

S. TEUBER¹, M. KLÖSS², C. LAUTENSCHLÄGER³

CZYNNIKI ANAMNESTYCZNE, KLINICZNE I PROGNOSTYCZNE W RAKU WARGI

¹Z Kliniki Chirurgii Jamy Ustnej, Szczęk i Twarzy Uniwersytetu Lipskiego
Dyrektor: prof. dr med. hab. A. Hemprich

²Z Instytutu Statystyki i Dokumentacji Medycznej Uniwersytetu Lipskiego
Dyrektor: prof. dr hab. Löffler

³Z Instytutu Biostatystyki i Informatyki Medycznej Uniwersytetu Marcina Lutra w Halle
Dyrektor: prof. dr hab. H. Enke

S. Teuber, M. Klöss, C. Lautenschläger:
Anamnestiche, klinische und prognostische Faktoren beim Lippenkarzinom

Dtsch. Z. Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, 1995, 19, 2, 81-84.
Tłumaczenie za zgodą Carl Hanser Verlag, München

Zebrano czynniki anamnestyczne, kliniczne i terapeutyczne 158 pacjentów leczonych w latach 1954-1991 w Lipskiej Klinice Uniwersyteckiej Chirurgii Jamy Ustnej Szczęk i Twarzy oraz oceniono w analizie jedno- i wielowariantowej. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym okazała się głębokość infiltracji nowotworu. Wyraźnie lepsze wyniki dawało leczenie chirurgiczne niż radioterapia.

1. WPROWADZENIE

Według *Chiodo* (1986) raki wargi stanowią około 1% nowotworów złośliwych u ludzi. Wśród nowotworów pochodzenia nabłonkowego stanowią w USA około 2% zarejestrowanych raków (*Ashley i wsp.* 1985). Z centralnego rejestru nowotworów przeprowadzonego w byłej NRD, w latach osiemdziesiątych wynika względna częstość – 1,3-1,7% wszystkich nowotworów złośliwych, co odpowiada 2,9 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców; 15 lat wcześniej występowanie było dwukrotnie częstsze (*Fröhlich 1991, Schubert i Grimm 1984*).

W większości przypadków leczenie raka wargi jest bezproblemowe w porównaniu z rakiem jamy ustnej – potwierdzają to dość wysokie liczby wyleczeń i dobre wyniki estetyczne. Istnieją jednak odmienne poglądy na określone sposoby leczenia, jak na przykład leczenie chirurgiczne *versus* napromienianie, odstęp pewności i wciągnięcie okolicznych węzłów chłonnych.

W pracy niniejszej podjęto próbę przedstawienia na podsta-

wie materiału klinicznego Kliniki Lipskiej czynników anamnestycznych, klinicznych i terapeutycznych oraz ustalenia ich wartości dla rokowania.

2. METODA

Materiał kliniczny Lipskiej Kliniki Chirurgii Jamy Ustnej, Szczęk i Twarzy zanalizowano pod kątem udziału pierwotnych raków wargi i stworzono specjalny bank danych, biorąc za podstawę UICC z 1978 roku. Dla statystycznego określenia czynników ryzyka w rokowaniu raka wargi podjęto 2 kroki:

1. Analizę jednowariacyjną – wpływ pojedynczych zmiennych ryzyka na przeżycie po operacji pierwotnej przedstawiono według ocen *Kapłana* i *Meiera* (*Sachs 1984*) i oceniono statystycznie. Dwuwymiarową analizę testem χ^2 lub dokładnym testem *Fishe- ra* (*Sachs 1984*) zastosowano w porównaniu zmiennych wielkości jakościowych. Badania nieparametryczne przeprowadzono testem *Manna-Whithneya* i *Wilcoxo- na* (*Adam 1992*).

2. Analizę wielowariacyjną – w celu stworzenia określonego pro-

filu ryzyka dla rokowania w rakach wargi zbadano liczbę zmiennych wielkości ryzyka pod kątem ich wyniku prognostycznego za pomocą regresji *Coxa* (*Cox 1972, Sachs 1984*). Miarę skutku pełniło w danym przypadku opracowane po innych czynnikach ryzyko względne (rw) od wyższego do niższego stopnia czynnika prognostycznego. Ocena statystyczna następowała za pomocą podanej granicy istotności, przy czym wyniki z $p > 0,05$ interpretowano jako nieistotne statystycznie.

3. WYNIKI

W badanym okresie leczono 159 pacjentów z rakiem wargi. Było to 145 mężczyzn (przeciętny wiek 63,3 lat) i 13 kobiet (przeciętny wiek 71,4 lat).

3.1. Wywiad

U spokrewnionych członków rodzin 7% pacjentów występowały nowotwory złośliwe – jest to o 1% mniej niż u krewnych 500 chorych nieonkologicznych w 1990 roku. Po raz drugi na nowotwór zachorowało 6,3% pacjentów; u 60% był on umiejscowiony w

obrębie głowy i szyi. U 64,5% pacjentów wykryto nałóg palenia tytoniu, a u 49,4 alkoholizm. Wpływ pracy zawodowej odgrywał rolę u 22,5% pacjentów pracujących przeważnie na powietrzu (rolnicy, robotnicy leśni, robotnicy na torach, marynarze). Zwłoka zgłoszenia się z powodu nowotworu wynosiła 11,3 miesiąca, a więc niecały rok. Składała się ona przeciętnie z 9,5 miesiąca opóźnienia spowodowanego przez pacjenta i 1,8 miesiąca spowodowanego przez leczącego. Z wielu pierwszych objawów najczęściej występowały owrzodzenia (48% pacjentów). Trzecia część pacjentów podawała jako początek choroby przewlekłe zapalenie czerwieni wargowej. Godny uwagi jest fakt, że tylko u 3% pacjentów powodowało ono bóle lub pieczenie. Na podłożu stanów przedrakowych powstało 11,5 raków wargi; stanem tym była w 88% przypadków leukoplakia, w 6% dysplazja III° (bez zmian typu leukoplakii) i w 6% *cheilitis abrasiva praeblastomatosa Manganotti*.

3.2. Czynniki kliniczne

Na wardze dolnej było umiejscowionych 86,7% raków, na wardze górnej 2,6%, w kącie ust 10,7%. Guzy podzielono według wielkości: T₁ stanowił 53,2%, T₂ – 37,3%, T₃ – 5,7%, a T₄ – 3,8%. Wysoki stopień zróżnicowania z silnie wyrażonym rogowaceniem (G₁) wykazywało 90% raków warg, ze średnim (G₂) 7,5%, z niskim (G₃) 2,5%. Do 5 mm w głąb tkanki wrastało 59,9% raków wargi, zaś 41,1% – głębiej. U 21% pacjentów istniało przed operacją podejrzanie przerzutów do węzłów chłonnych powzięte na podstawie badania palpacyjnego. Na podstawie badania histologicznego okazało się to w 3/4 przypadków pozytywnie fałszywe. Ponadto u 1 pacjenta (T₄) istniały przerzuty do podzuchwowych węzłów chłonnych nie rozpoznane przed operacją.

Łącznie u 94,3% pacjentów nie było przerzutów do węzłów chłonnych. Wznowa miejscowa i (lub) okoliczne przerzuty późne rozwinęły się u 12,7% pacjentów, przy czym wznowa wystąpiła przeciętnie po 26,8 miesiąca, a przerzuty

późne średnio po 1,1 roku. Te ostatnie powstały w 3 przypadkach w okolicach dopływu chłonki już poprzednio operowanych, w 2 – wraz ze wznową guza i w 1 przypadku u pacjenta pierwotnie leczonego radiologicznie.

3.3. Leczenie

Pierwotne leczenie chirurgiczne zastosowano u 87% pacjentów, przy czym u 31% była wciągnięta okolica odpływu chłonki; 13% pacjentów leczono pierwotnie napromienianiem. Rodzaj napromieniania był różny – przez 37 lat stosowano rentgenoterapię konwencjonalną, napromienianie telekobaltem, a także napromienianie śródmiąższowe.

3.4. Analiza jednowariantowa

W analizie jednowariantowej ujawnił się niewątpliwy wpływ takich czynników, jak wielkość guza, głębokość infiltracji, stan węzłów chłonnych i sposób leczenia. Guzy T₁ różniły się nie tylko w aspekcie przerzutów do węzłów chłonnych (p=0,0021), lecz także prawdopodobieństwa przeżyć 5-letnich (dla T₂ p=0,1540, dla T₃ p=0,006) pacjentów z większymi guzami. Nie stwierdzono dalszych różnic w grupach T₂-T₄. Istniały różnice w rokowaniu dotyczące T₂ i T₃ w ciągu pierwszych 2 lat, a w 4. i 5. roku krzywe przebiegały bardzo blisko siebie (ryc. 1). Z wielkością guza wiąże się ściśle głębokość infiltracji (p=0,0081). Z pacjentów z rakiem grubości 5 mm stwierdzono częściej wyczuwalne węzły chłonne, częściej powstawały przerzuty późne i prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego było o 22,7% mniejsze (p=0,004) niż w przypadku guzów o mniejszej grubości (ryc. 2). Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego pacjentów z N0 (91,7%) różniło się znamienne od pacjentów z N+ (75,9%) (p=0,001) (ryc. 3). Nie stwierdzono takiej istotności odnośnie do stanu pN. Jeżeli chodzi o sposób leczenia, to po każdym rodzaju leczenia energią promienistą 3,3-krotnie częściej występowała wznowa miejscowa (p=0,0358) i 5,9-krotnie częściej późne przerzuty regionalne (p=0,4430). Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wyno-

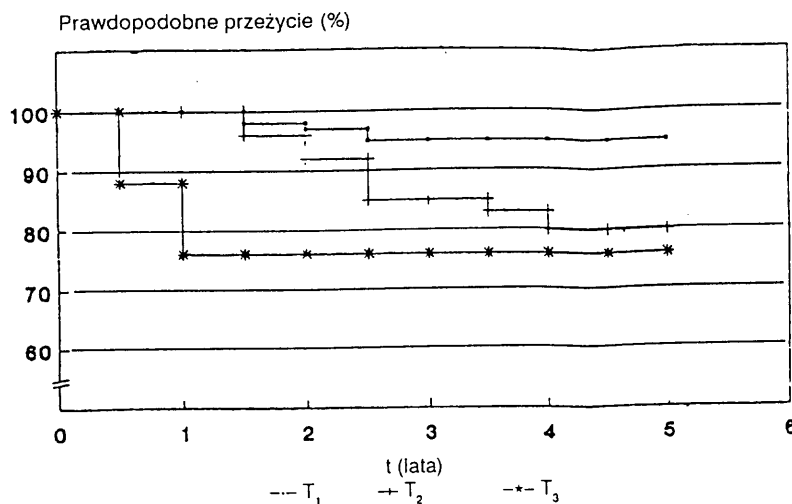
silo po leczeniu operacyjnym 94,1%, zaś po napromienianiu 71,6% (p=0,0022) (ryc. 4). Z powodu małej liczby przypadków nie można wypowiedzieć się co do wpływu poszczególnych metod napromieniania.

3.5. Analiza wielowariantowa

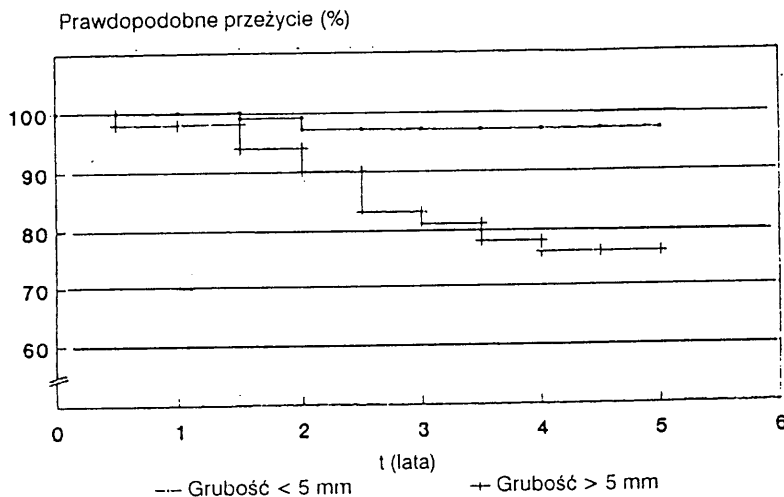
W analizie wielowariantowej okazał się istotny wpływ takich czynników, jak wielkość guza, głębokość infiltracji i sposób leczenia. T₁, T₂ i T₃ wykazują w opracowaniu według lokalizacji guza i istnienia stanów przedrakowych pewną różnicę prognostyczną (p=0,001, rw=2,9732). W innych badanych modelach wielowariantowych z opracowaniem według innych lub wielu czynników rokowanie nie zależało wprawdzie od wielkości guza. Okazało się jednak, że czas wolny od wznowy w T₃ i T₄ uległ istotnemu skróceniu (dla T₃ p=0,0259, rw=4,2144; dla T₄ p=0,0303, rw=6,6614). Wpływ głębokości infiltracji na czas przeżycia był istotny w przypadku opracowania według wielkości guza, stanu pN, stopnia zróżnicowania i umiejscowienia guza z p=0,0078 rw=1,8724. Niekorzystne rokowanie po samym tylko napromienianiu potwierdza się także w analizie wielowariantowej, w opracowaniu według umiejscowienia guza, jego wielkości, stopnia infiltracji, leczenia operacyjnego i stanu węzłów chłonnych, a mianowicie nie tylko odnośnie do czasu przeżycia (p=0,0037, rw=2,1580), lecz także odnośnie do czasu wolnego od wznowy (p=0,0043, rw=1,6421).

4. Dyskusja

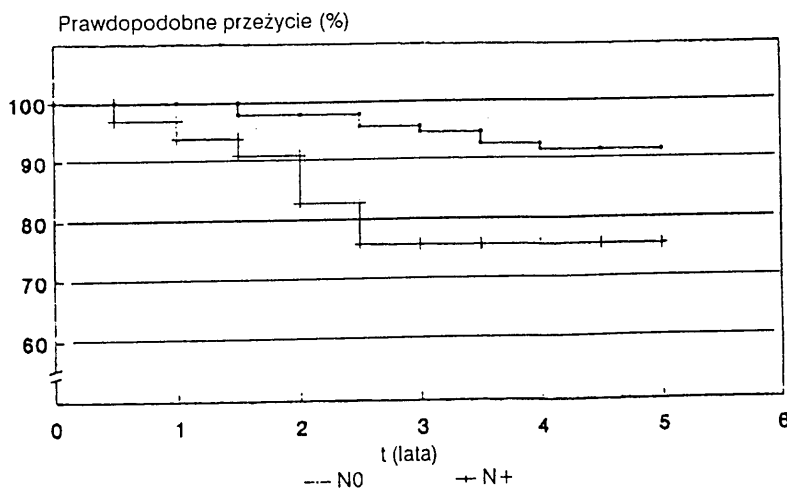
Z omawianych badań wykryliźowują się 3 czynniki mające potwierdzony przez analizę wielowariantową wpływ na rokowanie dla pacjentów z rakiem wargi: głębokość infiltracji, wielkość guza i sposób leczenia. Wydaje się, że mimo ścisłej korelacji między dwoma pierwszymi czynnikami mają one różną wartość, jak to okazało się w modelu wielowariantowym. Ponadto poziom istotności czynnika głębokości infiltracji znajduje się ponad czynnikiem wielkości guza. Podczas gdy w



Ryc. 1. Prawdopodobne przeżycie pacjentów z rakiem wargi w zależności od wielkości guza (%).



Ryc. 2. Prawdopodobne przeżycie pacjentów z rakiem wargi w zależności od grubości guza (%).



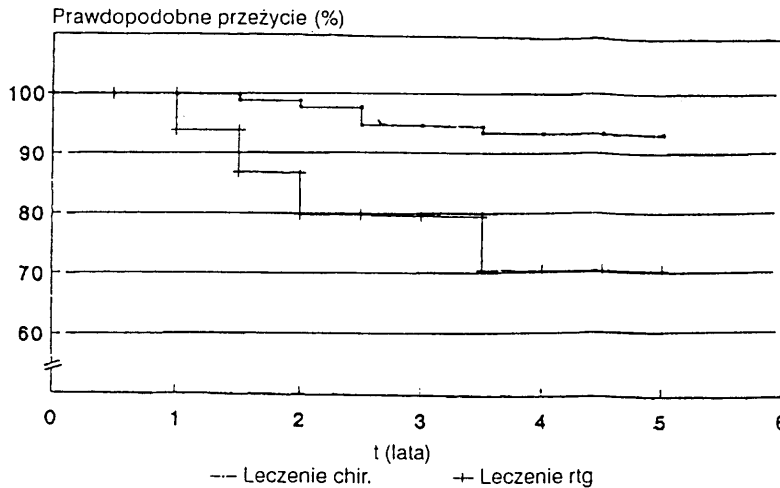
Ryc. 3. Prawdopodobne przeżycie pacjentów z rakiem wargi w zależności od stanu dróg chłonnych (%).

przypadku nowotworów skóry, zwłaszcza czerniaków, a rzadziej raków, określenie głębokości inwazji jest powszechnie przyjęte i ma ustalone znaczenie prognostyczne, tylko nieliczne prace dotyczące takich badań raków jamy ustnej i warg (Frierson i Cooper 1986, Tischendorf 1990). Frierson i Cooper (1986) stwierdzili, że gdy chodzi o raka wargi, to z jednej strony guzy dające przerzuty miały trzykrotnie większą grubość niż guzy nie dające przerzutów, a z drugiej strony grubość guza wynosząca 6 mm można zaliczyć jako cut-off-point*: przerzuty dają 4% guzów cieńszych i 75% grubszych.

Potwierdzone histologicznie przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych zanotowano w naszym materiale u 5,7% pacjentów. Porównywalne dane z piśmiennictwa wahają się między 1 a 29% (Jorgensen i wsp. 1973, Heller i Shah 1979, Nuutinen i Kärrnä 1981, Bote i Pape 1984, Eggert i wsp. 1986, Frierson i Cooper 1986, Grover i wsp. 1989, Fischendorf i wsp. 1989). Ta mała częstość przyczyniła się bezsprzecznie do tego, że stan węzłów chłonnych w analizie jednowariantowej, ale nie w wielowariantowej, może być weryfikowany jako czynnik istotny prognostycznie.

Podczas porównania wyników leczenia chirurgicznego i radiologicznego okazało się, że wyniki tego ostatniego są mniej pomyślne zarówno odnośnie do występowania wznowy miejscowej, jak i okolicznych przerzutów późnych oraz prawdopodobieństwa przeżyć 5-letnich. Już od dawna leczenie operacyjne jest w Klinice Lipskiej metodą z wyboru, wobec czego należy wykluczyć, że chodzi o negatywny dobór pacjentów napromieniowanych. Dzieje się tak dzięki analizie wielowariantowej, którą można ustalić z jednej strony krótszy czas wolny od wznowy, a z drugiej strony krótszy czas przeżycia po leczeniu energią promienistą. W naszym materiale odsetek wznów po leczeniu napromienianiem wynoszący 20%

* Punkt odcięcia (przyp. tłum.)



Ryc. 4. Prawdopodobne przeżycie pacjentów z rakiem wargi w zależności od metody leczenia (%).

pokrywa się z danymi *Cocchiego* i *Haaba* już z 1960 roku. Nawet jeśli nie jest on tak wysoki, jak podał *Grover i wsp.* (1989) (62%), wskazuje jednoznacznie na zalety leczenia operacyjnego. Interwencję chirurgiczną dotyczącą dróg odpływu chłonki przedstawiliśmy już i uzasadniliśmy wyczerpująco (*Teuber i Fassauer* 1992). Mogliśmy stwierdzić, że u naszych pacjentów po odpowiednim

leczeniu nie powstawały nigdy drogą chłonki izolowane przerzuty późne. Dlatego zalecamy pierwotne usunięcie okolicznych węzłów chłonnych tylko wtedy, gdy są one macalne przed operacją, a także wtedy, gdy guz ma wielkość powyżej 3 cm.

Ważne czynniki prognostyczne ustalone w niniejszej pracy opisano w TPI* zainaugurowanego przez *DÄSAK (Pätz i wsp.* 1982).

Ważne prognostycznie okazały się wprawdzie ostatnio jeszcze dalsze czynniki, jak stan węzłów chłonnych, przerzuty odległe i wiek pacjentów. Przyczyną tego może być z jednej strony większa liczba przypadków w TPI, z drugiej zaś strony TPI odnosi się w znacznej części obok raka wargi do raka jamy ustnej i ustnej części gardła. Nie było wprawdzie możliwe retrospektywnie bezpośrednie porównanie rokowania dla naszych pacjentów z krzywymi przeżycia TPI.

W naszym materiale klinicznym występowały nowotwory dość zaawansowane – tylko 53% pacjentów zgłosiło się z rakiem wargi wielkości poniżej 2 cm, podczas gdy u *Hellera i Shaha* (1979) 70%, a u *Tischendorfa i wsp.* (1989) 82%. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że dokładnie 1/3 naszych pacjentów odczekała pół roku nim zgłosiła się do lekarza i nie było to w żadnym przypadku na początku badań, znaczenie publikacji nie jest wystarczająco mocno podkreślone.

Przekład
dr n. med. **Wanda Rytłowa**

* Spis prognoz zależnych od leczenia (Therapieabhängiger Prognoseindex) (przyp. tłum.)

PIŚMIENICTWO

1. *Adam J.*: Statistisches Know-how in der medizinischen Forschung. Ullstein Mosby, Berlin, wyd. I, 1992.
2. *Ashley F.I., Connell D.V., Machida R., Sterling H.E., Galleway D.*: Carcinoma of the lip. A comparison of five year results after irradiation and surgical therapy. *Am. J. Surg.* 1965, 110, 549.
3. *Bote R., Pape K.*: Rezidive und Metastasierungen bei Lippenkarzinomen. *Dt. Gesundh. Wesen*, Berlin 1984, 39, 1186.
4. *Chiodo G.T., Eigner T., Rosenstein D.I.*: Oral cancer detection. *Postgraduate Med.* 1986, 80, 231.
5. *Cocchi U., Haab O.P.*: Die Strahlenbehandlung der Lippenkarzinome (Zürcher Erfahrungen 1920-1958). *Oncologia* 1960, 3, 221.
6. *Cox D.R.*: Regression model and life tables. *J.R. Statist. Soc. Br.* 1972, 34, 187.
7. *Eggert J.H., Dumbach J., Steinhäuser E.W.*: Vergleichende Untersuchungen zur prätherapeutischen und histologischen N-Klassifikation bei Unterlippenkarzinom. *Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir* 1986, 10, 72.
8. *Frierson H.F., Cooper P.H.*: Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum. Pathol.* 1986, 14, 346.
9. *Fröhlich M.*: Epidemiologie der Lippen- und Mundschleimhautkarzinome. *Med. aktuell*, 1991, 17, 180.
10. *Grover R., Douglas R., Shaw J.*: Carcinoma of the lip in Auckland. *New Zealand. 1969-1987. Head & Neck*, 1989, 3, 264.
11. *Heller K.S., Shah J.R.*: Carcinoma of the lip. *Am. J. Surg.* 1979, 138, 600.
12. *Jorgensen K., Elbrond O., Andersen A.P.*: Carcinoma of the lip. *Acta Otolaryng.* 1973, 75,

- 312.
13. *Nuutinen J., Kärmä J.*: Local and distant metastases in patients with surgically treated squamous cell carcinoma of the lip. *Clin. Otolaryngol. Oxford*, 1981, 6, 415.
14. *Platz H., Fries R., Hudec M.*: Therapieabhängiger Prognoseindex TPI für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. *DÖSAK*, wyd. własne 1982.
15. *Sachs L.*: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden.* Springer Berlin - Heidelberg - New York 1984.
16. *Schubert J., Grimm G.*: Lippenkarzinome (I). Primäre Lippenkarzinome. *Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir.* 1984, 8, 387.
17. *Schubert J., Grimm G.*: Lippenkarzinome (II). Rezidivierende Lippenkarzinome. *Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir.* 1984, 8, 393.
18. *Teuber S., Faßauer H.*: Untersuchungen zur Indikationsstellung der primären Entfernung der regionären Lymphabflußwege bei Lippenkarzinomen. *W: Schuchard K., Schwenzler N. (red.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*, (t. 37), 1992, 81-82.
19. *Tischendorf L.*: Kliniksbezogene retrospektive Studie zum Wandel von Prognose und prognostisch relevanten Faktoren operativ behandelter Mund- Kiefer- und Gesichtstumoren zwischen 1948 und 1982. *Rozprawa hab. Halle* 1990.
20. *Tischendorf L., Bernt H., Fröhlich M., Gitt H.-A., Rink B., Seela W., Wicklein B.*: Multizentrische retrospektive Studie zum Lippen- und Mundhöhlenkarzinom. Zusammenhangsanalyse zwischen prä- und posttherapeutischen Klassifizierungskategorien. *Z. Stomatol. DDR*, 1980, 39, 612.