.

Spośród 227 badanych, u których obecne były zmiany na błonie śluzowej, zauważyła je zaledwie jedna trzecia osób (76 osób, 33,5%). Z kolei, niemal co czwarta osoba, niepokoiła się obrazem swojej błony śluzowej jamy ustnej, mimo braku patologicznych zmian (65 osób, 22,6%). Najczęściej, bo w 56,8% przypadków, badani mieli świadomość istnienia zmian czerwonych – nadżerek, pęknięć i owrzodzeń. Osoby, które miały zmiany na błonie śluzowej, szczególnie zmiany różnego rodzaju lub w kilku lokalizacjach, rzadziej deklarowały odbywanie regularnych wizyt u lekarza dentysty. Badanie wykazało znamiennej statystycznie zależność pomiędzy występowaniem zmian na błonie śluzowej, a regularnym wykonywaniem profesjonalnego czyszczenia jamy ustnej w gabinecie stomatologicznym, gdyż osoby które nie poddawały się regularnym zabiegom skalingu, miały częściej zmiany na błonie śluzowej, w szczególności zmiany mnogie lub współwystępowały u nich zmiany o różnym charakterze. Najczęściej dotyczyło to zmian związanych z nadmiernym rogowaceniem. Uczucie suchości jamy ustnej nieco częściej występowało u osób z przewlekłymi nadżerkami i owrzodzeniami. Pacjenci, u których obecne były zmiany na błonie śluzowej, niemal dwukrotnie częściej zgłaszali nieokreślone bóle i mrowienia w jamie ustnej. Obecność przewlekłych nadżerek i owrzodzeń bardzo wyraźnie zwiększała częstość występowania trudności w mowie. Również wśród z osób ze zmianami czerwonymi, w badanej grupie trzykrotnie częściej zgłaszano ograniczenie ruchomości języka. Natomiast wśród pacjentów ze zmianami biało-czerwonymi, ponad trzykrotnie częściej zgłaszano drętwienie języka. Osoby użytkujące protezy ruchome, w ponad 51% wykazywały obecność zmian na błonie śluzowej, podczas gdy w grupie osób bez protez, częstość występowania zmian wynosiła około 42%. U pacjentów użytkujących protezy wykazano bliską znamiennej statystycznej tendencję do częstszego występowania przewlekłych nadżerek i owrzodzeń. Stwierdzono tendencję do częstszego występowania zmian u osób

nawykowo przygryzających błonę śluzową, wśród których takie zmiany obecne były u 50% osób.

W badanej grupie stwierdzono istnienie znamiennej statystycznie zależności pomiędzy liczbą czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, a występowaniem zmian na błonie śluzowej ogółem, a szczególnie w odniesieniu do zmian, dla których nie stwierdzono etiologii mechanicznej ($p = 0,0006$). W badanej populacji było najwięcej pacjentów u których występowało od 1 do 3 czynników ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej. W tej grupie, u ponad połowy badanych występowały zmiany na błonie śluzowej, a czym więcej czynników ryzyka, tym większy był odsetek obserwowanych zmian o charakterze nieurazowym. Spośród osób, u których nie stwierdzono występowania ocenianych czynników ryzyka (38 osób), zmiany na błonie śluzowej dotyczyły jedynie 8 badanych, w tym zmiany nieurazowe tylko u 1 osoby. Przy liczbie czynników ryzyka wynoszącej 5 i więcej, zmiany na błonie śluzowej były już diagnozowane u około 66% osób, w tym ponad jedna trzecia wykazywała zmiany bez widocznych przyczyn urazowych. Ogółem ryzyko występowania zmian na błonie śluzowej rosło w przypadku występowania przewlekłych urazów mechanicznych ($OR = 1,66$) oraz wieku > 40 lat ($OR = 1,47$).

Spośród 514 zbadanych osób, 21 skierowano na pobranie wycinka do badania histopatologicznego. Ogółem zastosowanie lampy Microlux DL, pozwoliło potwierdzić wynik badania przeprowadzonego metodą konwencjonalną oraz stwierdzić większy rozmiar zmian, najczęściej w ocenie zmian białe czerwonych (66,7%) oraz pęknięć, nadżerek i owrzodzeń (45,8%), a wybarwienie przyżyciowe błękitem toluidyny, w przypadkach nadżerek, pęknięć, owrzodzeń i zmian urazowych (ok. 29%).

WNIOSKI

1. W populacji osób dorosłych województwa mazowieckiego stwierdzono wysoką częstość występowania czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, szczególnie w młodszej wiekowo grupie badanych.
2. Najczęstszymi czynnikami ryzyka było palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, wysokie spożycie w codziennej diecie mięsa, w tym smażonego i grillowanego, choroba nowotworowa u respondentów oraz w wywiadzie rodzinnym, brak regularnej opieki stomatologicznej.

3. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej najczęściej zlokalizowane były na języku, policzkach i podniebieniu twardym i miały charakter nadmiernego rogowacenia, rzadziej przewlekłe utrzymujących się nadżerek, pęknięć i owrzodzeń oraz zmian mieszanych białoczerwonych.
4. Częstość występowania zmian na błonie śluzowej wzrastała wraz z wiekiem pacjentów, poziomem nikotynizmu i spożyciem alkoholu. Zmniejszała się u osób z dietą bogatą w świeże owoce i warzywa oraz ryby.
5. Systematycznie wykonywane profesjonalne zabiegi higieniczne ograniczały występowanie patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej.
6. Wykazano zależność pomiędzy liczbą czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, a występowaniem zmian na błonie śluzowej ogółem, szczególnie w odniesieniu do tych, dla których nie stwierdzono etiologii urazowej.
7. Dodatkowe narzędzia diagnostyczne takie jak lampa Microlux DL i wybarwienie przyżyciowe błękitem toluidyny wykazują przydatność w badaniach przesiewowych.
8. Na podstawie przeprowadzonego badania zaproponowano protokół badania przesiewowego oceniający stan zdrowia jamy ustnej, obejmujący ankietę wywiadu dotyczącą czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej oraz badanie kliniczne.