

Prekancerózy dutiny ústní

Prekancerózy

premaligní léze či tkáňové změny, ve kterých vznikají nádorové procesy statisticky významněji

Premaligní léze:

- dysplazie/intraepitelové neoplazie
- *in situ* karcinomy
- aktinická keratóza (na rtech)

Tkáňové změny a chronické záněty

- *synonyma: prekancerózní podmínky, fakultativní prekancerózy, prekancerózy v širším smyslu*
- nejeví morfologicky žádné znaky nádorové transformace, statisticky k němu však v těchto lézích častěji dochází

Premalignní léze

Dysplazie/intraepiteliální neoplazie: ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk

Progrese dysplastických změn/intraepiteliálních neoplazií v invazivní karcinom:

low grade → high grade dysplazie → *carcinoma in situ* → invazivní karcinom (s invazí přes bazální membránu)

carcinoma in situ: dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu – preinvazivní neoplazie, riziko progrese v invazivní karcinom velmi vysoké

pozn. většina low grade dysplazií neprogreduje v karcinom, naopak riziko progrese high grade dysplazií a in situ karcinomů velmi vysoké

Prekancerózní podmínky/fakultativní prekancerózy

- Stavy asociované s atrofií epitelu, např. sideropenická dysfagie
- Orální submukózní fibróza
- Lichen planus
- Lupus erytematodes
- Epidermolysis bullosa
- Xeroderma pigmentosum (AR, defekt reparace DNA)
- Syfilis (popsán SCC v atrofickém epitelu při glossitidě ve 3. stádiu)

Keratózy

Zvýšená a/nebo abnormální produkce keratinu

Keratin nelze odstranit seškrábnutím

Klasifikace dle etiologie

Histopatologická terminologie

Ortokeratóza

Parakeratóza

Hyperkeratóza

Hyperparakeratóza

Akantóza

Atrofie epitelu

Buněčné atypie

Epitelová dysplazie

Leukoplakie

WHO definice: bělavá skvrna či plak, který nelze charakterizovat klinicky ani histopatologicky jako nějaké jiné onemocnění (jinou nozologickou jednotku)

dg. per exclusionem

Dysplastické nebo nedysplastické léze

Etiologická klasifikace bělavých afekcí orální sliznice

Hereditární

- Orální epitelový névus (white sponge nevus); AD, geny kódující cytokeratiny 4 a 13 mutované
- Orální manifestace jiných hereditárních onemocnění - genodermatóz

Traumatické (mechanická-frikční keratóza, chemické a fyzikální/termální poškození, nikotinová stomatitida/kuřácká leukokeratóza)

Infekční

- Kandidóza
- Syfilitická leukoplakie
- Vlasatá leukoplakie (EBV)

Idiopatické (leukoplakie)

Dermatologické

- Lichen planus
- Lupus erythematosus

Neoplastické

- Carcinoma *in situ*
- SCC

Genodermatózy

(dědičné geneticky podmíněné kožní choroby)

Pachyonychia congenita

-AD, ztluštění nehtů, orální leukoplakie

Dyskeratosis congenita

- hyperpigmentace kůže, dystrofické nehty, slizniční hyperkeratóza, gingivitis/parodontitis, premalignaní hyperkeratotické léze

Tylosis

-AD, palmální, plantární a orální hyperkeratóza, riziko karcinomu jícnu

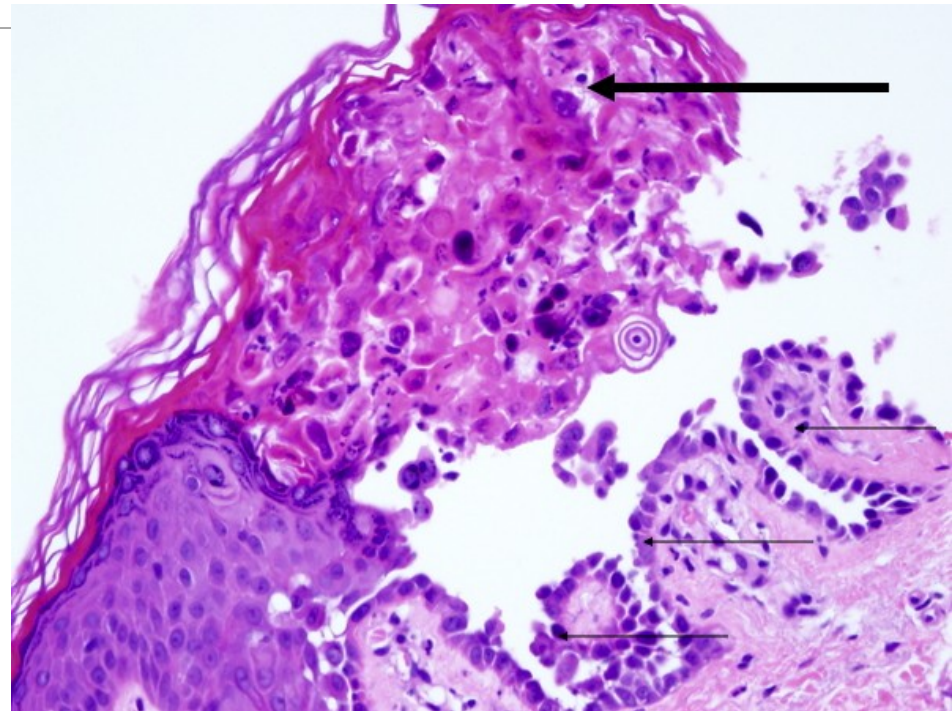
Hereditární benigní intraepitelová dyskeratóza

-AD, orální névoidní epitelové léze, dyskeratóza

Darierova nemoc (folikulární keratóza)

Darierova nemoc (folikulární keratóza)

- Geneticky podmíněné – AD
- Keratotické papuly na čele, hlavě, až u 50 % orální léze – tvrdé patro, gingiva
- Intraepiteliální akantolytické defekty s dyskeratotickými buňkami



Akantolytická dyskeratóza se ztrátou koheze mezi keratinocyty a abnormální nezralá keratinizace

Leukoplakie

Diagnóza per exclusionem

Klinická diagnóza

Histologické vyšetření nevede k přesnému zařazení do specifické nozologické jednotky

Dysplazie může být přítomna/může se jednat o lézi premaligní; hodnotí se stupeň dysplazie

Klinické znaky leukoplakie

Homogenní

- Ploché, uniformní, bělavé léze
- Mohou být fisurované, rozbrázděné

Nehomogenní

- Nepravidelně nodulární ztlustělý povrch
- Často charakteru erytroleukoplakie

Nehomogenní mají horší prognózu (jsou častěji dysplastické/premaligní)

Erytroplakie: sametově červené plaky na orální sliznici, homogenní nebo jako součást nehomogenní léze (erytroleukoplakie), může představovat carcinoma in situ

Etiologie - multifaktoriální

Kouření

Alkohol

Candida albicans (superinfekce?)

Viry

Atrofie epitelu (sideropenická dysfagie, deficiency Fe, vitamínů, terciární syfilis, submukózní fibróza)

Dysplazie/intraepitelová neoplazie

ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk
reflektuje abnormality v proliferaci a diferenciaci buněk

Mitózy

Proliferační aktivita i mimo bazální vrstvu

Ztráta polarity buněk a jejich normální orientace

Zvýšený N/C poměr (nukleo/cytoplazmatický)

Zvětšená nepravidelná jádra s hyperchromazií

Prominující zvětšená jadérka

Nepravidelná stratifikace a abnormální maturace epitelu

Jaderný a buněčný pleomorfismus

Abnormální keratinizace

Redukce až ztráta kohezivity

Prognóza orálních leukoplakií

Část se může maligně transformovat

Délka transformace v řádu let (1 rok a více)

Riziko maligní transformace u dysplastických lézí

Maligní transformace v důsledku progresivní akumulace genetických abnormalit v čase

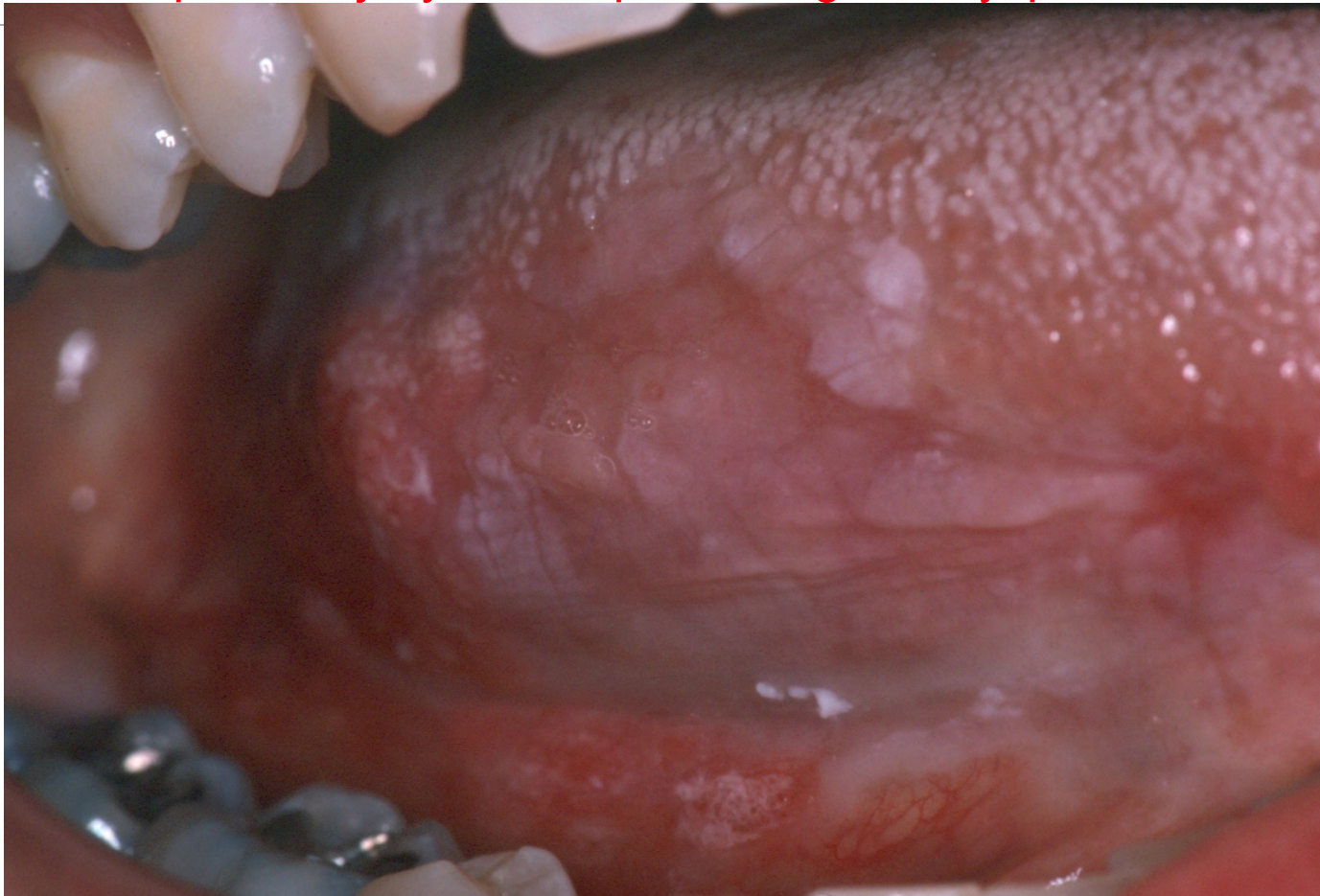
Vyšší riziko maligní transformace v určitých lokalizacích (jazyk ventrálně, spodina DÚ, dolní alveolární mukóza lingválně)

Aneuploidní léze s vyšším rizikem progresu v karcinom

Elevovaná keratotická léze laterálně na jazyku - biopsie:
Fokální benigní keratóza.



Ložiskové, fokálně ztlustělé keatotické léze na laterálním a ventrálním povrchu jazyka – biopsie: low grade dysplazie.



Erytroleukoplakie na jazyku ventrálně – biopsie: high grade dysplazie.



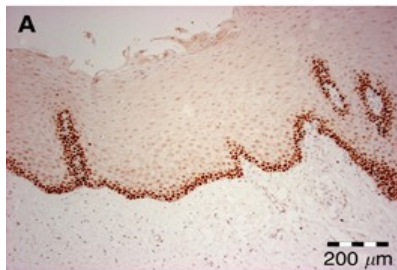
Erythroplakie maxilárního alveolárního „ridge“ – biopsie:
carcinoma *in situ*.



V rámci kontrol po radioterapii detekována léze s granulárním povrchem, nehomogenním – biopsie: rekurentní invazivní SCC

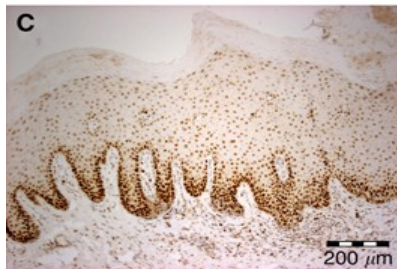
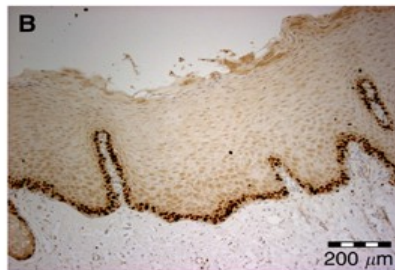


Mcm-2

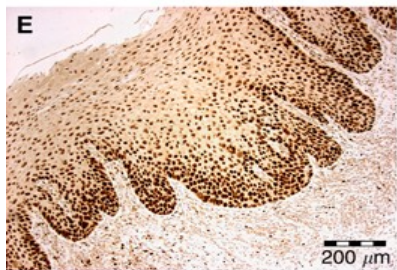


Oral keratosis

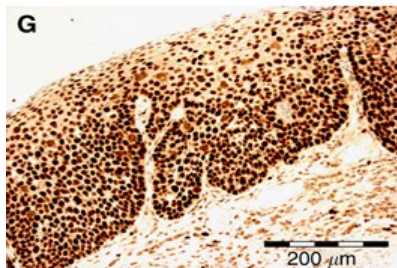
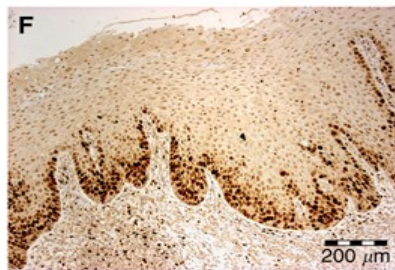
Ki67



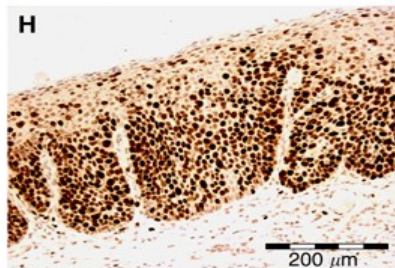
Mild dysplasia



Moderate dysplasia

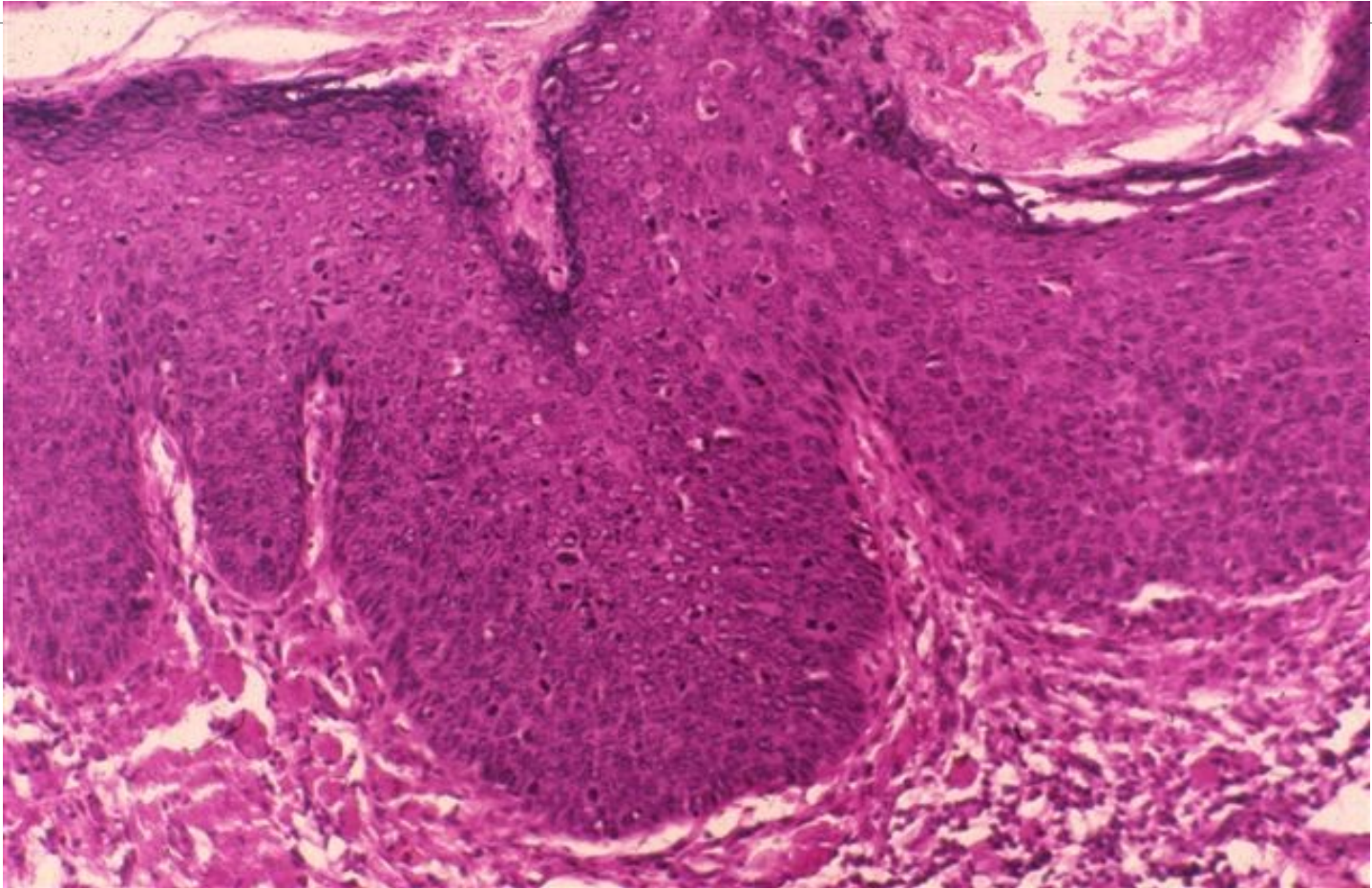


Severe dysplasia



Proliferační aktivita v dysplastických lézích

Carcinoma *in situ*



Orální lichen planus

- S nebo bez asociovaných kožních lézí
- Ž>M; dospělí, 3.-5. dekáda
- Obvykle bilaterální slizniční orální léze
- Neerozivní formy jsou bezpříznakové
- Nejčastěji postižení bukální sliznice
- Gingivální léze obvykle jako desquamativní gingivitida

Etiologie lichen planus

- Není zcela objasněna – imunitní reakce zprostředkovaná buňkami (CD8+ cytotoxickými T lymfocyty), reakce na externí Ag nebo interní Ag (antigenně změněné epitelové buňky)
- Destrukce bazálních keratinocytů CD8+ cytotoxickými T lymfocyty
- Častá asociace s jinými systémovými nemocemi
- Možná asociace s HCV
- Může být součástí GVHD (graft versus host disease – reakce štěpu proti hostiteli transplantovaných)
- Dif. dg.: lichenoidní reakce – hypersensitivita na léky či dentální materiály

Klinické typy lichen planus

Retikulární (lace-like striae)

Atrofická (připomíná erythroplakii)

Plaque-like (připomíná leukoplakii)

Papulární

Erozivní

Bulózní

Lichen planus: morfologie a histopathologie

Nejčastěji purpurově zbarvené, svědící, ploché papuly, které se střídají s bílými okrsky kůže (Wickhamovy strie)

Kožní postižení: typicky léze na flexorové straně zápěstí; postižení i nehtů, a orálních sliznic; orální LP více chronický

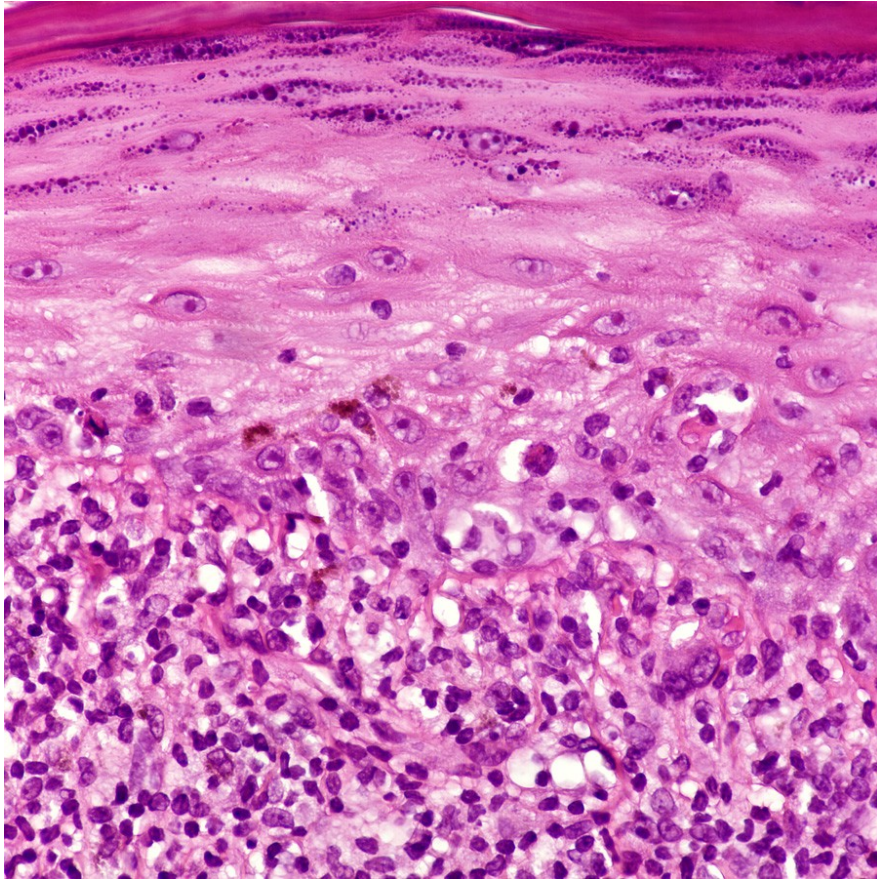
Orto- nebo parakeratóza

Akantotický nebo atrofický epitel

Subepiteliálně pruhovitý infiltrát T lymfocytů

Regresivně změněné bazální epitelie

Orální lichen planus



Lupus erythematoses (LE)

Chronický diskoidní LE (lokalizovaný LE)

- Motýlovitý erytém na kůži
- Postižení tvářových sliznic
- Diskoidní oblasti erytému s keratotickými hranicemi

Systémový LE

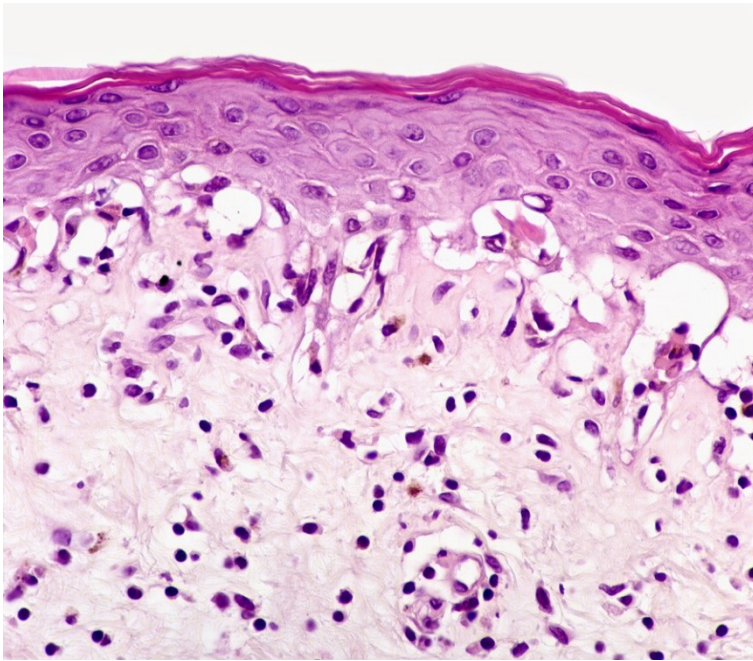
- Kožné eflorescence a systémové postižení (postižení ledviny nejzávažnější)
- Variabilně orální léze

F>M

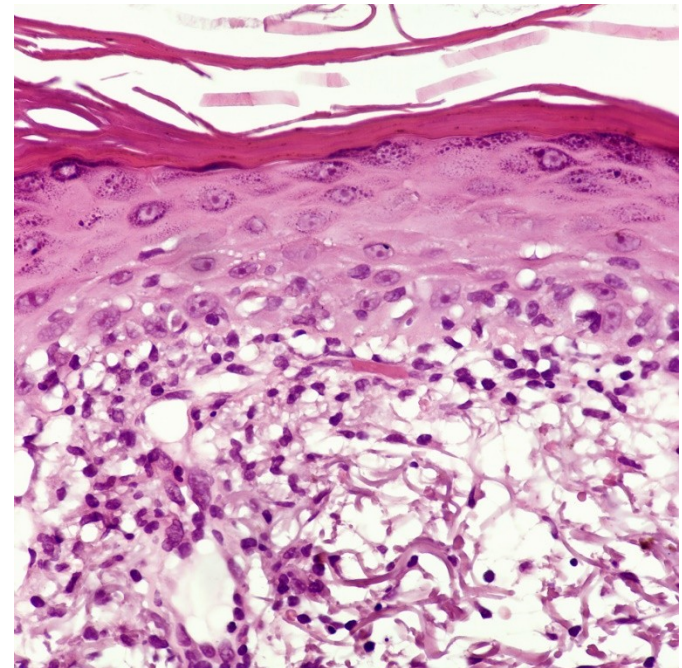
Autoimunitní onemocnění (spektrum autoprotiátok (př. ANA , anti –dsDNA).

Histologie: orální léze často nespecifické (lymfocytární infiltrát – perivaskulárně, v pojivové tkáni, periadnexálně, likvefakční degenerace bazální vrstvy epitelu; granulózní depozita IgG a komplementu podél bazální membrány – tzv. lupusový pruh

Lupus erythematosodes (LE)

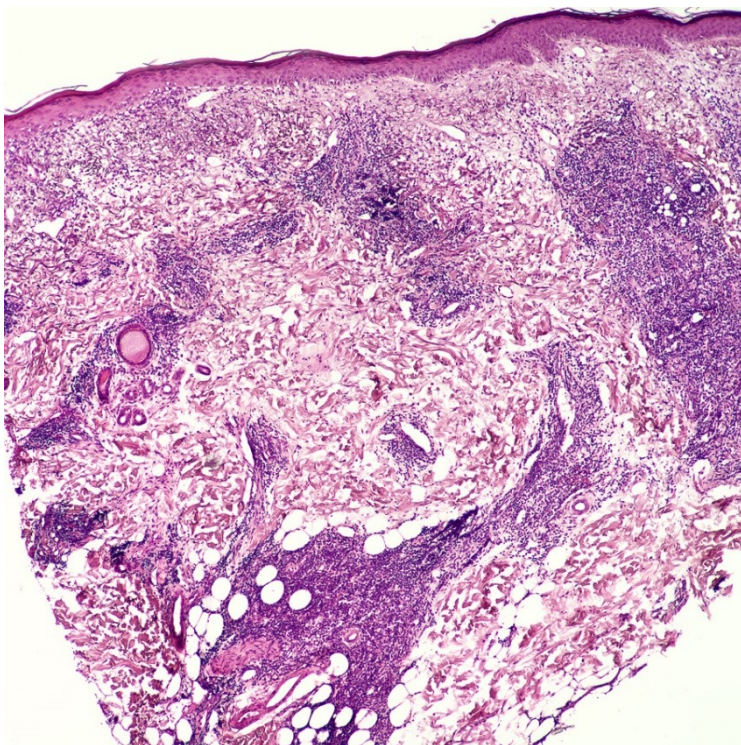


Lupus erythematosus subacutus

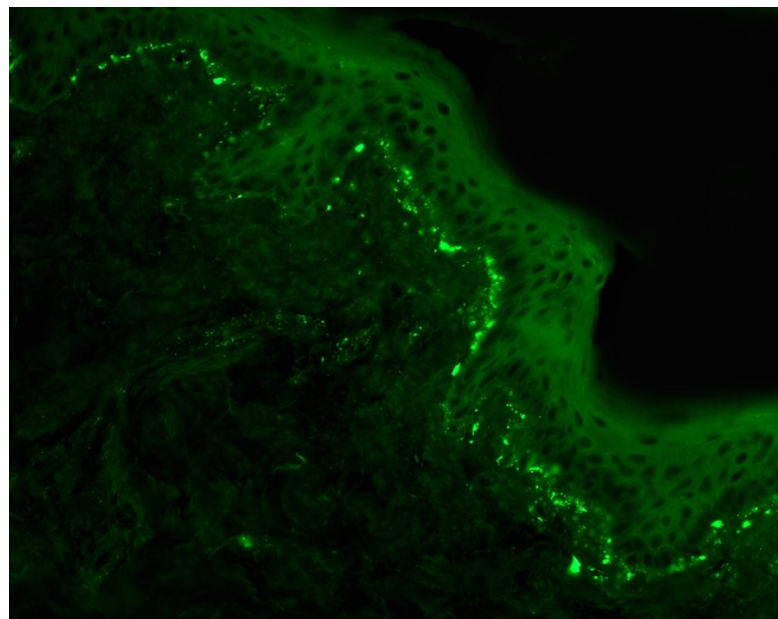


Lupus erythematosus chronicus

Lupus erythematos (LE)



Lupus erythematosus chronicus



Přímá imunofluorescence: granulární depozita subepidermálně

Epidermolysis bullosa

Dědičné, vrozené onemocnění, klinicky i geneticky heterogenní, 30 typů

Mutace v genech kódujících specifické keratiny bazální vrstev epitelu (=intraepitelové puchýře), kolageny a jiné proteiny dermo-epidermální junkce (=subepithelové puchýře)

Kůže extrémně fragilní – nemoc motýlých křídel

Postižení sliznic

Formy: simplexní, junkční, dystrofické

EB typ	EB subtyp	Zodpovědné geny
EBS	EBS, Weber-Cockayne	K5, K14
	EBS, Koebner	K5, K14
	EBS, Dowling-Meara	K5, K14
	EBS with muscular dystrophy	plectin
JEB	JEB, Herlitz	laminin 5
	JEB, non-Herlitz	laminin 5, collagen XVII
	JEB with pyloric atresia	$\alpha 6\beta 4$ integrin
DEB	DDEB	collagen VII
	RDBE, Hallopeau-Siemens	collagen VII
	RDEB, non- Hallopeau-Siemens	collagen VII

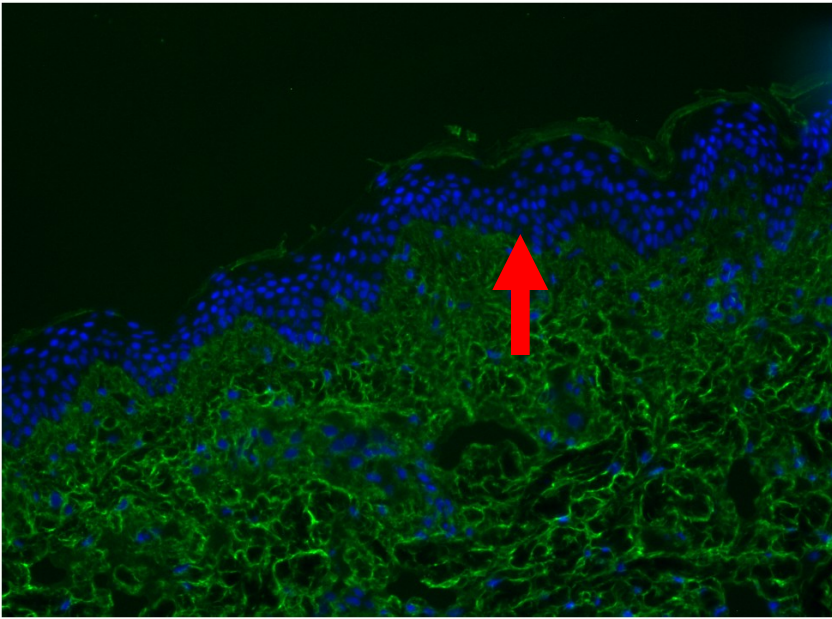
EBS, epidermolysis bullosa simplex

DDEB, dominant dystrophic epidermolysis bullosa

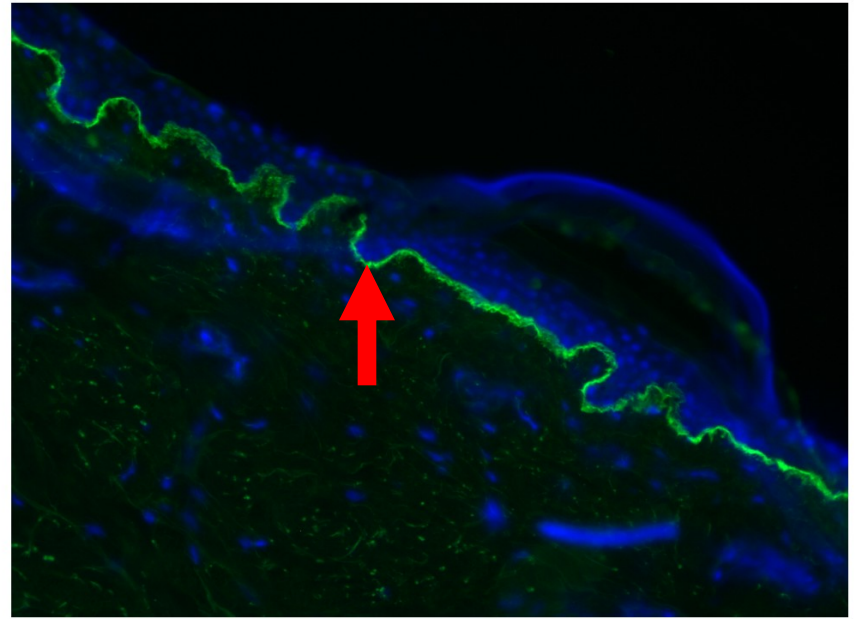
JEB, junctional epidermolysis bullosa

RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa: imunofluorescence

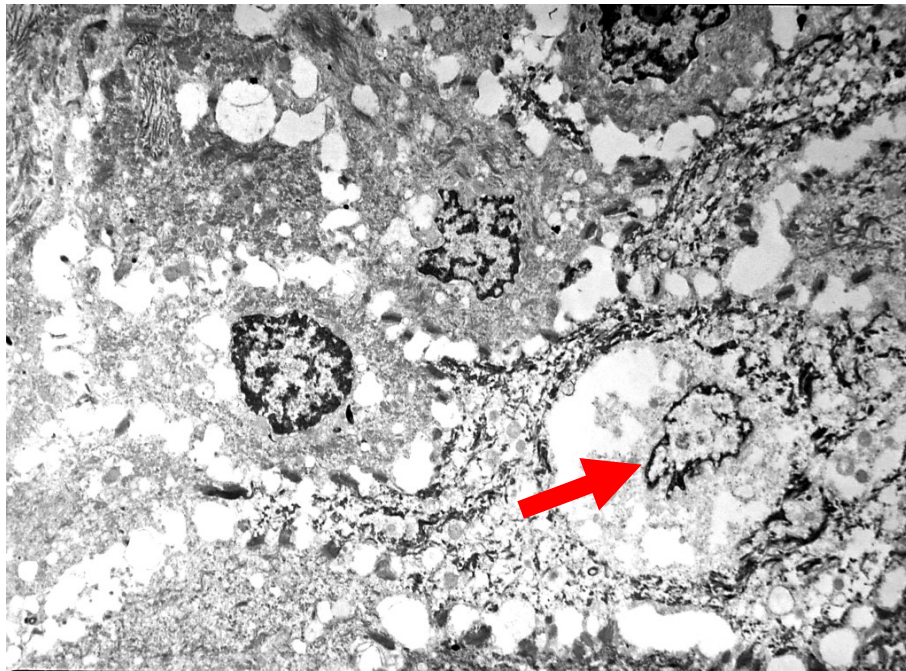


Absence kolagenu VII v DE junkci

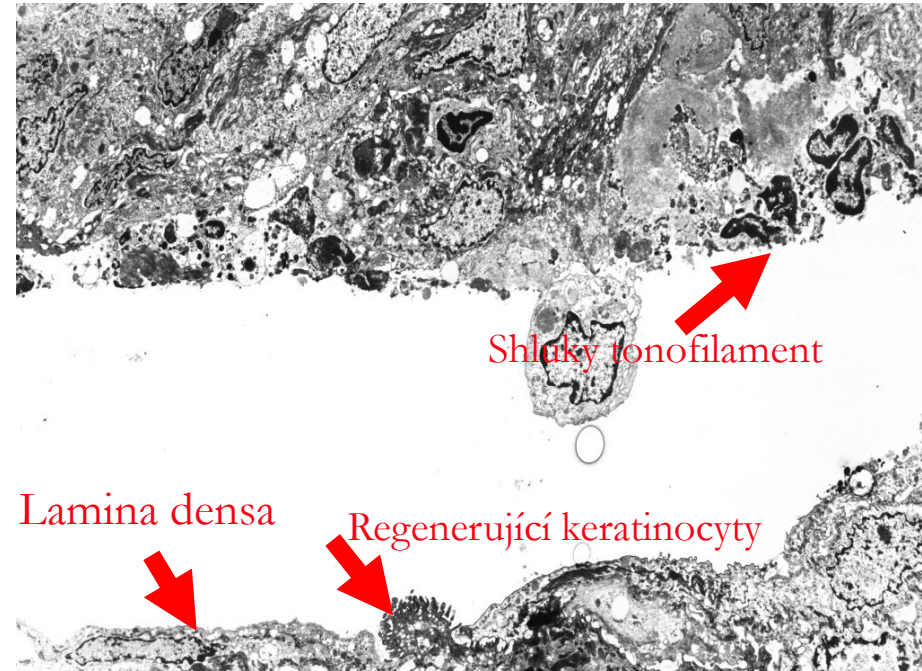


Normální exprese kolagenu VII v DE junkci

Epidermolysis bullosa: ultrastrukturální vyšetření (EM)

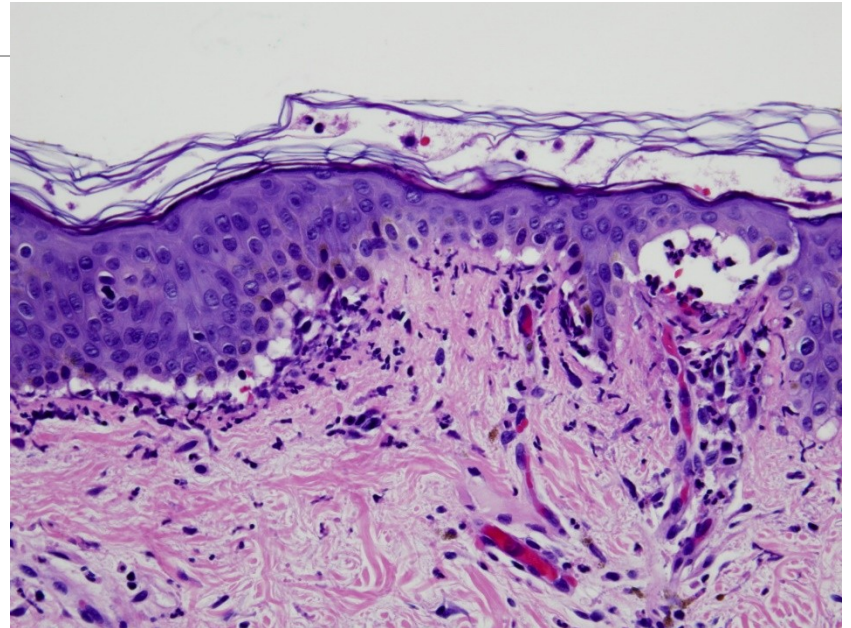


Lýza keratinocytů u dystrofické EB



EB simplex

Epidermolysis bullosa acquisita



Autoimunitní

Subepitelové puchýře, orální léze

Lineární pozitivita IgG a C3 podél bazální membrány

Epitelové nádory orální oblasti.

Asociace infekce lidským papilomavirem (HPV) a epitelových neoplazií orální oblasti

HPV infikuje keratinocyty

Infekce HPV asociovaná s abnormální proliferací epitelu

- Benigní epitelové léze – dlaždicobuněčný papilom, verruca vulgaris, fokální epitelová hyperplazie
- Orální premalignní léze/prekancerózy
- Maligní nádory – dlaždicobuněčné karcinomy (squamous cell carcinoma (SCC))

HPV může být i v morfologicky normálním epitelu

Benigní epitelové léze asociované s HPV: infekce low risk HPV (2,4,6,11,13,32,...)

Dlaždicobuněčný papilom

Verruca vulgaris (bradavice)

Condyloma acuminatum (genitální bradavice, i v dutině ústní)

Fokální epitelová hyperplazie (Heckova choroba)

- Etnický výskyt (Inuité, indiáni) + imunosuprimování
- Dolní ret a bukální sliznice (HPV 13 a 32)

Dlaždicobuněčný papilom

- Obvykle solitární, u dospělých i dětí
- Pedunkulující, stopkatý nebo sesilní
- Bradavičnatý či květákovitý útvar
- Prstovité výběžky proliferujícího vrstevnatého dlaždicového epitelu, hyperkeratóza; stroma fibrovaskulární
- Bez dysplazie, není premaligní lézí

Verruca vulgaris (HPV 2, 4)

- sesilní, pedunkulující; solitární či vícečetné
- výběžky proliferujícího vrstevnatého dlaždicového epitelu, hyperkeratóza; stroma fibrovaskulární

Condyloma acuminatum (HPV 6,11)

Fokální epitelová hyperplazie (HPV 13,32)

Dlaždicobuněčný karcinom - epidemiologie

Variabilní incidence ve světě (velmi často v asijských zemích)

Mezi 10 nejčastějšími malignitami

Vzrůstající incidence v západních zemích, vzrůstající incidence u osob pod 40 let věku

M>F

Až u 40 % pacientů fatální klinický průběh

Rizikové faktory orálních karcinomů

Kouření

Inhalace tabáku, žvýkání tabáku

Žvýkání betelu,...

Alkohol (tvrdý alkohol, víno, pivo; synergické působení alkoholu a tabáku)

Nutriční a dietní faktory (deficity Fe, vitamínů A a C, nutriční deficity, alkoholismus)

Dentální faktory

UV záření

Onkogenní viry (HPV, HSV, HIV, EBV)

Imunosuprese

Chronické infekce (kandidóza, syfilis)

Profesionální expozice (v zemědělství, lesnictví,.... – UV záření – karcinomy rtu; chemikálie, prachy,...???)

Kouření a alkohol

Nezávislé rizikové faktory orálních karcinomů

Synergické působení

Riziko zvyšující se v závislosti na dávce i délce abúzu

Riziko ovlivněno způsobem konzumace, aplikace

Nejdůležitější karcinogen tabáku: **N-nitrosaminy nikotinu**

V alkoholu karcinogenní složky

Alkoholické nápoje mohou zvyšovat transport karcinogenů přes slizniční bariéru

Poškozená slizniční bariéra v důsledku nutričních deficitů u alkoholiků

Poškození jater alkoholiků snižuje schopnost jater detoxikovat karcinogeny

Imunosuprese asociovaná s chronickým alkoholismem zvyšuje riziko karcinomu

Nutriční vlivy u orálních karcinomů

Nutriční dysbalance a deficity se podílejí na vzniku až 15 % karcinomů orální oblasti

Deficity Fe, vitamínů A, C a E (antioxidantů)

Dieta s vysokým obsahem čerstvého ovoce a zeleniny snižuje riziku orálních karcinomů

Genetické alterace u orálních karcinomů

Akumulace 6-10 genetických alterací v epitelových buňkách vede ke nekontrolované proliferaci a klonální expanzi nádorově transformované buňky

Klíčové jsou aktivace onkogenů a inaktivace TSG

Model genetické progresse:

normální epitel → low grade dysplazie → high grade dysplazie/carcinoma *in situ* → invazivní karcinom

V maligních a premaligních lézích orální oblasti LOH:

LOH 9p – predysplastické léze

LOH 3p, 17p (*P53* gen) – dysplastické léze

LOH 11q, 13q (*RB* gen), 14q – *in situ* karcinomy

LOH 6p, 8p, 4q – invazivní karcinomy

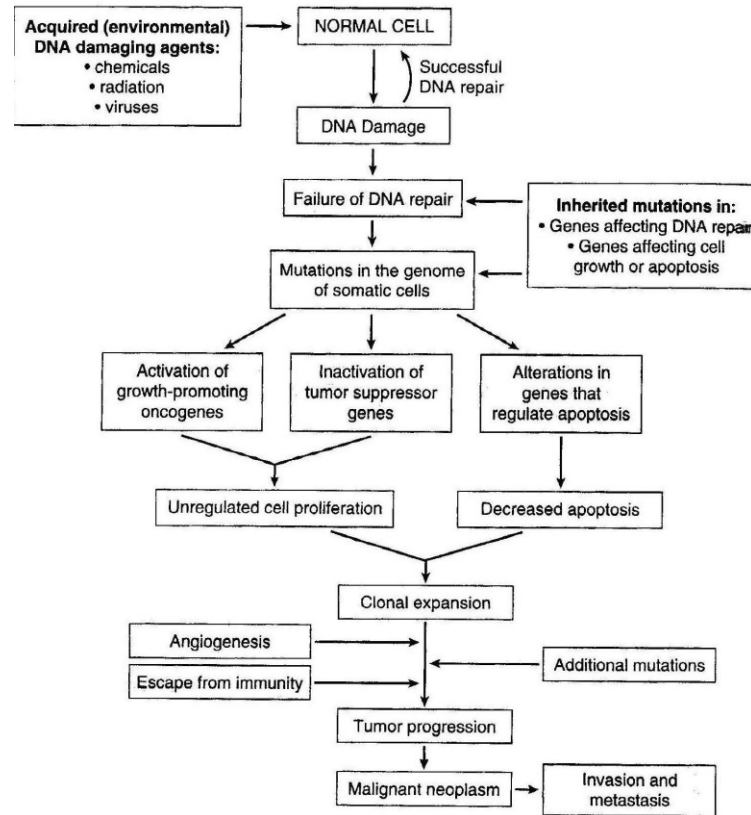
Onkogeny

- Odvozené od proto-onkogenů v normálních buňkách
- Aktivující mutace vedoucí k nekontrolované proliferaci

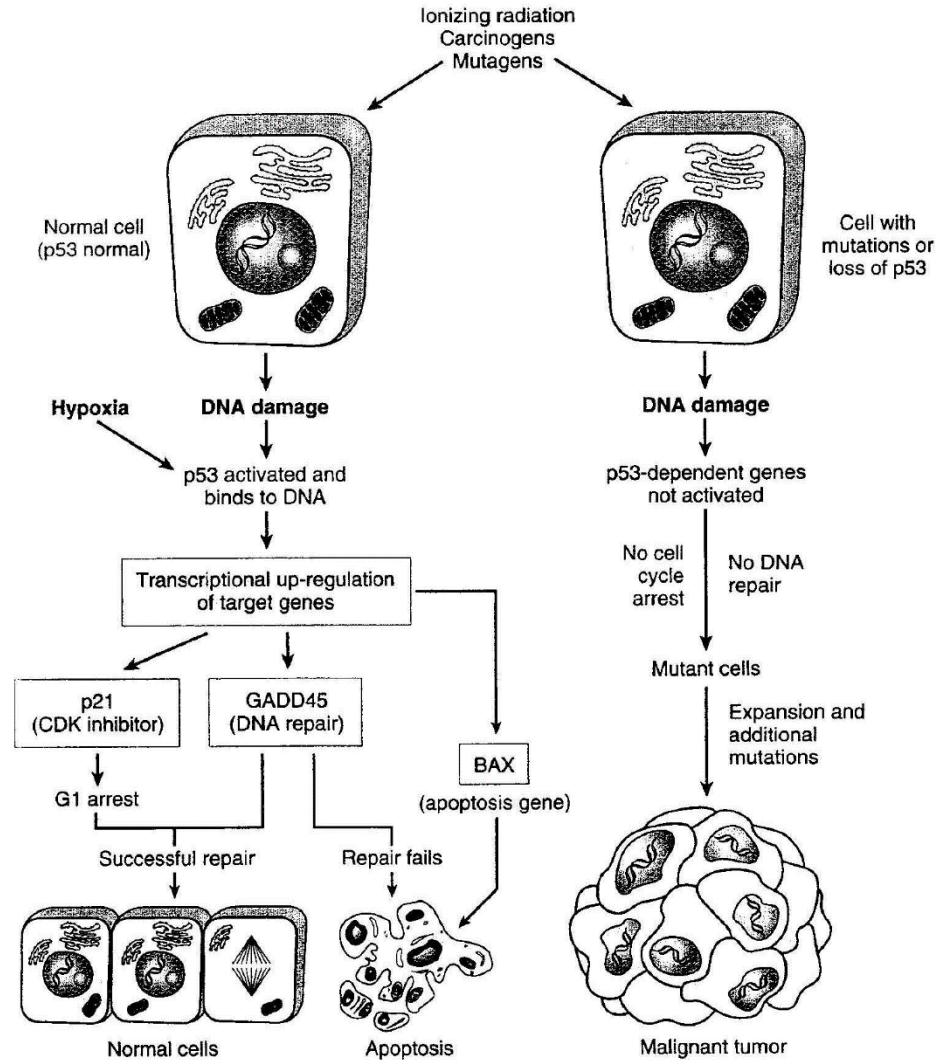
Tumor supresorové geny

- Přítomny v normálních buňkách
- Jejich genové produkty jsou regulačními proteiny buněčné proliferace
- Mutace/delece → defektní či chybějící genový produkt-protein → nekontrolovaný buněčný růst
- Mutace p53 časté v orálních karcinomech

Molekulární podklad malignit



Role nádorového supresoru p53



Klinické znaky orální dlaždicobuněčných karcinomů (SCC)

Časně léze obvykle asymptomatické, časná diagnóza ovlivňuje prognózu

Lokální invaze

- Indurace a fixace tkáně
- Destrukce tkáně
- Distorze tkáně
- Dysfunkce tkáně

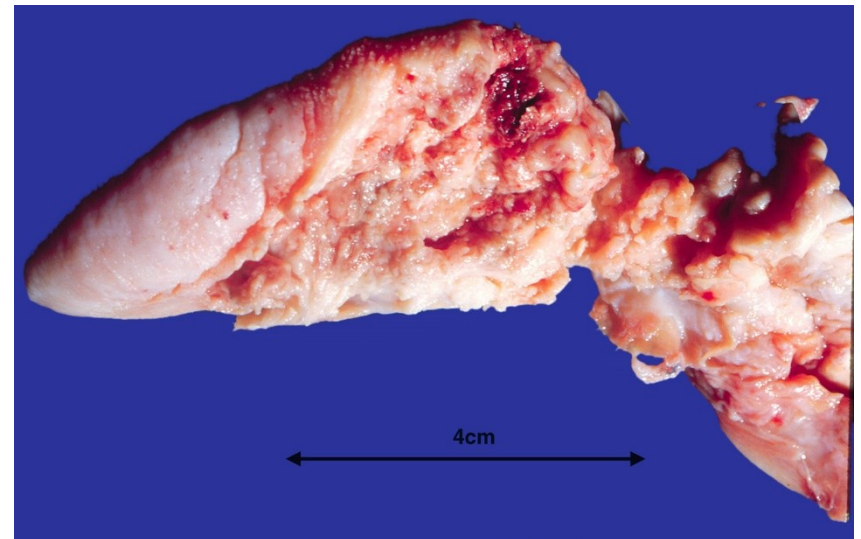
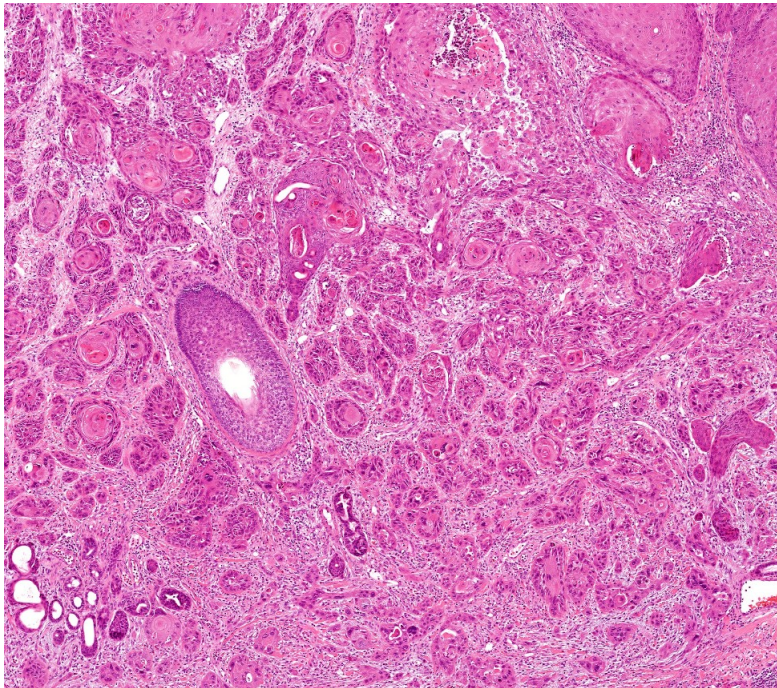
Metastatické šíření do lymfatických uzlin

- Zvětšené, tužší uzliny
- Pohyblivé či fixované k okolní tkáni

Prognosticky významné znaky SCC

- **Rozsah** nádorového infiltrátu, hloubka invaze (T)
- Disociující **nekohezivní nádorový infiltrát, infiltrativní** charakter invazivní fronty nádoru
- **Perineurální** invaze
- **Lymfangioinvaze a hemangioinvaze**
- **Metastatické** postižení (N a M)
- **Extrakapsulární šíření** z metastaticky infiltrovaných uzlin
- Prognóza horší u vyšších stádií
- **Lokalizace** významným prognostickým faktorem
- **Horší prognóza SCC baze jazyka a spodiny dutiny; často pozdní diagnóza, metastatická infiltrace hlubokých krčních uzlin (při bohaté lymfatické drenáži baze jazyka)**

Dlaždicobuněčný karcinom (SCC)



Karcinom jazyka

Metastatické postižení krčních uzlin

Level I: uzliny submandibulárního a submentálního trojúhelníku

Level II: uzliny horního krčního řetězce

Level III: uzliny středního krčního řetězce

Level IV: uzliny dolního krčního řetězce

Level V: zadní krční uzliny

Dlaždicobuněčný karcinom (SCC) orální oblasti

Dobře diferencovaný /grade I

Středně diferencovaný /grade II

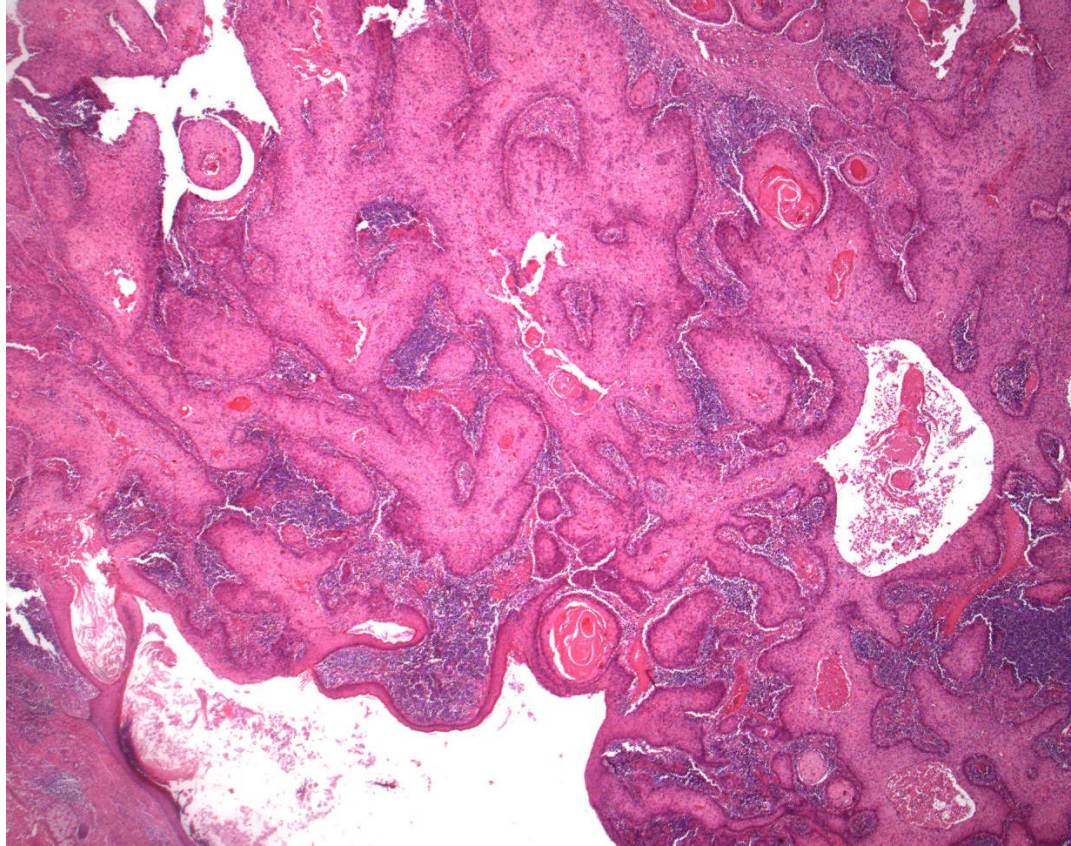
Nízce diferencovaný /grade III

Cytologicky maligní neoplastický dlaždicový epitel

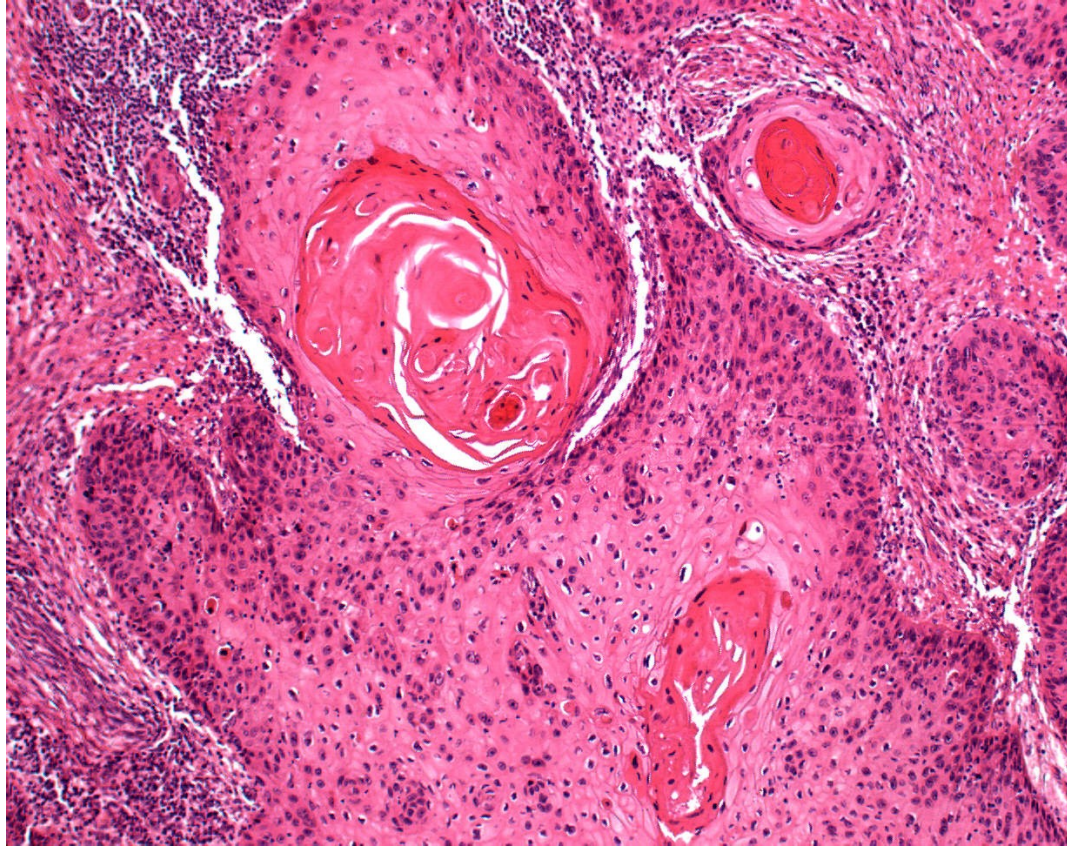
Keratinizace v závislosti na diferenciaci

Verukózní karcinom (varianta SCC, low grade, prognosticky příznivá)

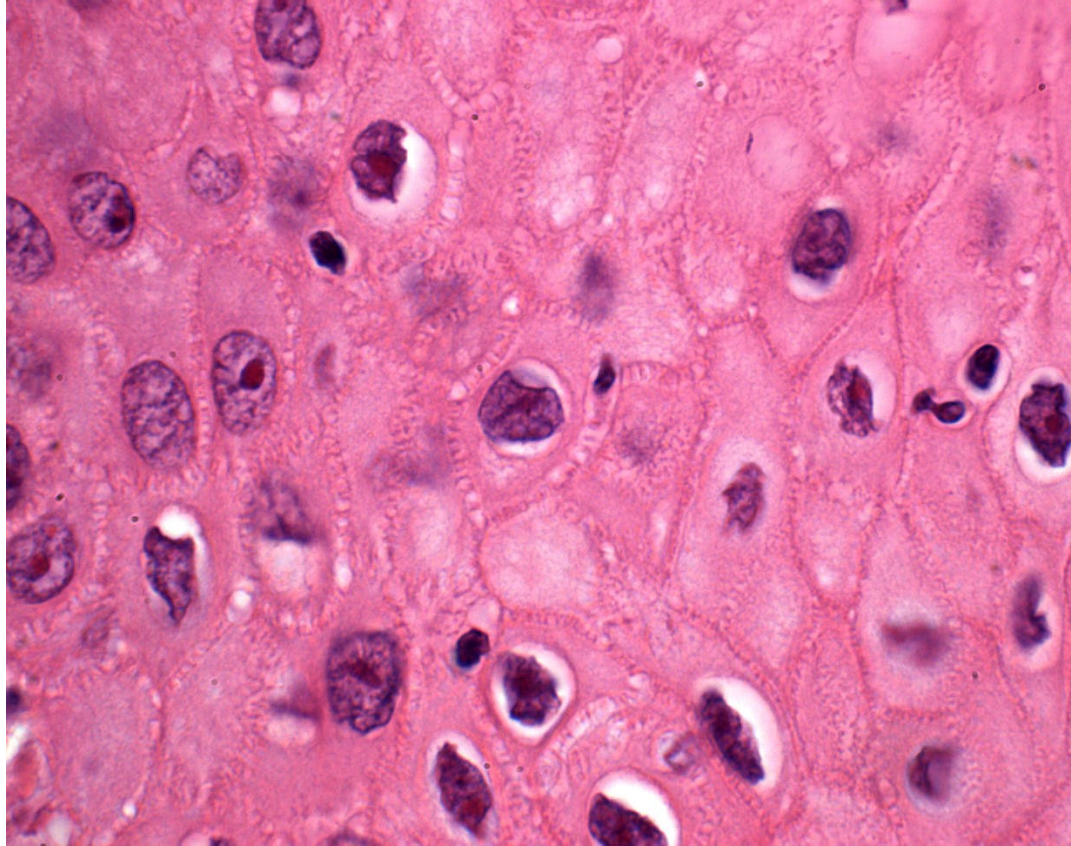
SCC



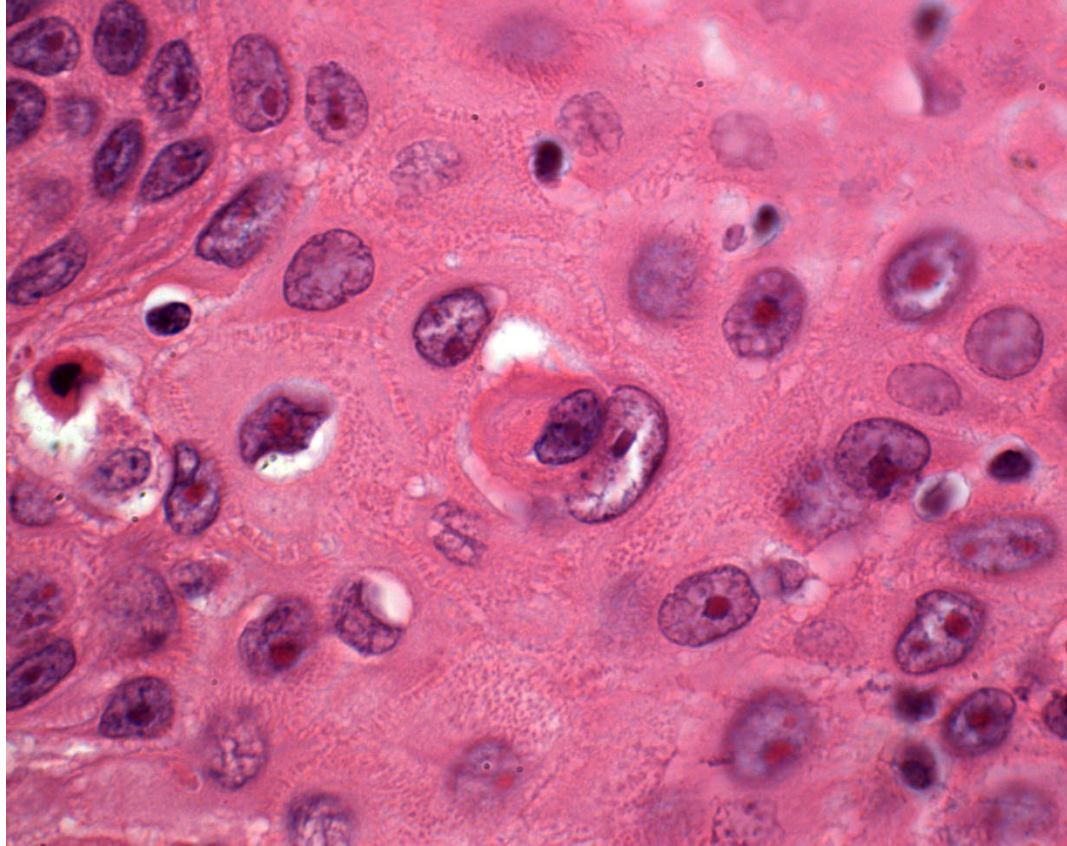
SCC



SCC



SCC



SCC orální oblasti

Jazyk, spodina dutiny ústní : nejhorší prognóza, rychlé šíření do hlubkoých krčních uzlin a hematogenně do plic

Rty: pozdní metastatické šíření do submandibulárních a submentálních lymfatických uzlin

Gingiva: nejčastěji při 3. moláru, pomalejší progrese

HPV a SCC hlavy a krku

HPV infekce asociovaná s určitým procentem SCC hlavy a krku

(nejčastěji HPV 16 = high risk HPV)

- **Mladší pacienti, obvykle nekuřáci, nealkoholici**
- Lepší prognóza, lepší odpověď na chemoterapii a radioterapii
- Pacienti obvykle v dobrém klinickém stavu, časně diagnostikováni
- Pacienti s HPV+ karcinomy mají poloviční riziko úmrtí v souvislosti s tímto nádorovým onemocněním ve srovnání s HPV- karcinomy
- HPV+ karcinomy mají bazaloidní morfolonii, jsou nekeratinizující
- HPV+ karcinomy nejčastěji lokalizované v oropharynxu (tonsila palatina a lingualis)

Exprese p16

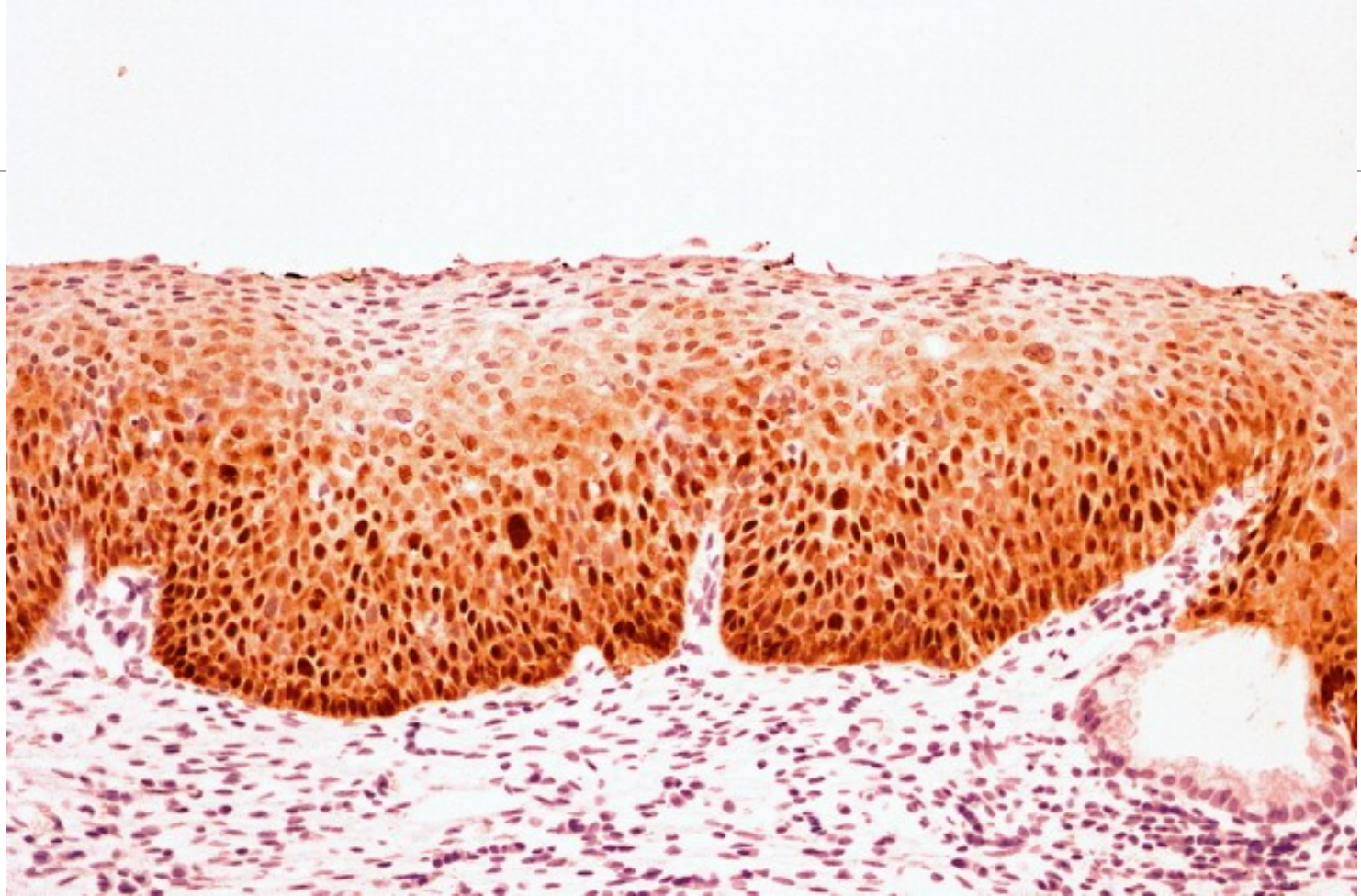
produkt TSG, inhibitor cyclin-dependentní kinázy 4A

Produkce normálně potlačována pRB (represe transkripce)

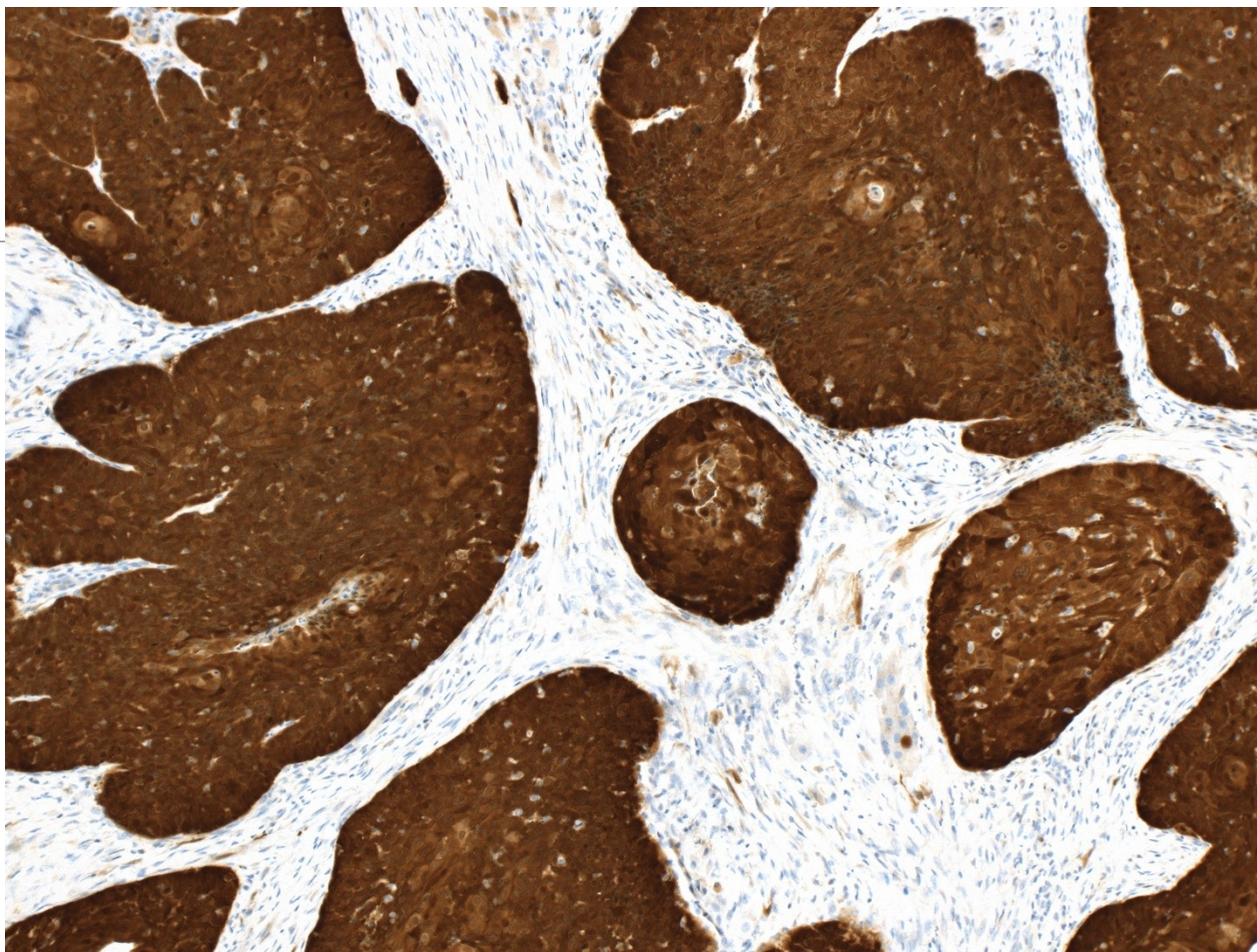
Degradace pRB u HPV+ nádorů → ↑exprese p16

Exprimován u HPV pozitivních karcinomů i premaligních lézí

p16 = surogátní marker HR HPV



High grade dysplazie, HPV+, exprese p16 ve 2/3 tloušťky epitelu.



p16+ HPV asociovaný dlaždicobuněčný karcinom: intenzivní jaderná a cytoplazmatická exprese p16

Basocelulární karcinom/basaliom/BCC

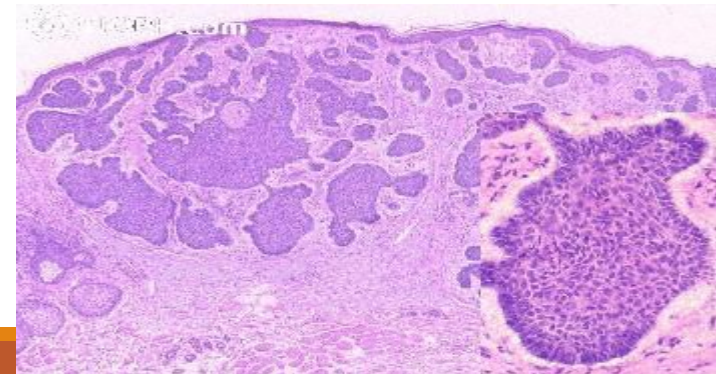
Obvykle u stařeších pacientů na kůži exponované UV

Výskyt i na horním rtu

U mladších pacientů mnohočetné névoidní BCC u syndromu névoidních BCC

Pomalou rostoucí noduly, ulceované

Lokálně destruktivní a invazivní růst, nemetastazují



Děkuji za pozornost...

