

Epitelové nádory orální oblasti.

Markéta Hermanová

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 premaligní 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

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
- Vzdávající 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

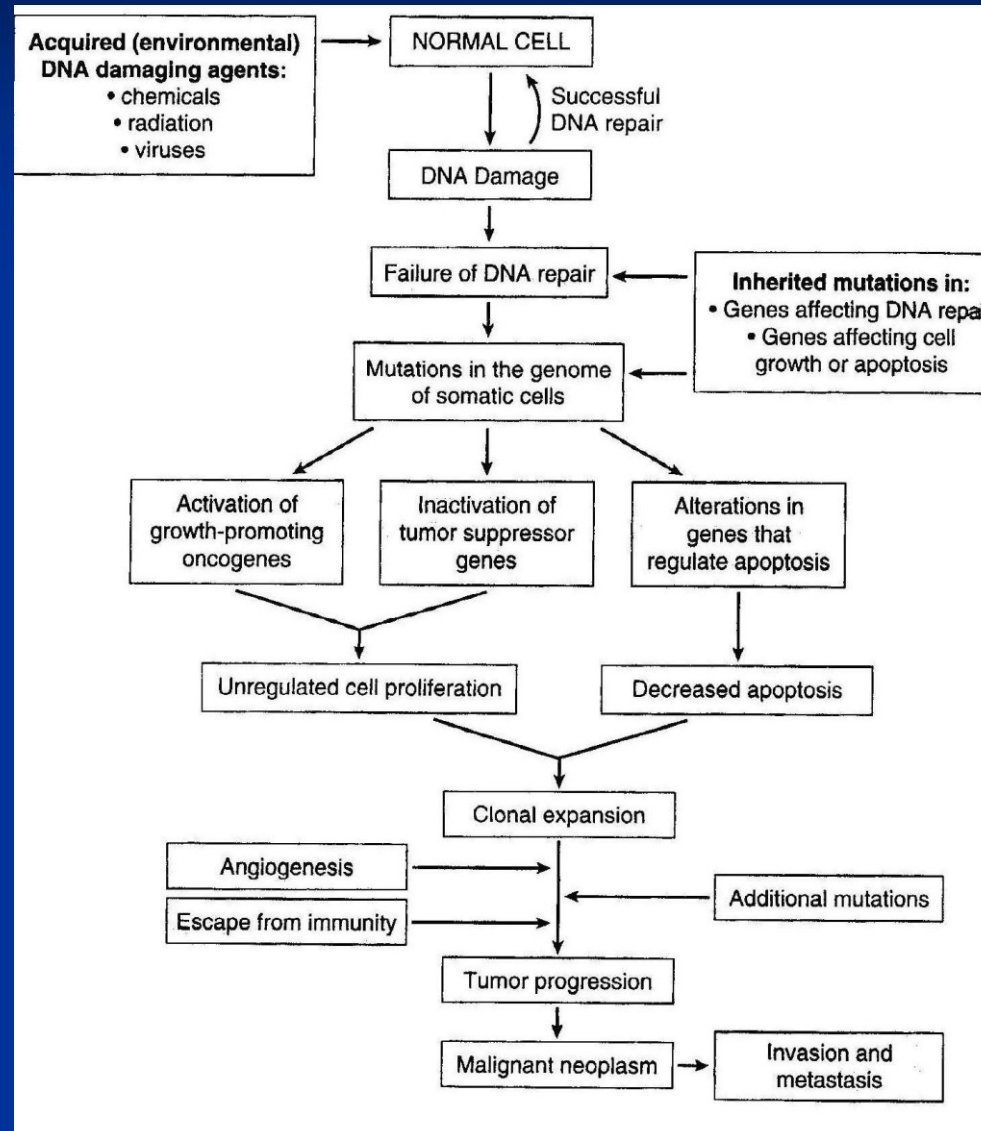
■ **Onkogeny**

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

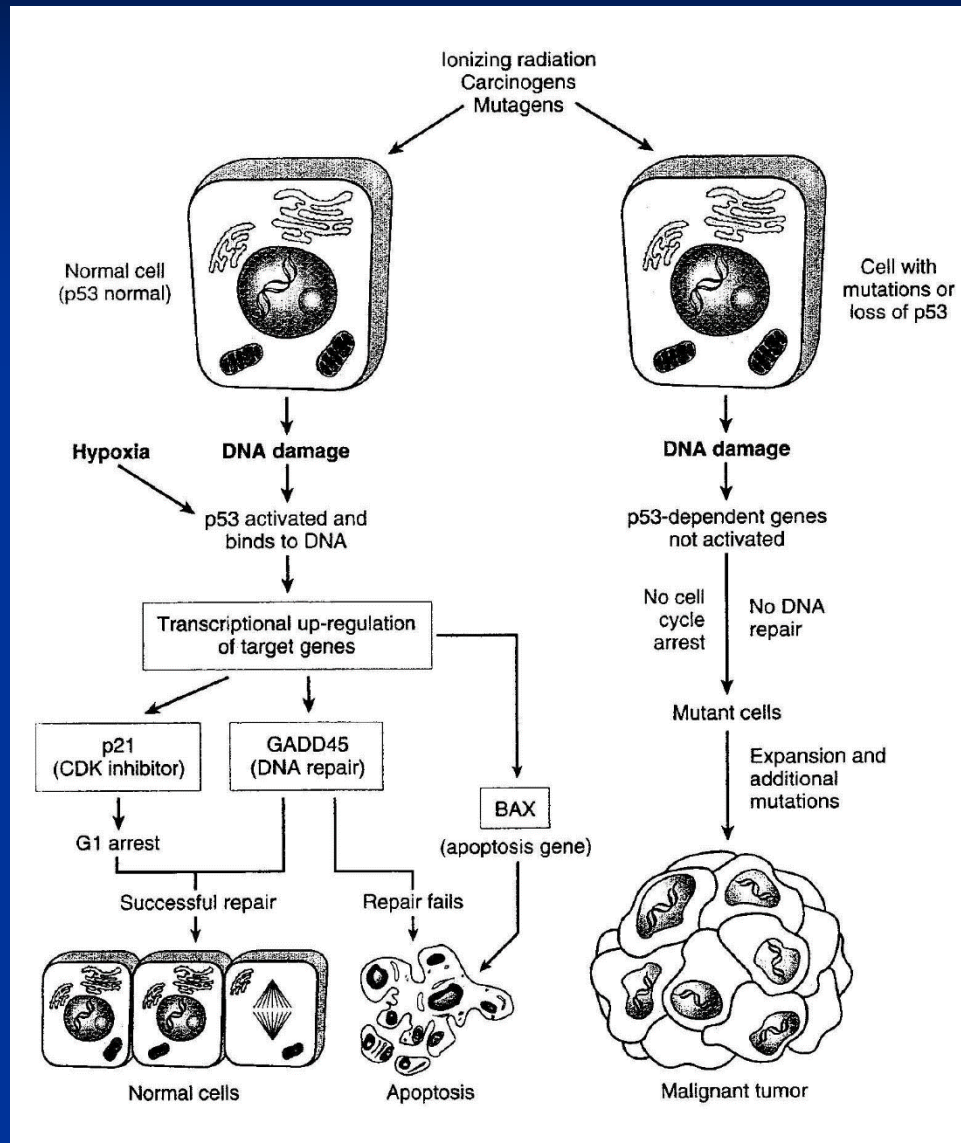
■ **Tumor supresorové geny**

- 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)

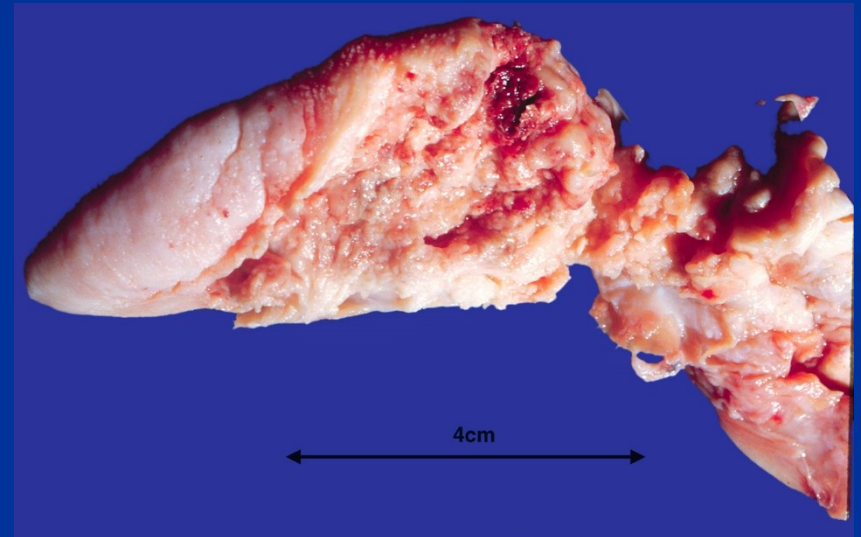
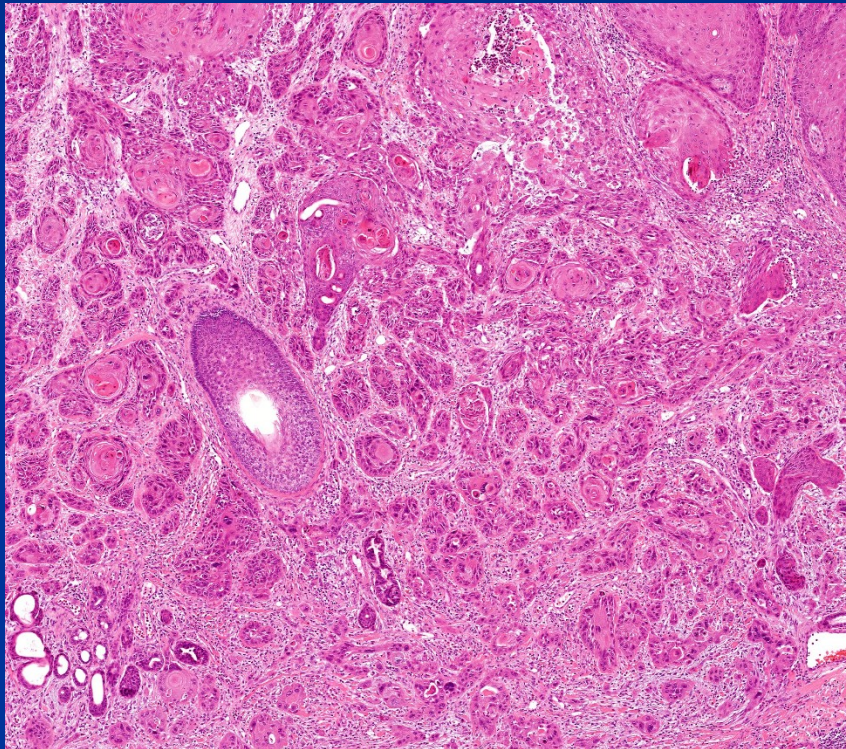
- Časně léze obvykle asymptomatické, časná diagnóza ovlivňuje prognózu
- **Lokální invaze**
 - Indurace a fixace tkáně
 - Destrukce tkáně
 - Distorze tkáně
 - Dysfunkce tkáně
- **Metastatické šíření do lymfatických uzlin**
 - Zvětšené, tužší uzliny
 - Pohyblivé či fixované k okolní tkáni

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 hlubkoých 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

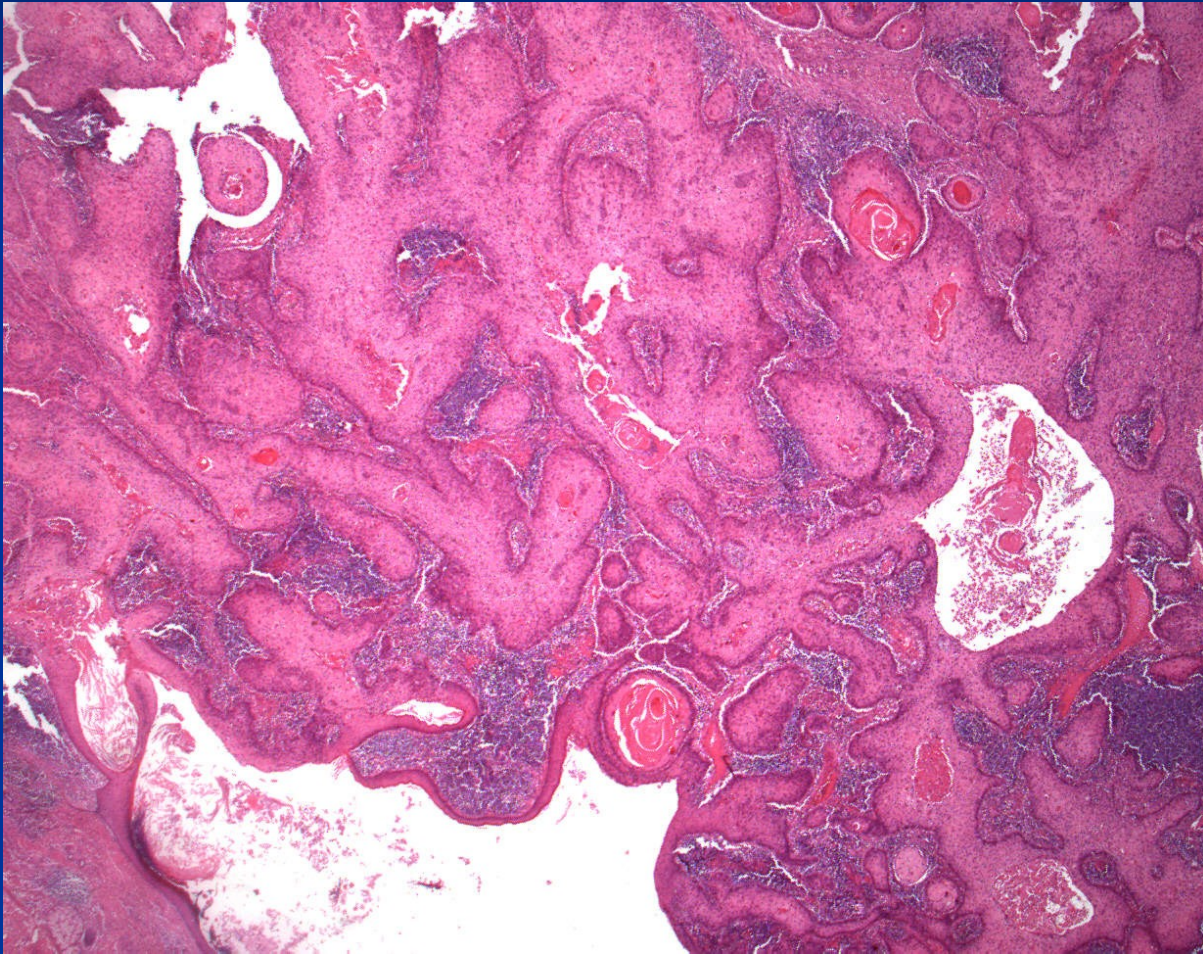
- **Dobře diferencovaný /grade I**
- **Středně diferencovaný /grade II**
- **Nízce diferencovaný /grade III**

- Cytologicky maligní neoplastický dlaždicový epitel

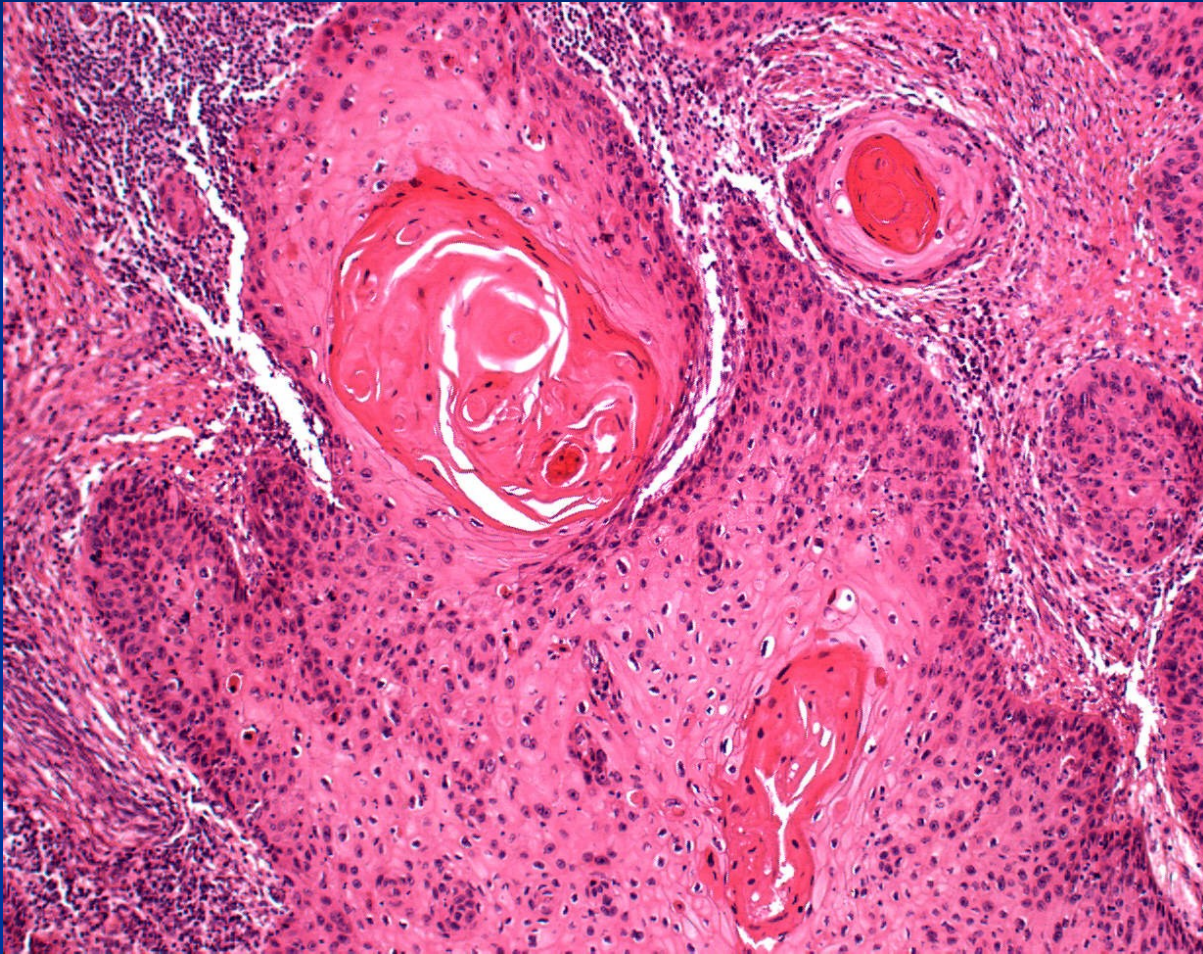
- Keratinizace v závislosti na diferenciaci

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

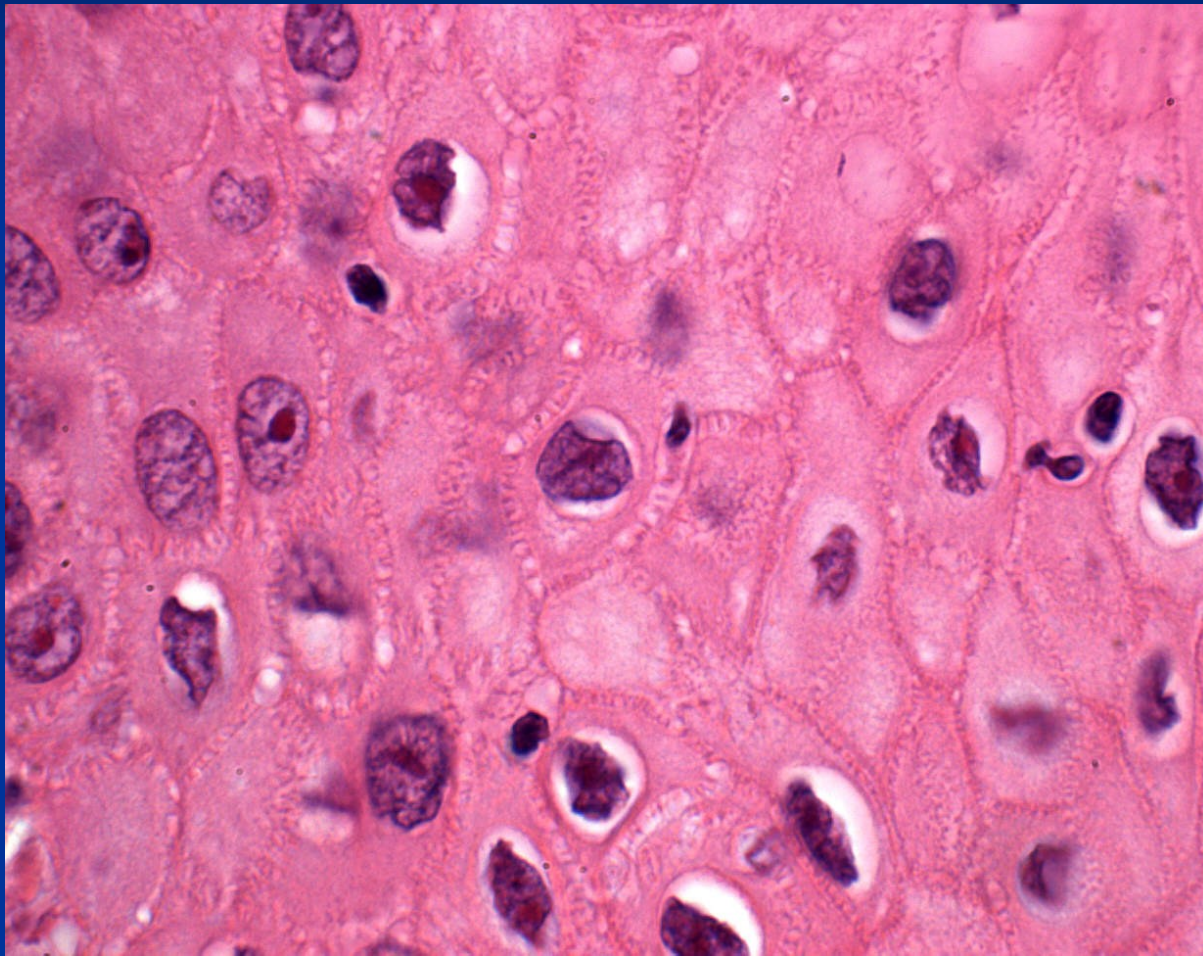
SCC



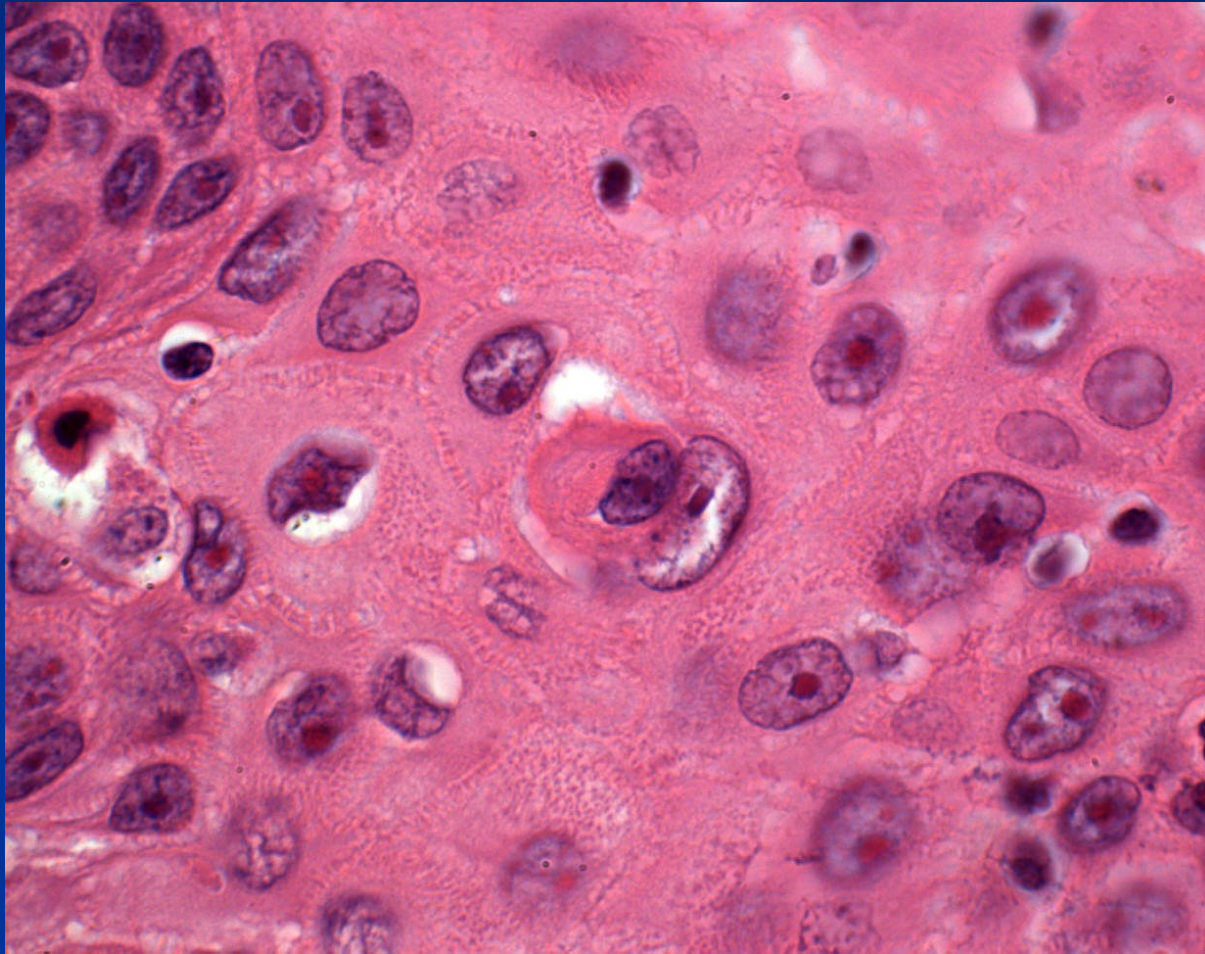
SCC



SCC



SCC



SCC orální oblasti

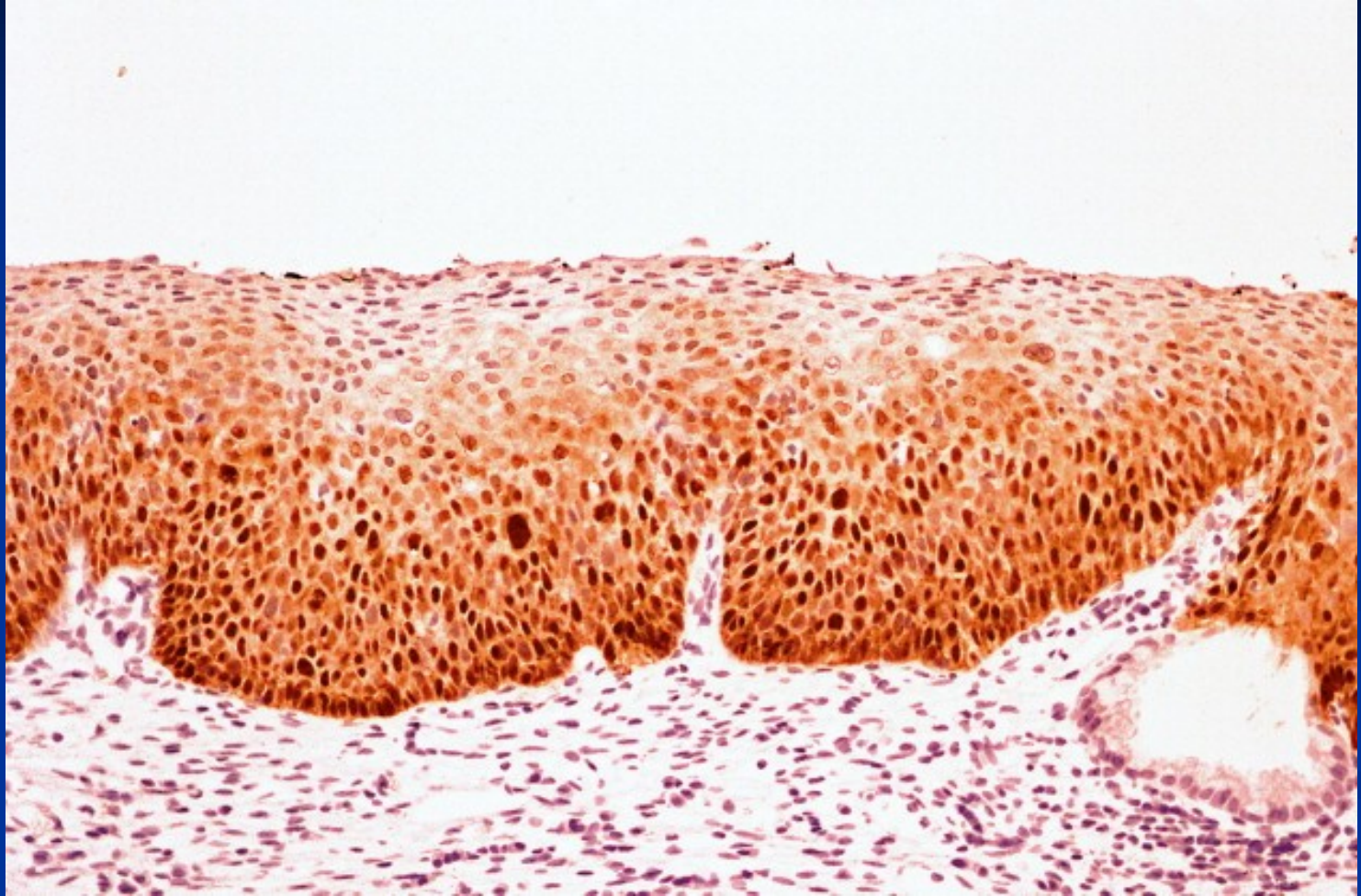
- **Jazyk, spodina dutiny ústní :** nejhorší prognóza, rychlé šíření do hlubkoých krčních uzlin a hematogenně do plic
- **Rty:** pozdní metastatické šíření do submandibulárních a submentálních lymfatických uzlin
- **Gingiva:** nejčastěji při 3. moláru, pomalejší progrese

HPV a SCC hlavy a krku

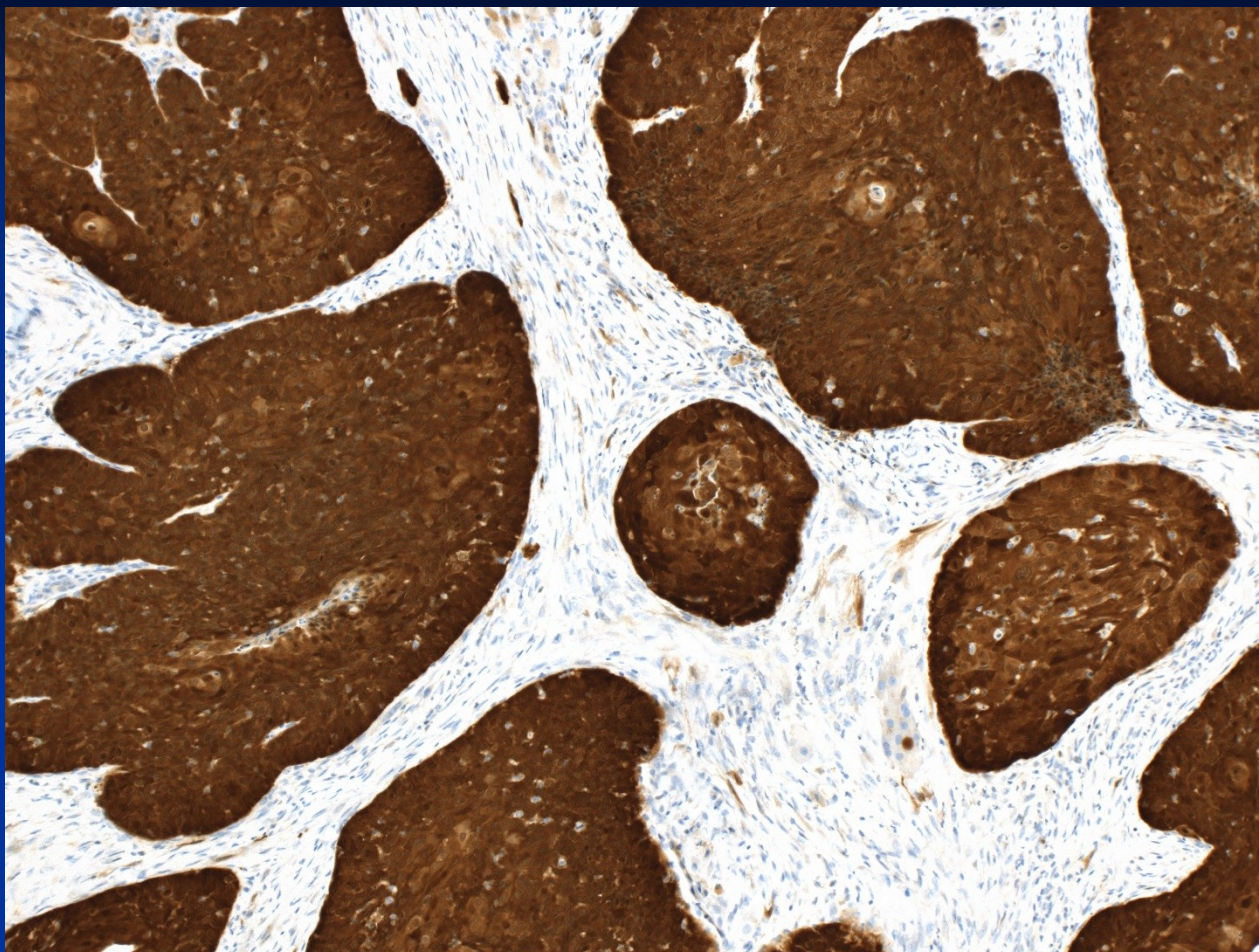
- HPV infekce asociovaná s určitým procentem SCC hlavy a krku (nejčastěji HPV 16 = high risk HPV)
- Mladší pacienti, obvykle nekuřáci, nealkoholici
- Lepší prognóza, lepší odpověď na chemoterapii a radioterapii
- Pacienti obvykle v dobrém klinickém stavu, časně diagnostikováni
- Pacienti s HPV+ karcinomy 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
- Pomalu rostoucí noduly, ulceované
- Lokálně destruktivní a invazivní růst, nemetastazují

