

# Prekancerózy dutiny ústní

Markéta Hermanová

# 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

# Premaligní 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
- 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

## ■ Pachyonychia congenita

- AD, ztluštění nehtů, orální leukoplakie

## ■ Dyskeratosis congenita

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

## ■ Tylosis

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

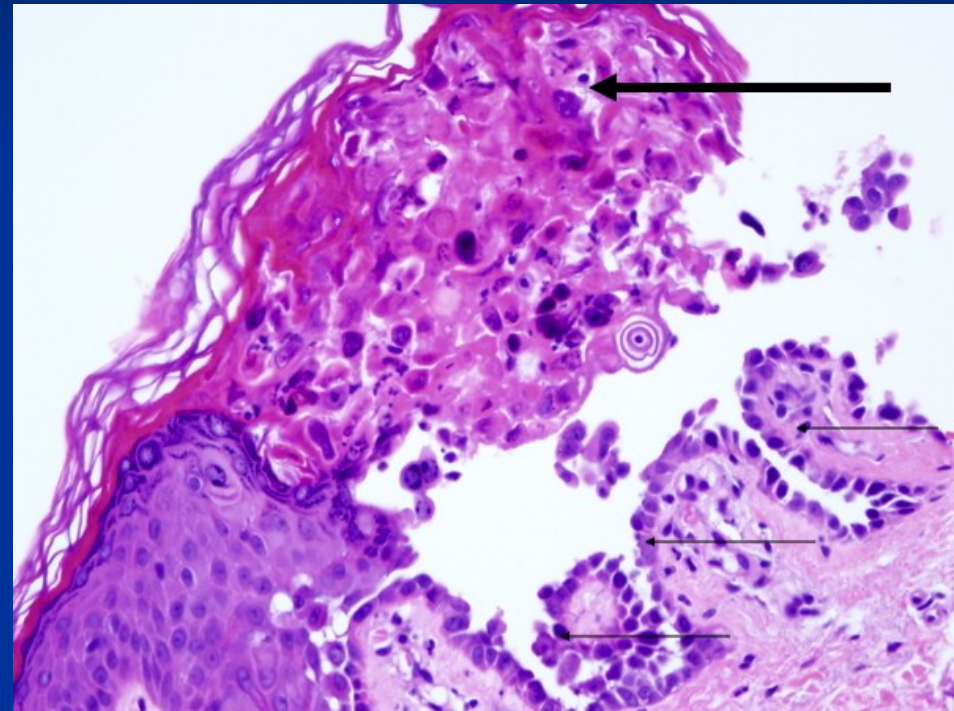
## ■ Hereditární benigní intraepitelová dyskeratóza

- 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)

- **Erytroleukoplakie:** 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)
- Inaktivace tumor supresorových genů

# Dysplazie/intraepitelová neoplazie:

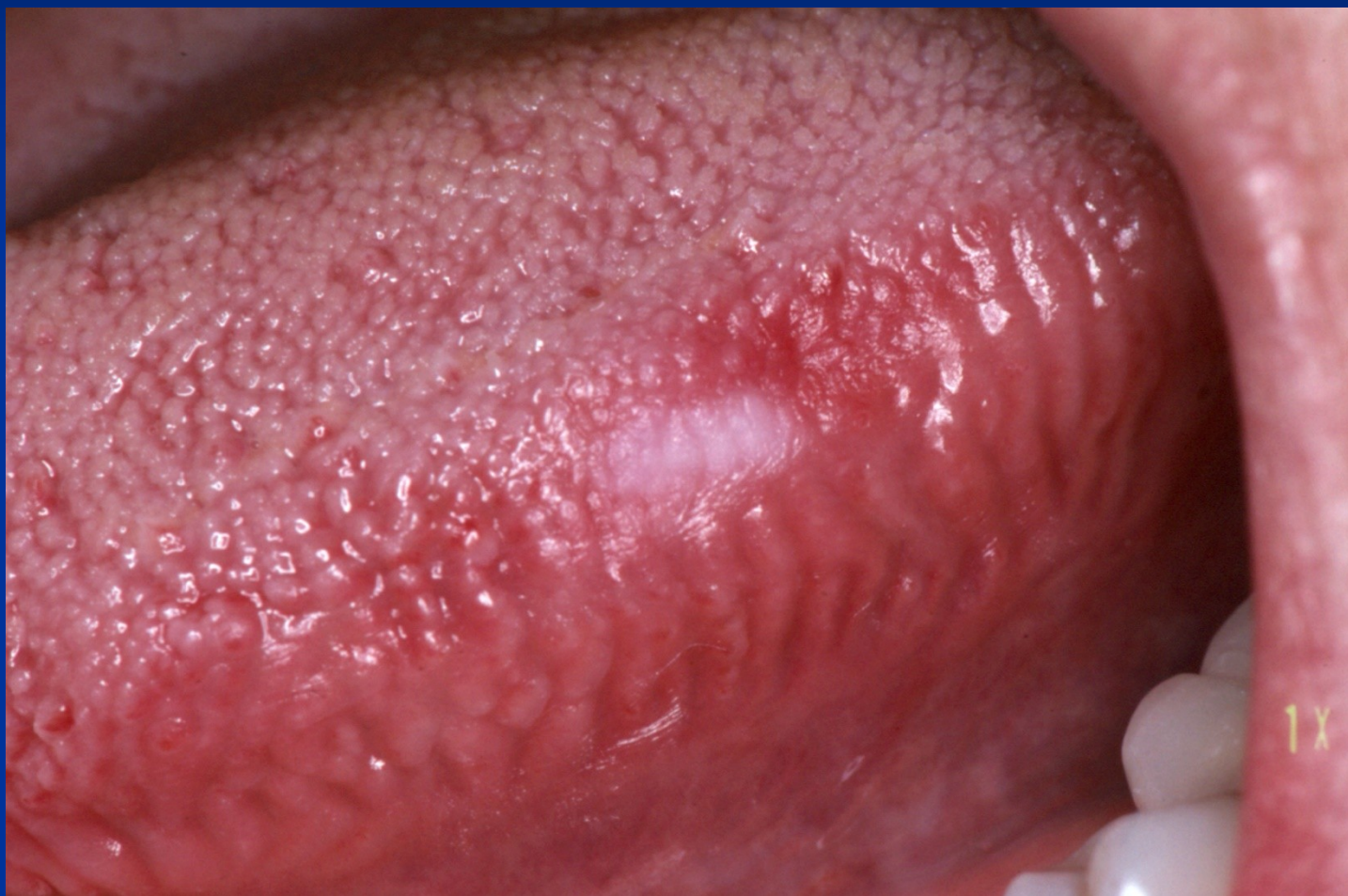
ztráta uniformity a architektonického uspořádání epitelových buněk  
reflektuje abnormality v proliferaci a diferenciaci buněk

- 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 jádérka
- Nepravidelná stratifikace a abnormální maturace epitelu
- Jaderný a buněčný pleomorfismus
- Abnormální keratinizace
- Redukce až ztráta kohezivity

# Prognóza orálních leukoplakií

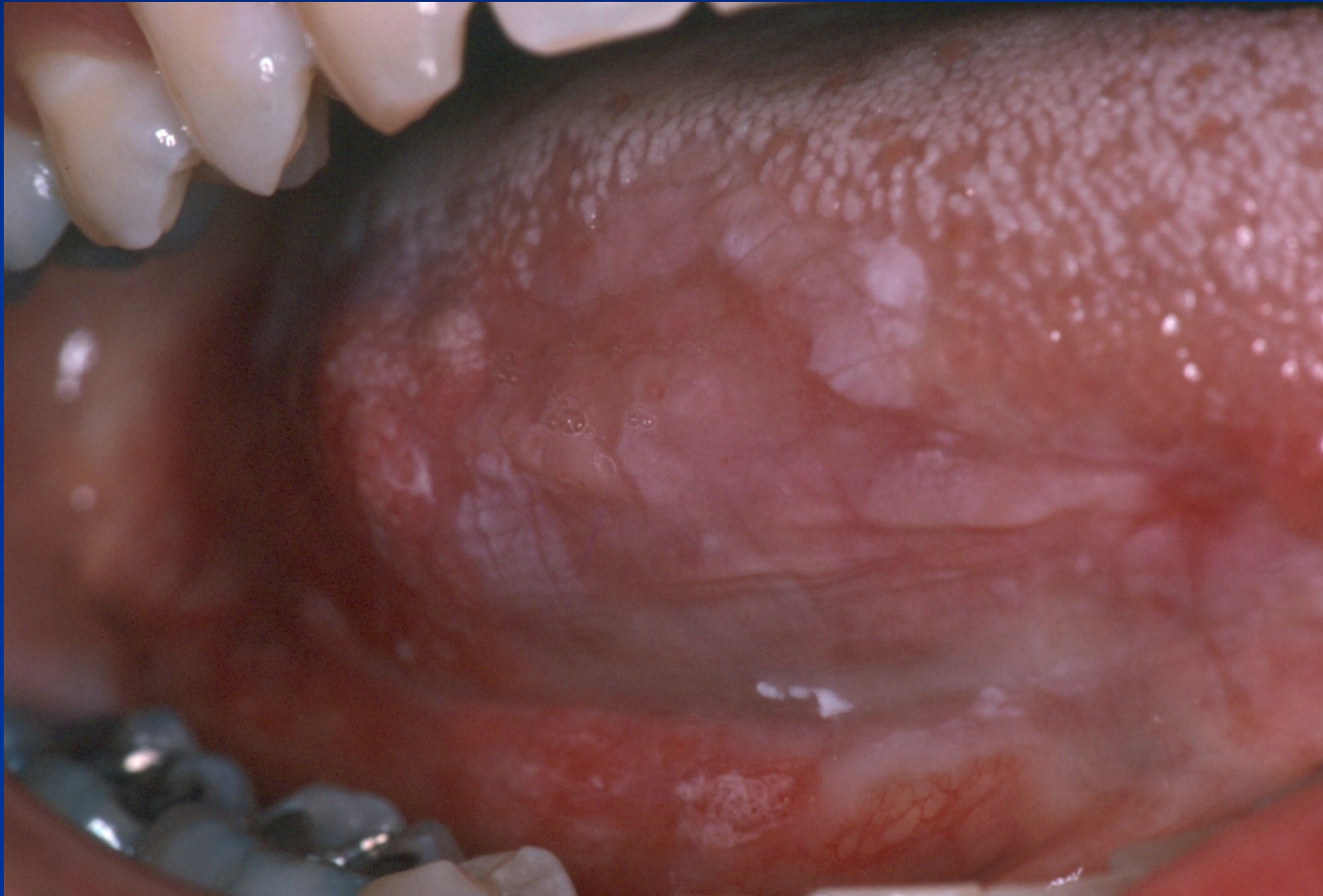
- Část se může maligně transformovat
- Délka transformace v řádu let (1 rok a více)
- Riziko maligní transformace u dysplastických lézí
- Maligní transformace v důsledku progresivní akumulace genetických abnormalit v čase
- Vyšší riziko maligní transformace v určitých lokalizacích (jazyk ventrálně, spodina DÚ, dolní alveolární mukóza lingválně)
- Aneuploidní léze s vyšším rizikem progresu v karcinom

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





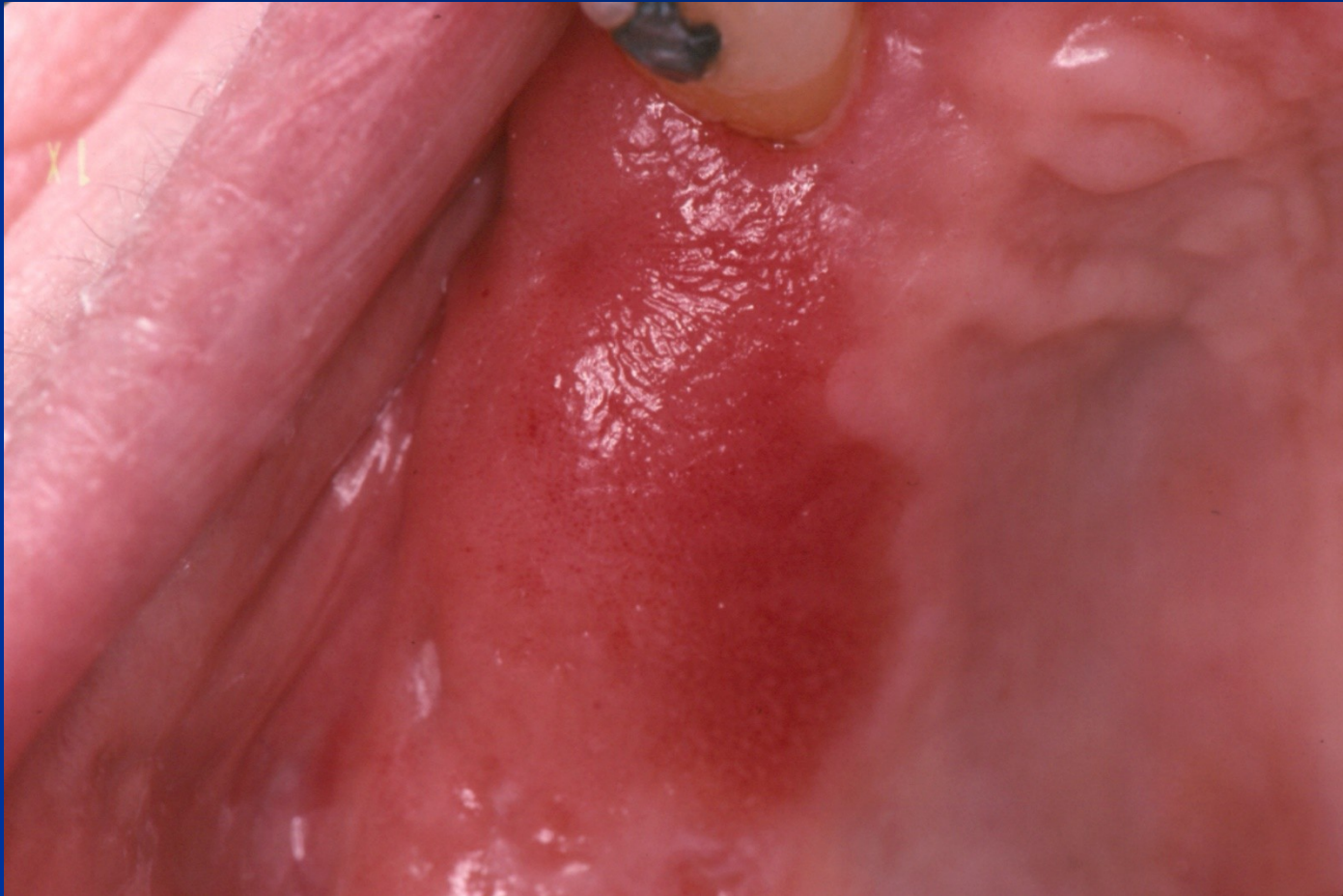
**Ložiskové, fokálně ztlustělé keatotické léze na laterálním a ventrálním povrchu jazyka – biopsie: low grade dysplazie.**



**Erytroleukoplakie na jazyku ventrálně – biopsie: high grade dysplazie.**



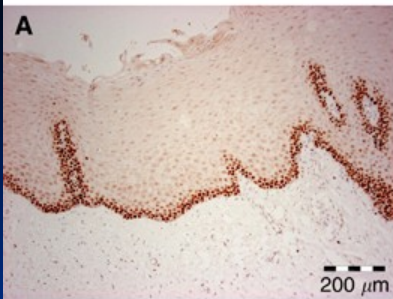
**Erythroplakie maxilárního alveolárního „ridge“ – biopsie:  
carcinoma *in situ*.**



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

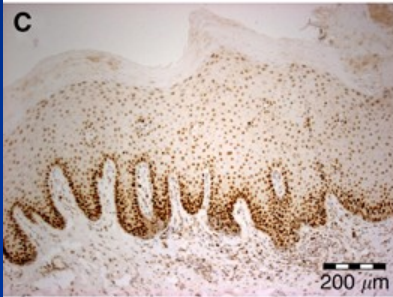
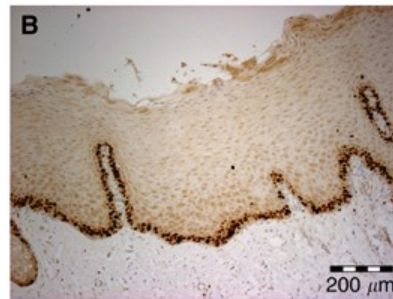


Mcm-2

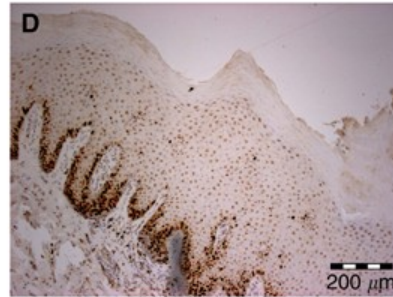


Oral keratosis

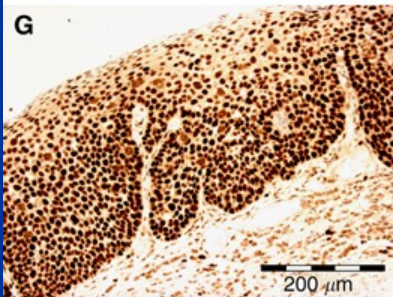
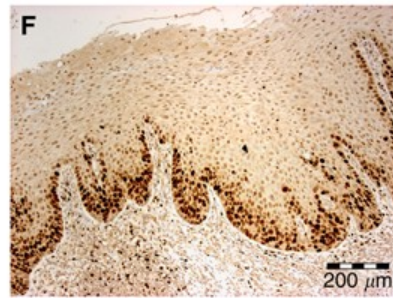
Ki67



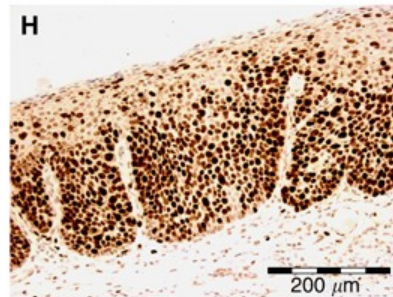
Mild dysplasia



Moderate dysplasia

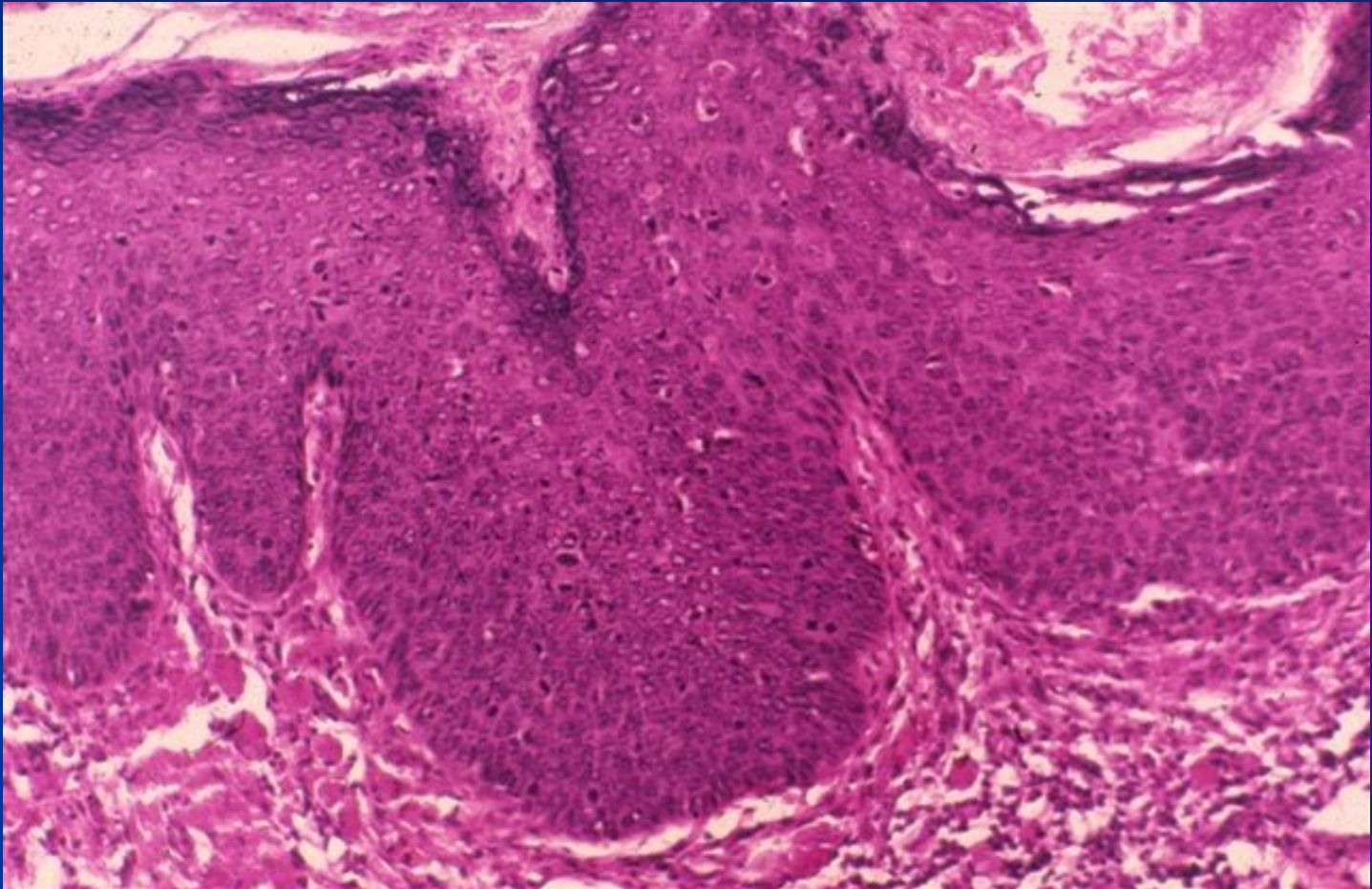


Severe dysplasia



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 bukalní 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 (antigeně 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

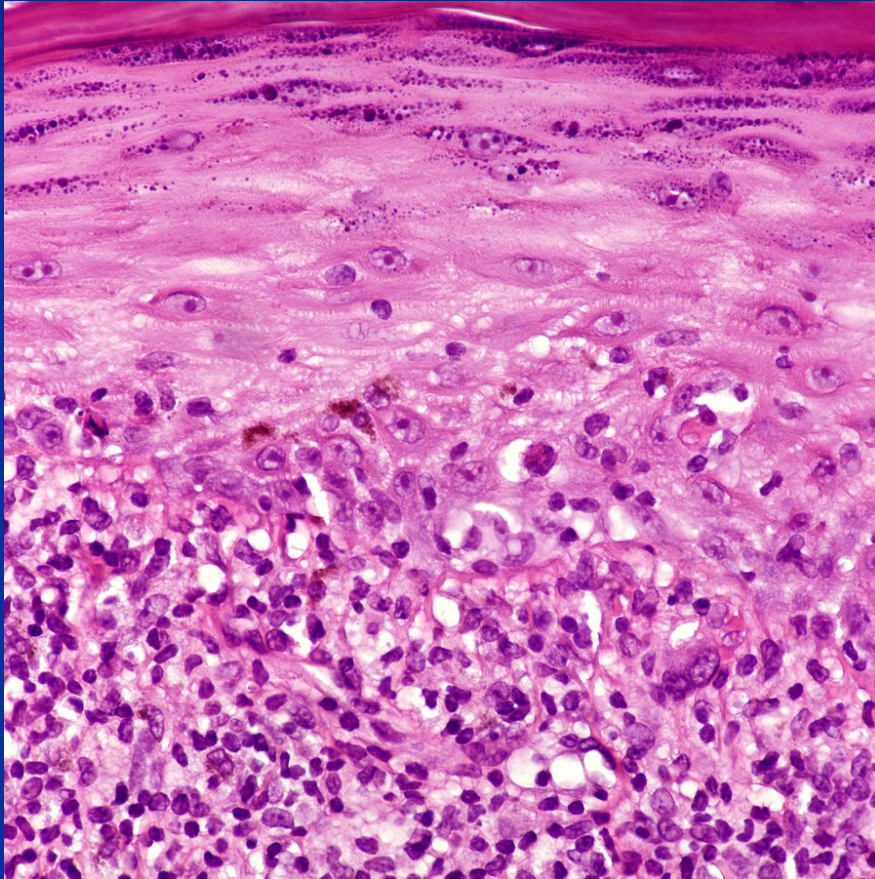
- Retikulární (lace-like striae)
- Atrofická (připomíná erythroplakii)
- Plaque-like (připomíná leukoplakii)
- Papulární
- Erozivní
- Bulózní

# 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

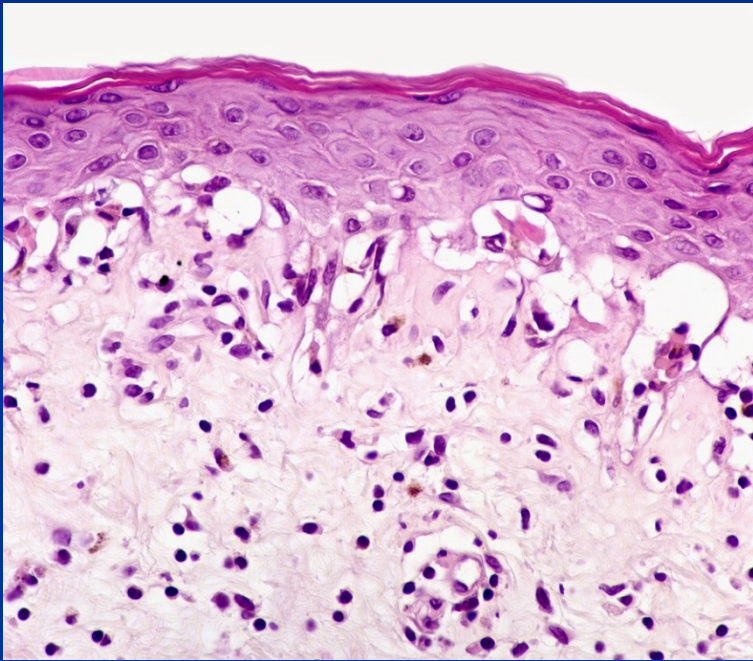
# Orální lichen planus



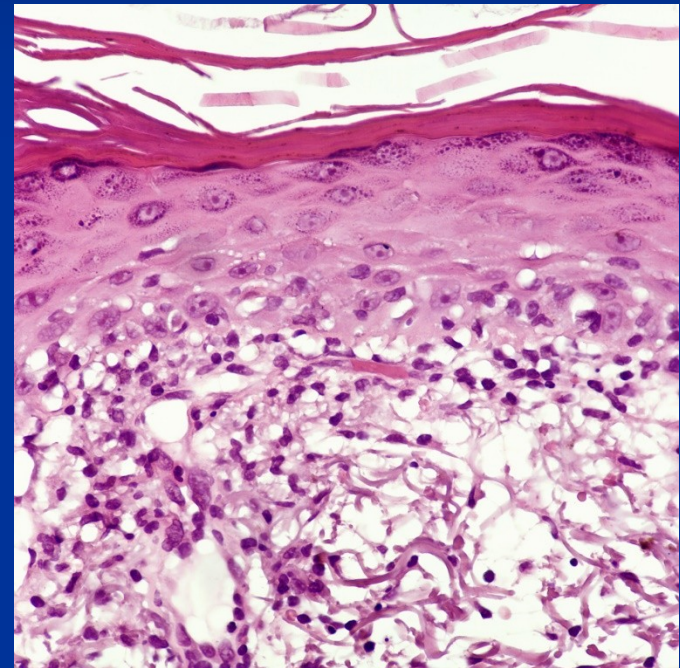
# Lupus erythematoses (LE)

- **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 (potižení ledviny nejzávažnější)
  - Variabilně orální léze
- **F>M**
- **Autoimunitní onemocnění** (spektrum autoprotilátek (př. ANA))
- **Histologie:** orální léze často nespecifické (lymfocytární infiltrát – perivaskulárně, v pojivové tkáni, periadnexálně, likvefakční degenerace bazální vrstvy epitelu; granulární depozita IgG a komplementu podél bazální membrány – tzv. lupusový pruh)

# Lupus erythematos (LE)

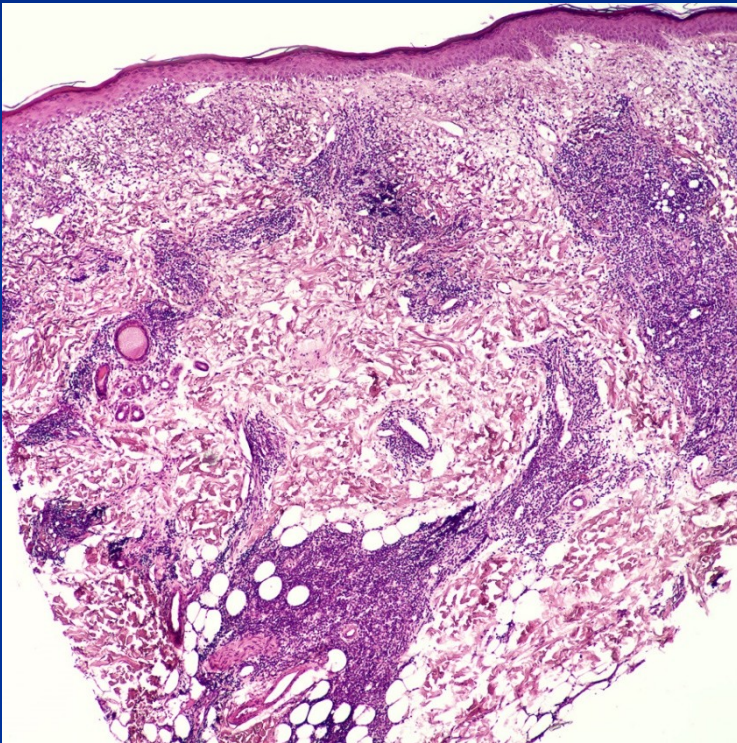


Lupus erythematosus subcutis

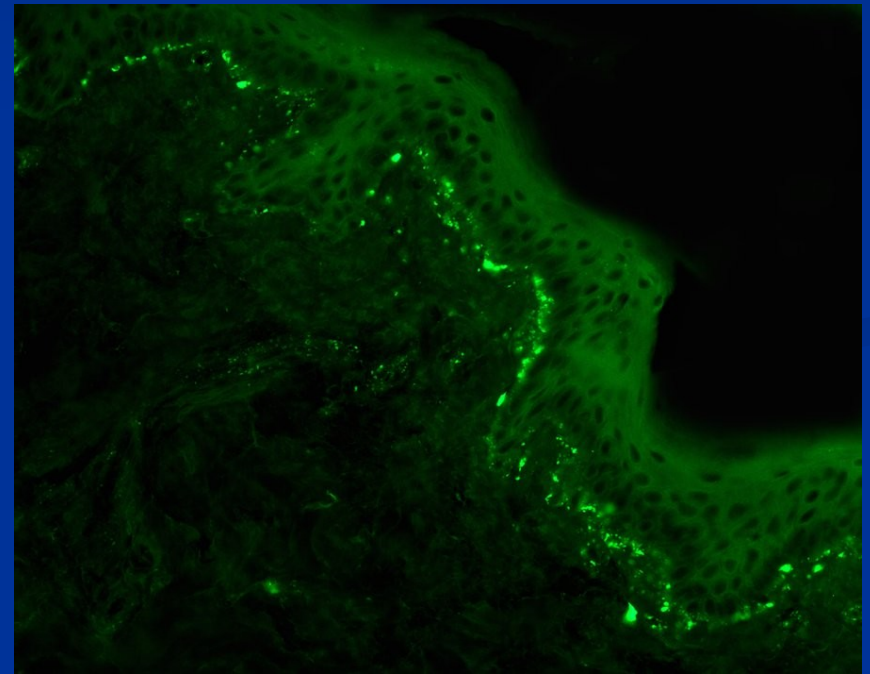


Lupus erythematosus chronicus

# 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
<b>EBS</b>	EBS, Weber-Cockayne	K5, K14
	EBS, Koebner	K5, K14
	EBS, Dowling-Meara	K5, K14
	EBS with muscular dystrophy	plectin
<b>JEB</b>	JEB, Herlitz	laminin 5
	JEB, non-Herlitz	laminin 5, collagen XVII
	JEB with pyloric atresia	$\alpha 6\beta 4$ integrin
<b>DEB</b>	DDEB	collagen VII
	RDBE, Hallopeau-Siemens	collagen VII
	RDEB, non- Hallopeau-Siemens	collagen VII

EBS, epidermolysis bullosa simplex

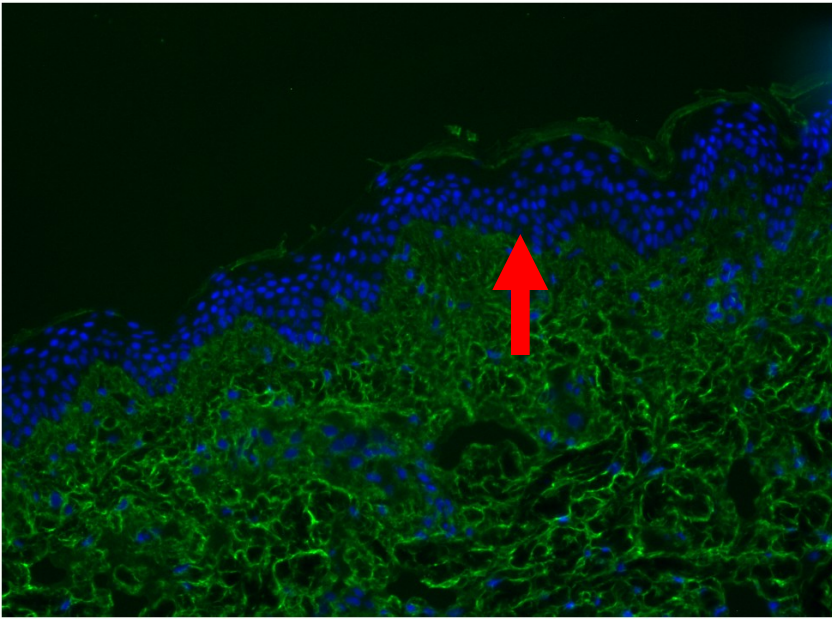
JEB, junctional epidermolysis bullosa

DDEB, dominant dystrophic epidermolysis bullosa

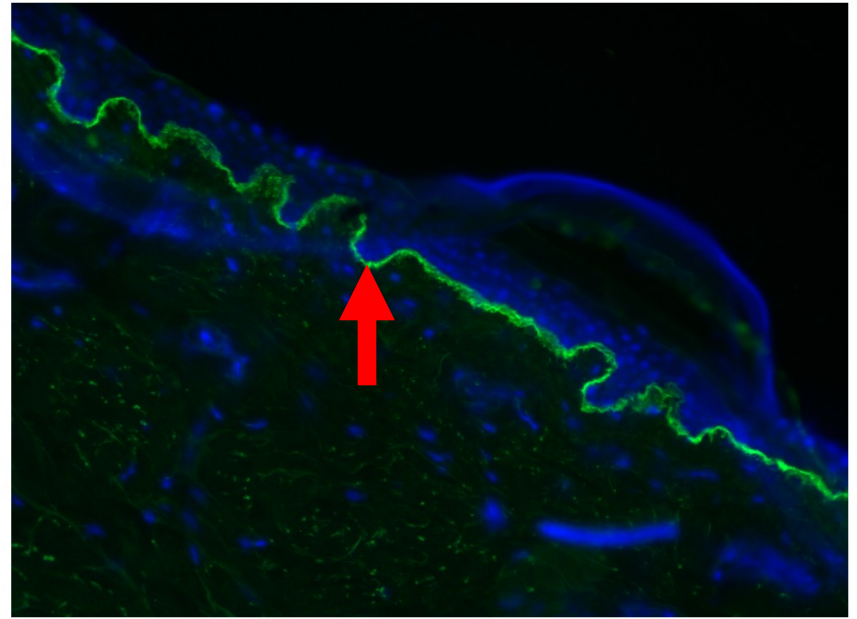
RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa



# Epidermolysis bullosa: imunofluorescence

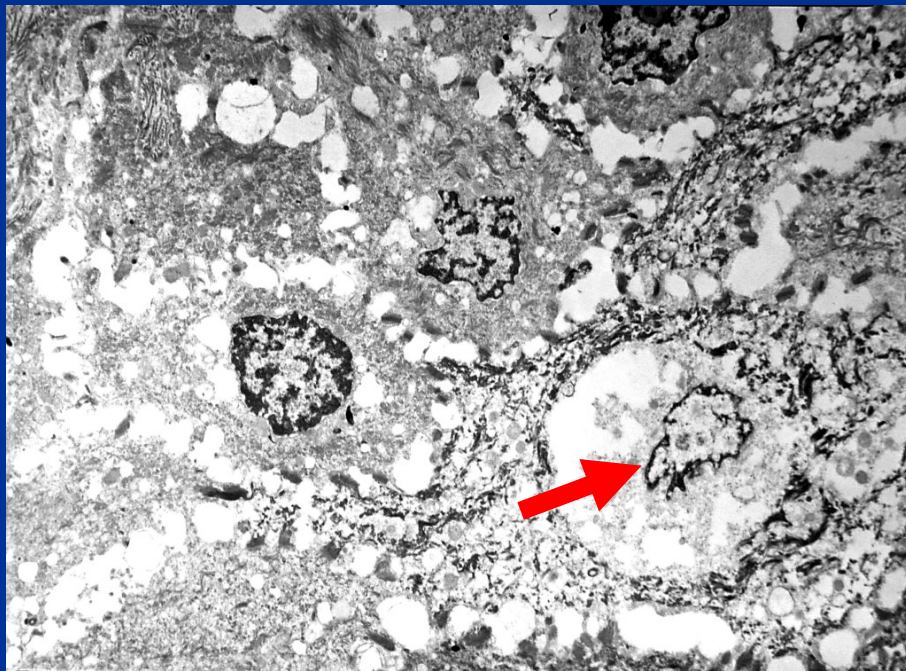


Absence kolagenu VII v DE junkci

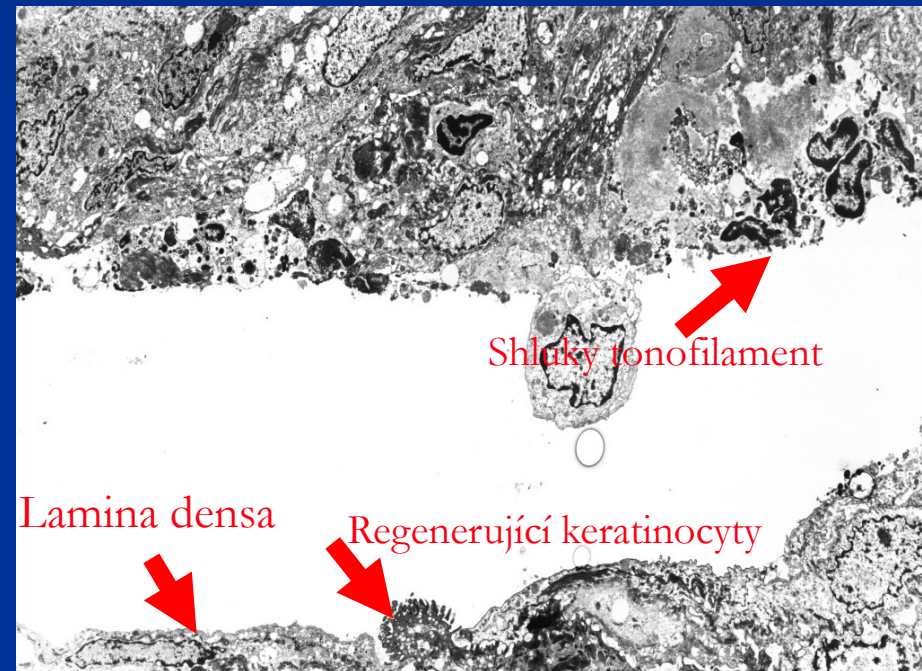


Normální exprese kolagenu VII v DE junkci

# Epidermolysis bullosa: ultrastrukturální vyšetření (EM)

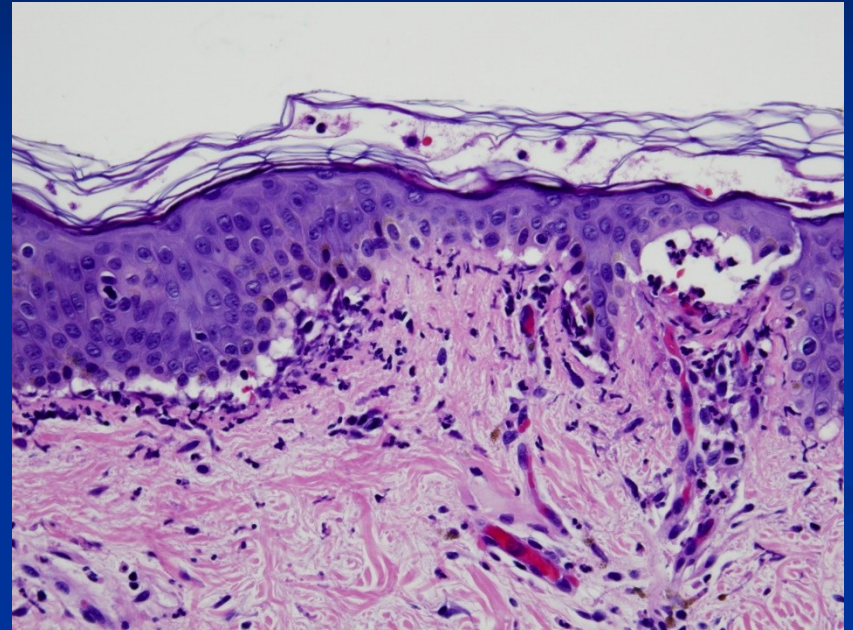


Lýza keratinocytů u dystrofické EB



EB simplex

# Epidermolysis bullosa acquisita



- Autoimunitní
- Subepitelové puchýře, orální léze
- Lineární pozitivita IgG a C3 podél bazální membrány

