

# 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, ztlustění 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

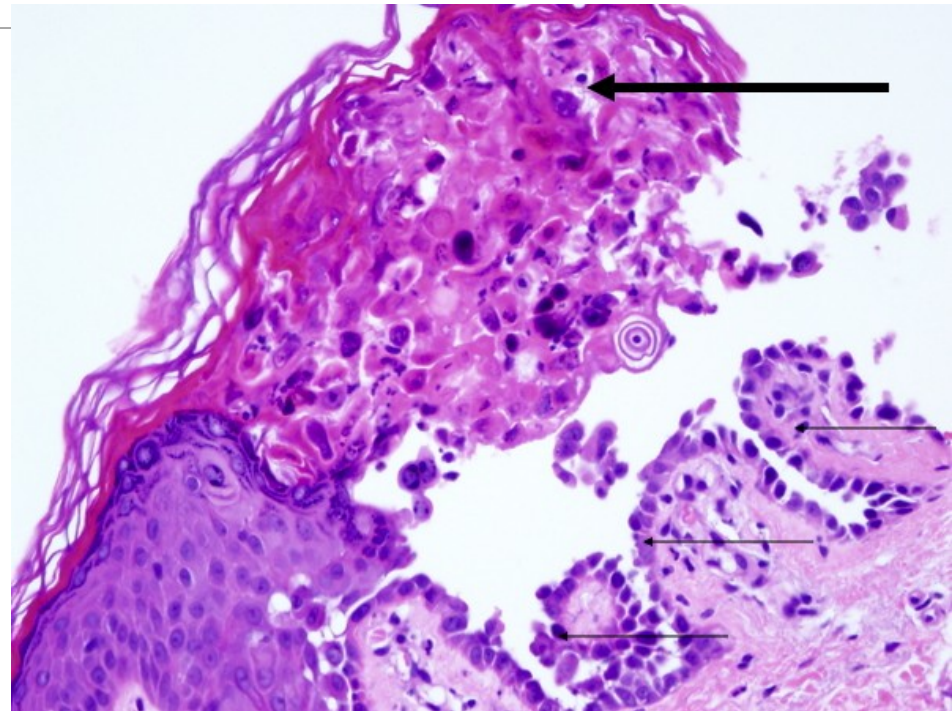
## **Hereditární benigní intraepitelová dyskeratóza**

-AD, orální, dyskeratóza, postižení spojivky, rohovky.

## **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)

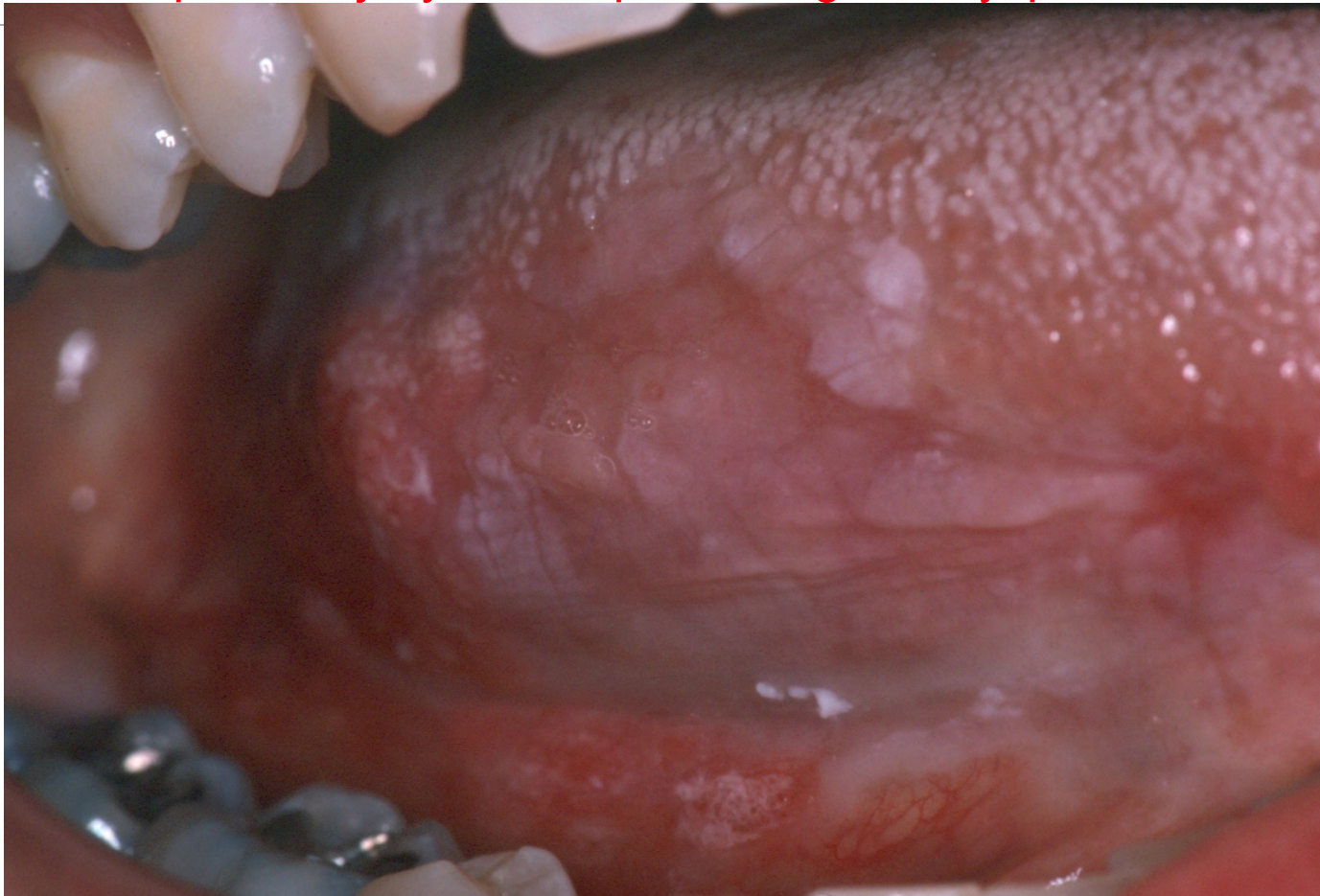
Aneuploidní léze s vyšším rizikem progresu v karcinom

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

---

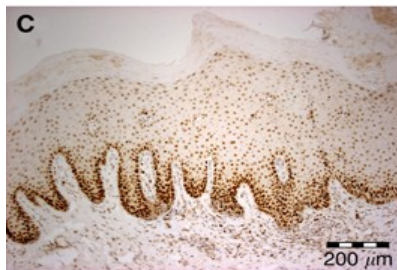
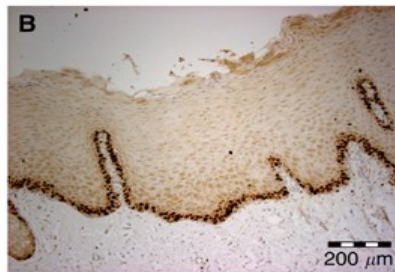


Mcm-2

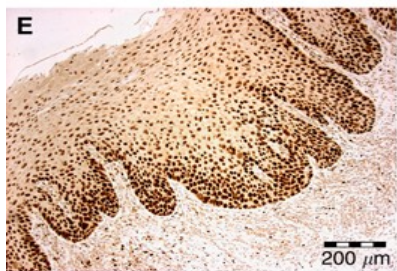


Oral keratosis

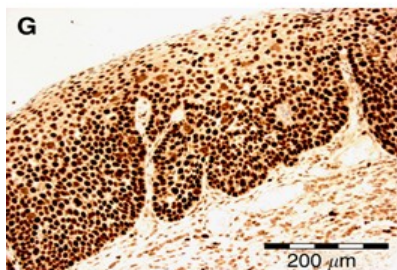
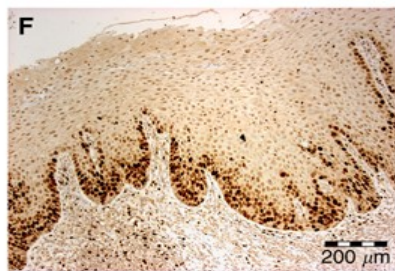
Ki67



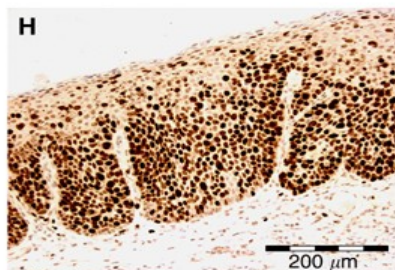
Mild dysplasia



Moderate dysplasia

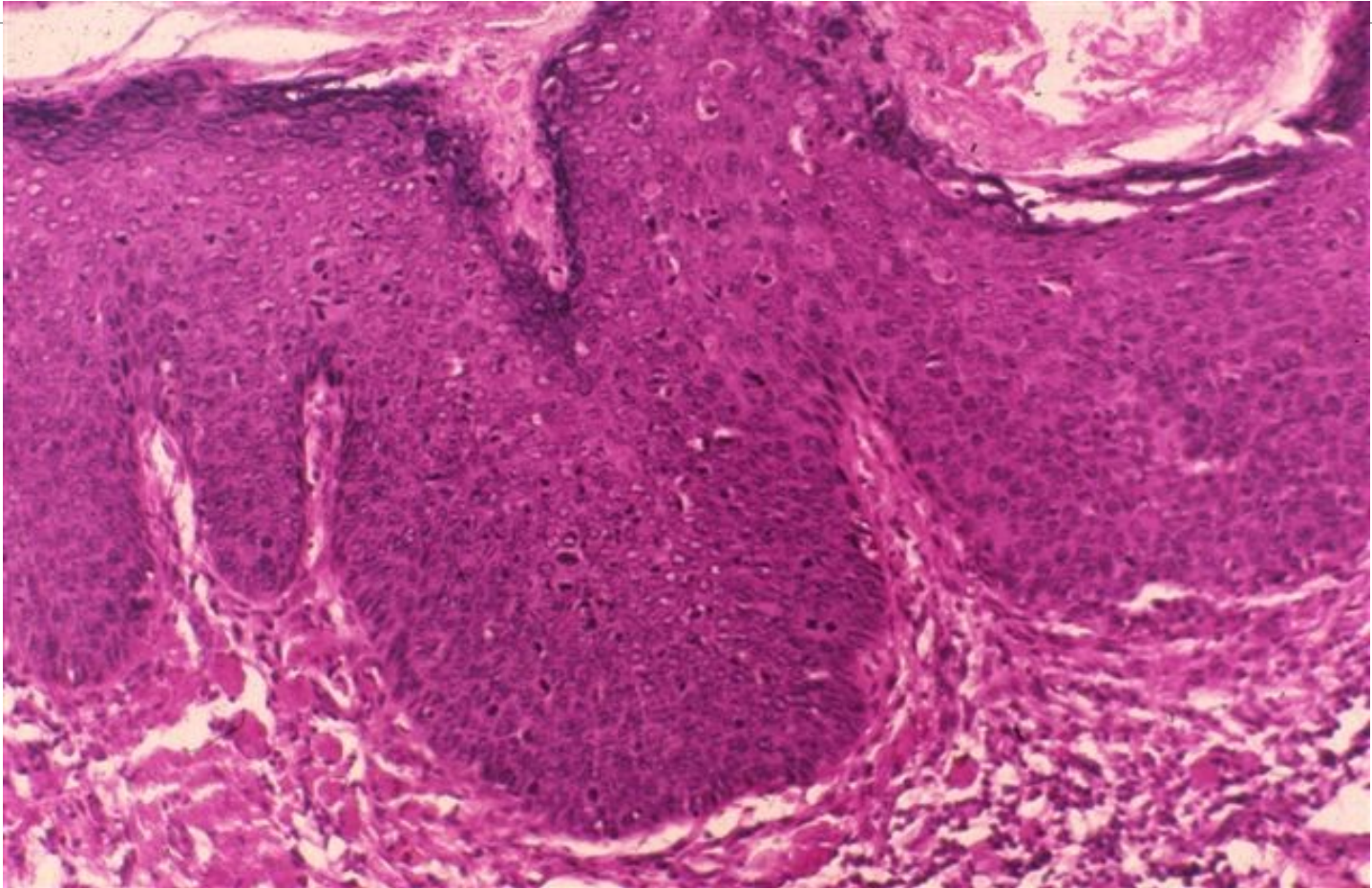


Severe dysplasia



**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

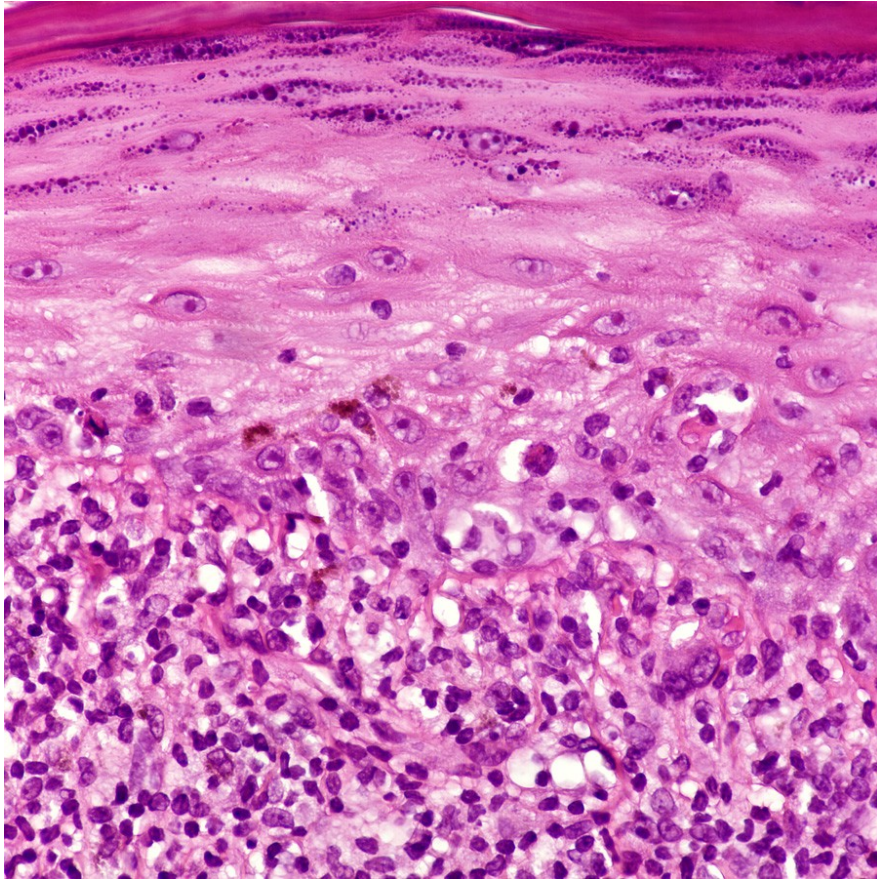
Akantotický nebo atrofický epitel

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 (potižení ledviny nejzávažnější)
- Variabilně orální léze

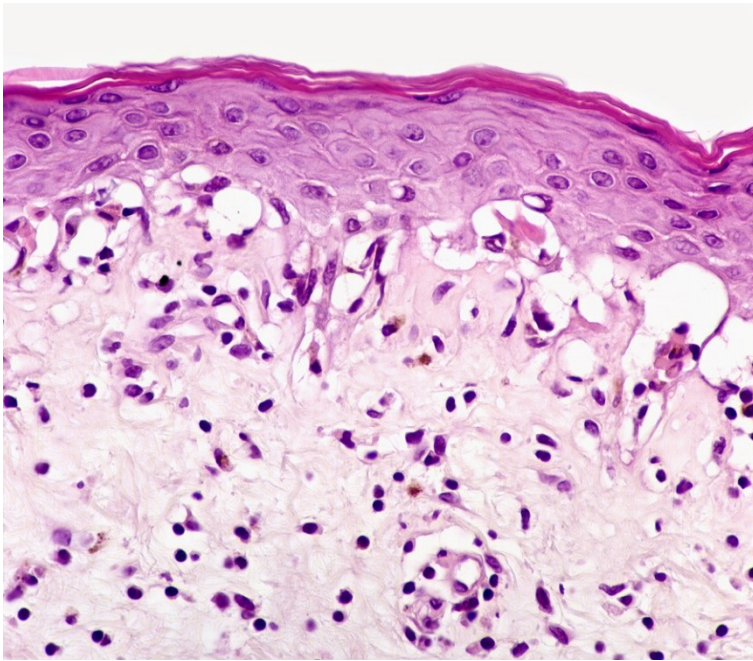
**F>M**

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

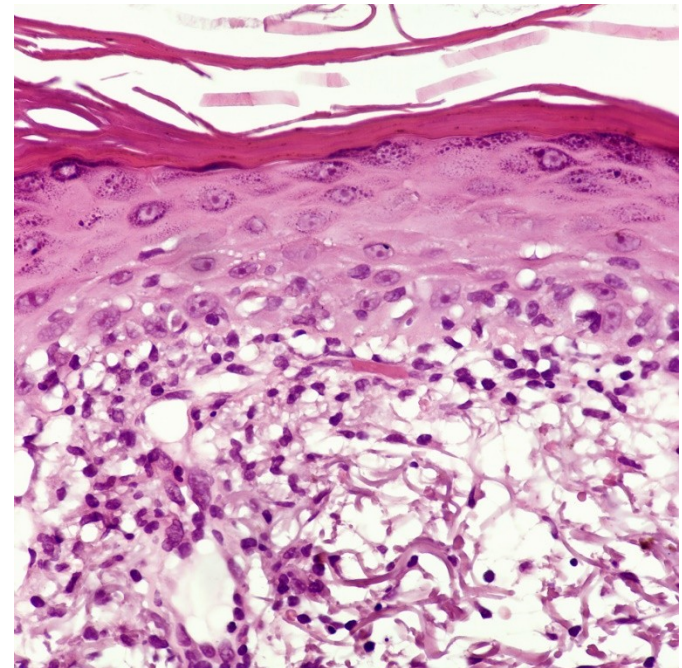
**Histologie:** orální léze často nespecifické (lymfocytární infiltrát – perivaskulárně, v pojivové tkáni, periadnexálně, degenerace bazální vrstvy epitelu; granulární depozita IgG a komplementu podél bazální membrány – tzv. lupusový pruh

# Lupus erythematosodes (LE)

---



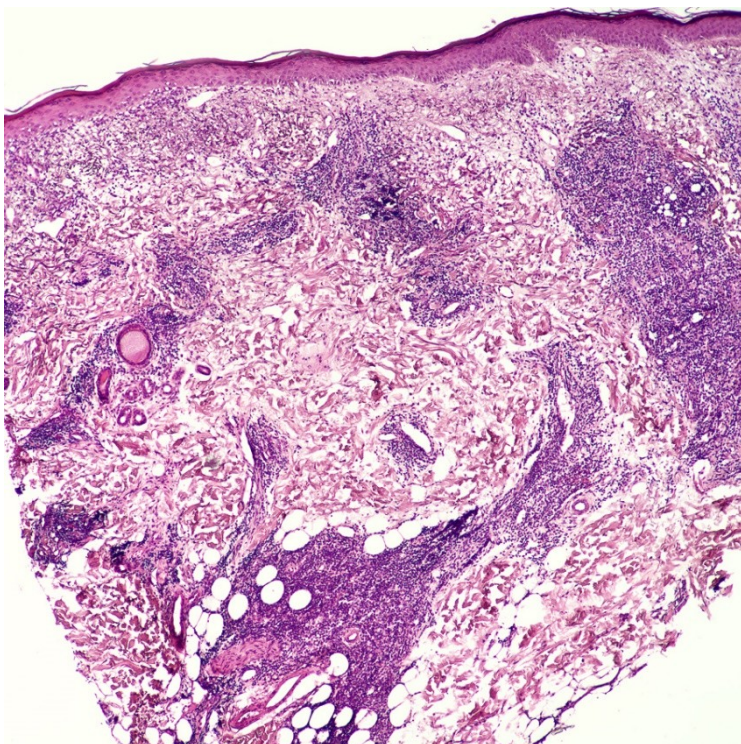
Lupus erythematosus subacutus



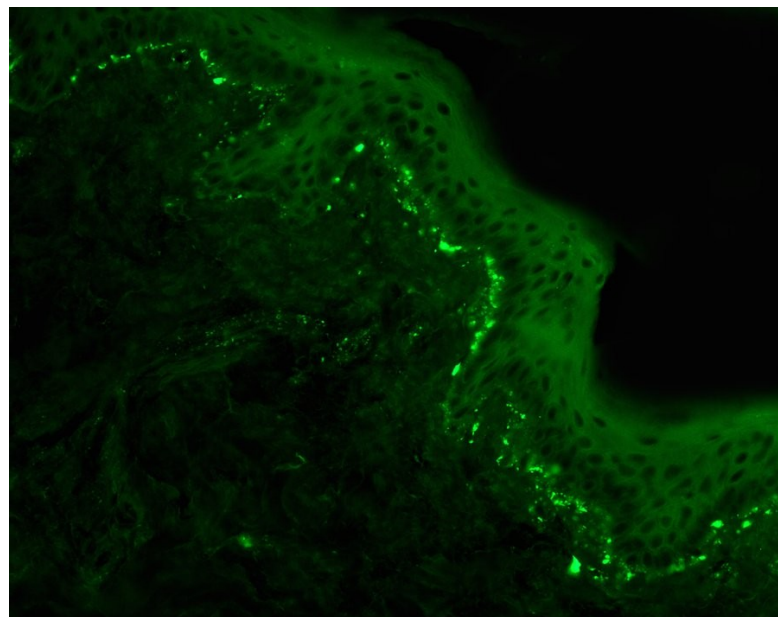
Lupus erythematosus chronicus

# 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

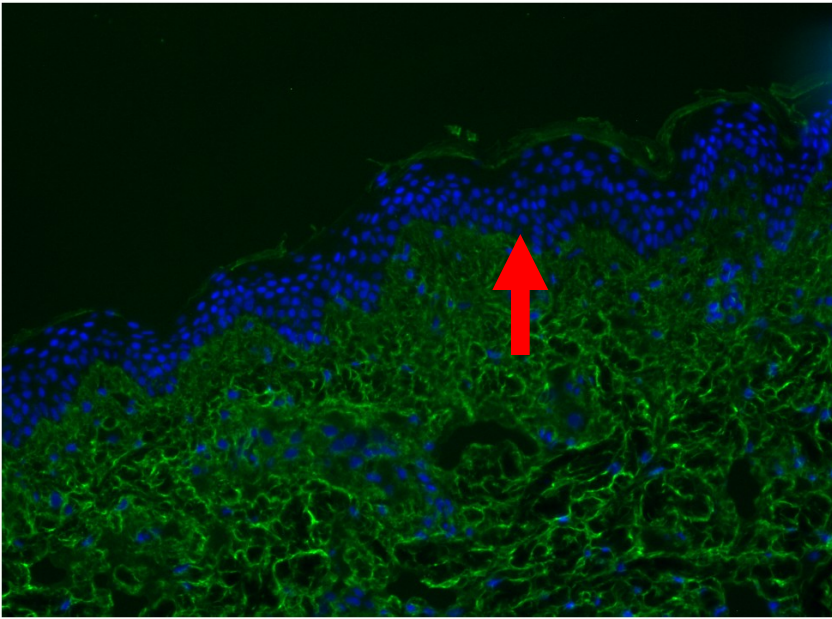
JEB, junctional epidermolysis bullosa

RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa

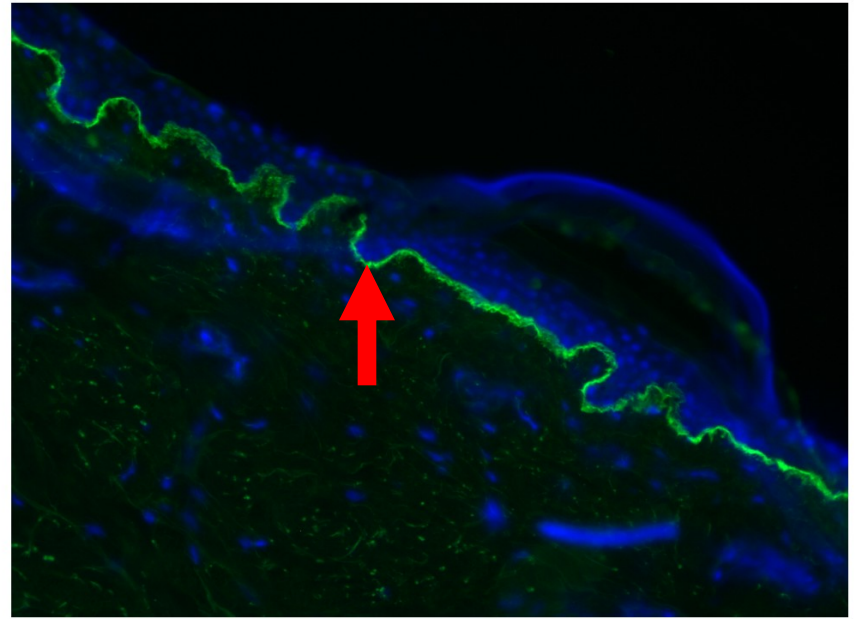


# Epidermolysis bullosa: imunofluorescence

---

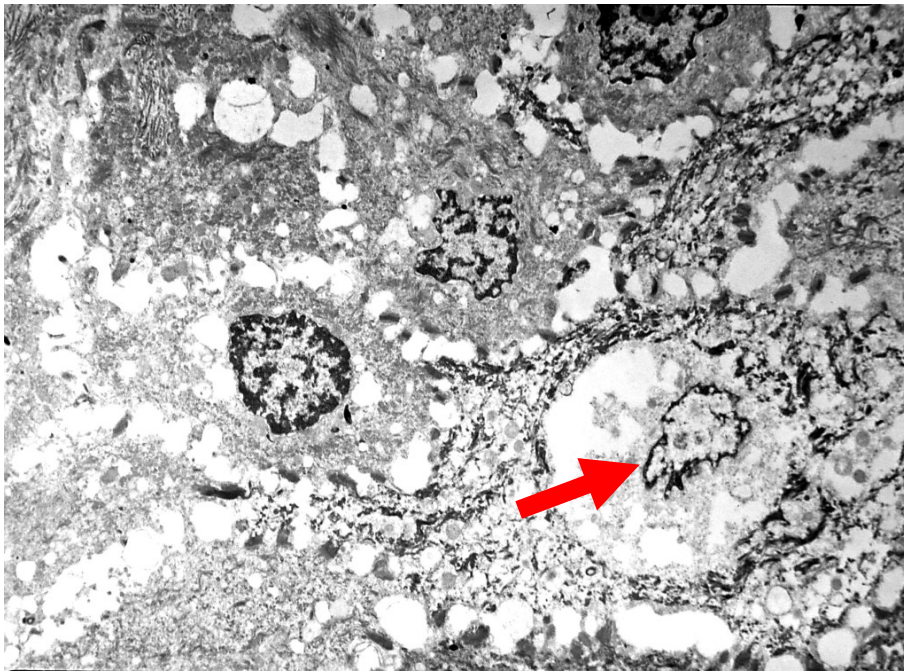


Absence kolagenu VII v DE junkci

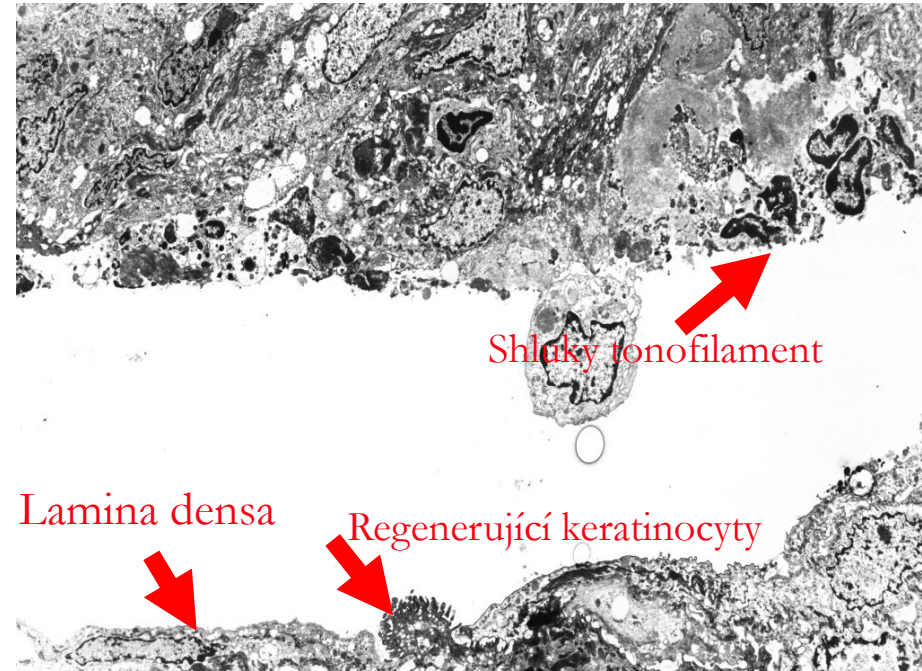


Normální exprese kolagenu VII v DE junkci

# Epidermolysis bullosa: ultrastrukturální vyšetření (EM)

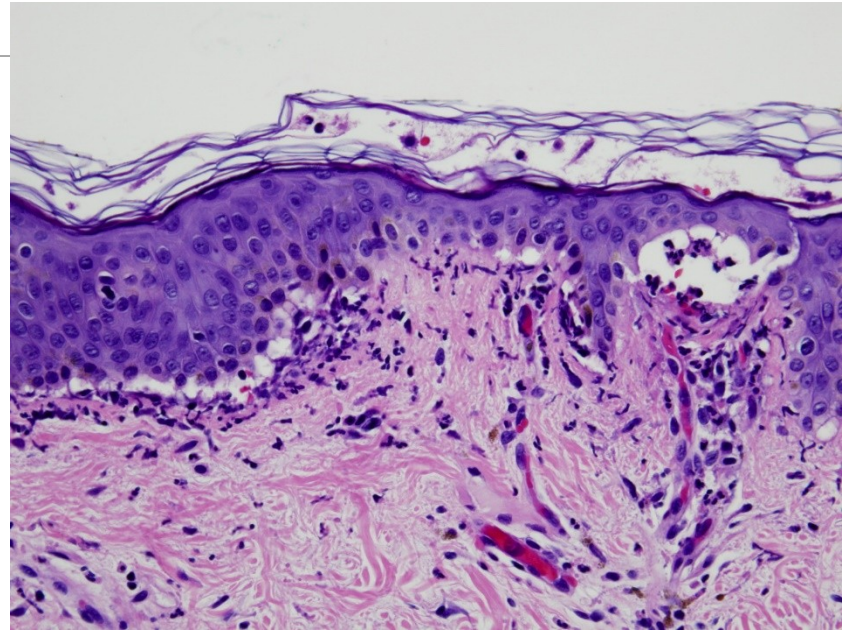


Lýza keratinocytů u dystrofické EB



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)

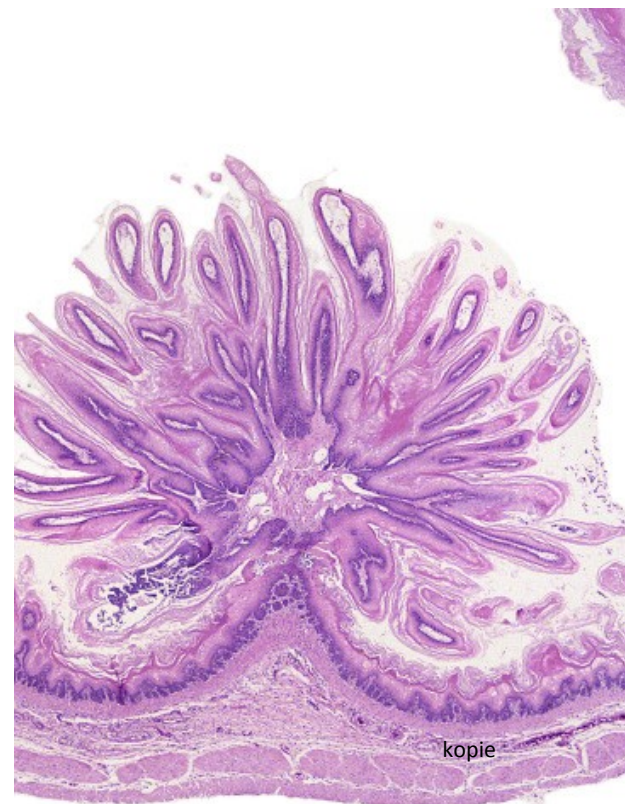
- Etnický výskyt (Inuité, indiáni) + imunosuprimovaní
- Dolní ret a bukální sliznice (HPV 13 a 32)

# 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

# Dlaždicobuněčný papilom



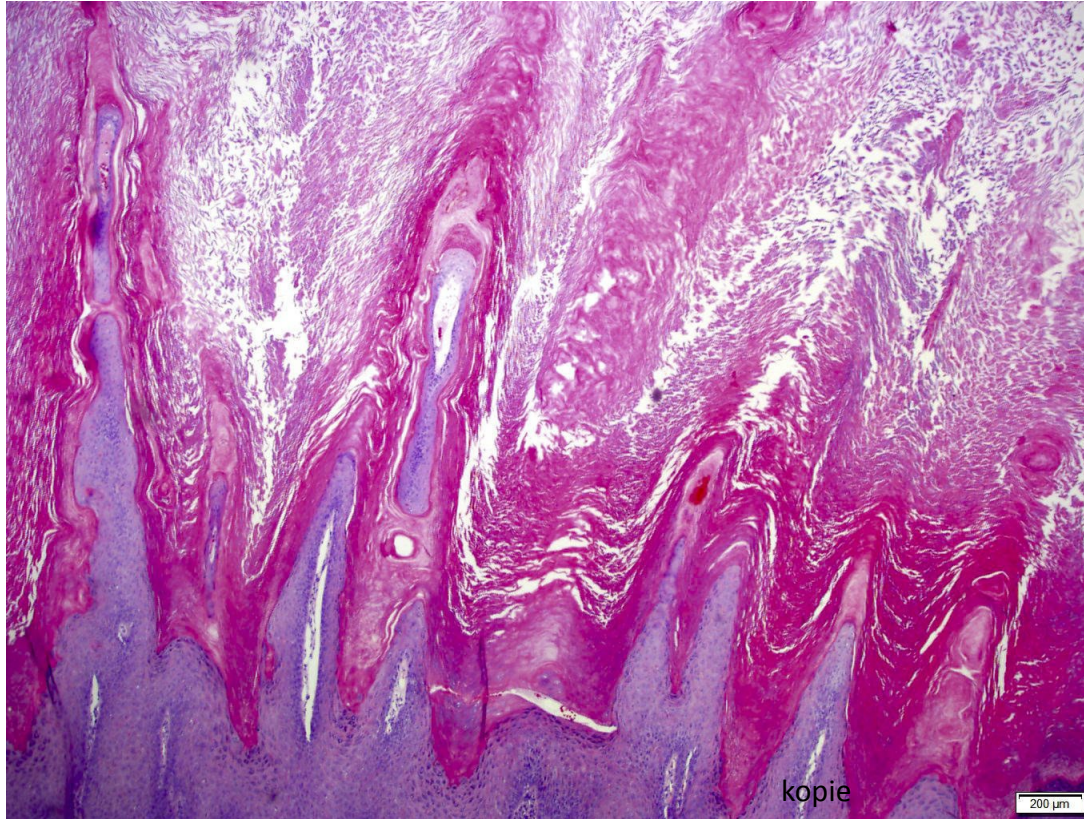


# Verruca vulgaris (HPV 2, 4)

---

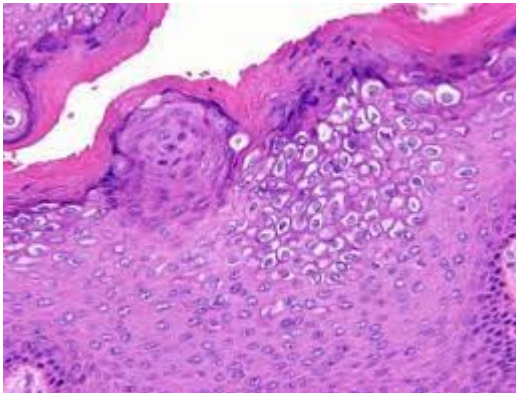
- častěji u dětí
- Nejvíce oblast rtů (sliznice, hranice červeně)
- výběžky proliferujícího vrstevnatého dlaždicového epitelu,
- hypergranuloza, **hyperkeratóza**; stroma fibrovaskulární

# Verruca vulgaris



# Condyloma acuminatum (HPV 6,11)

- Může být high risk typ 16 a 18
- STD
- Často labiální mukóza, lingualní freulum
- Bývají větší než papilomy



# Fokální epitelová hyperplazie (HPV 13,32)



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



kopie

# 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

# 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

---

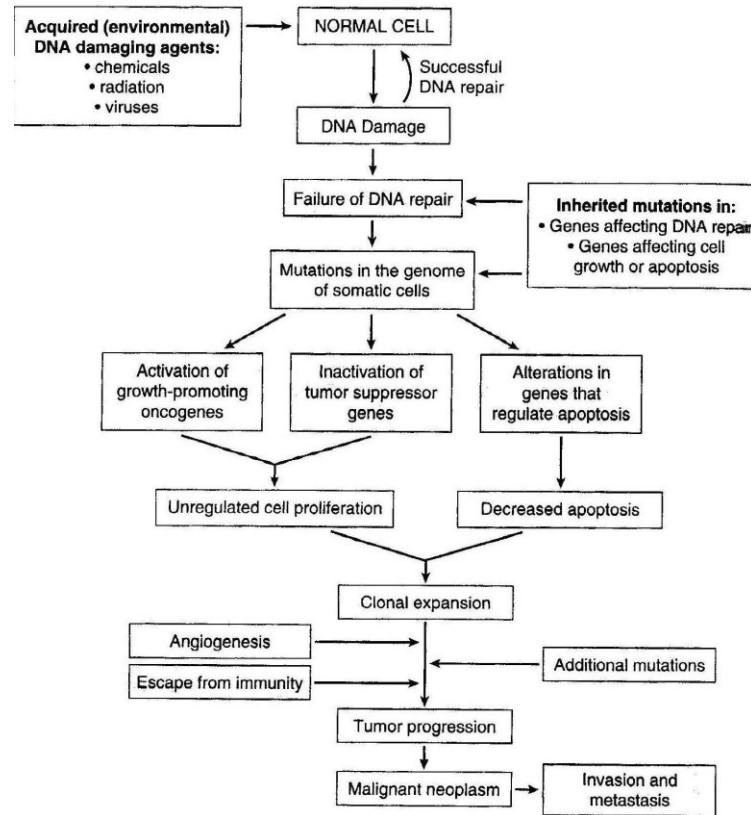
## **Onkogeny**

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

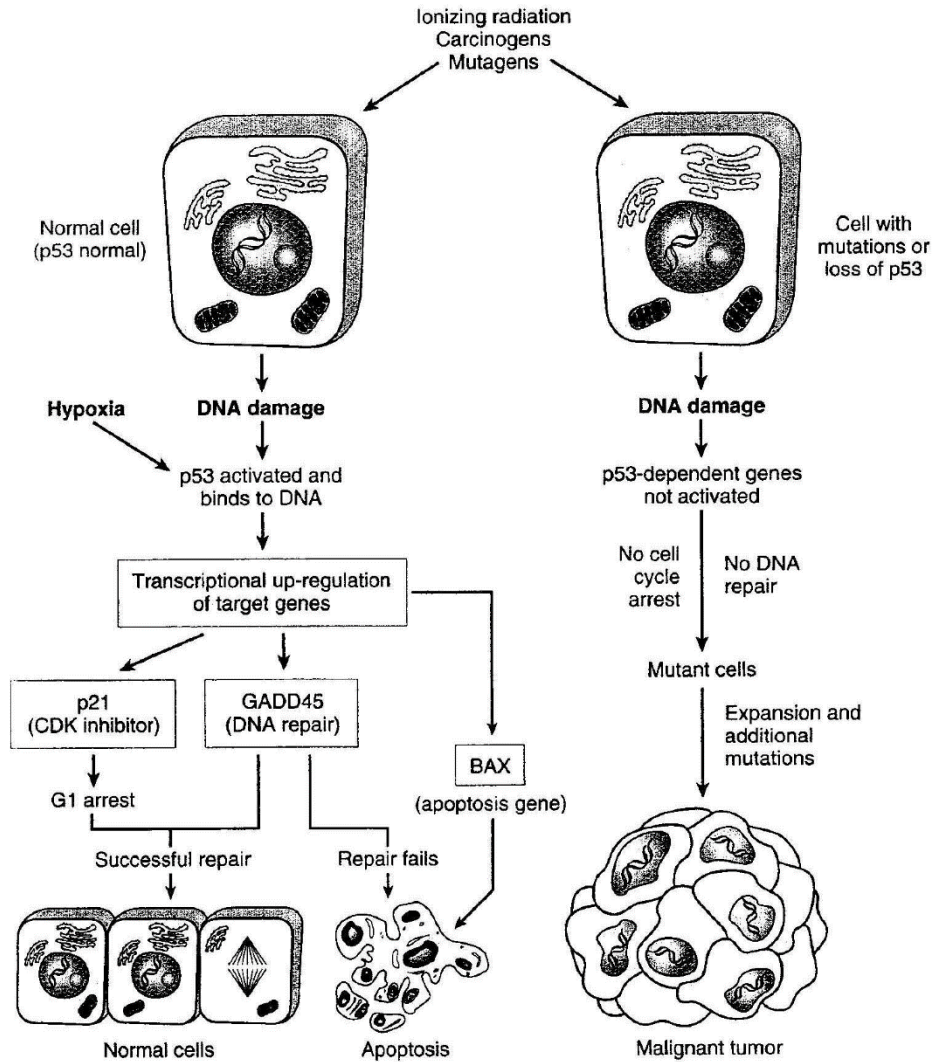
## **Tumor supresorové geny**

- 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

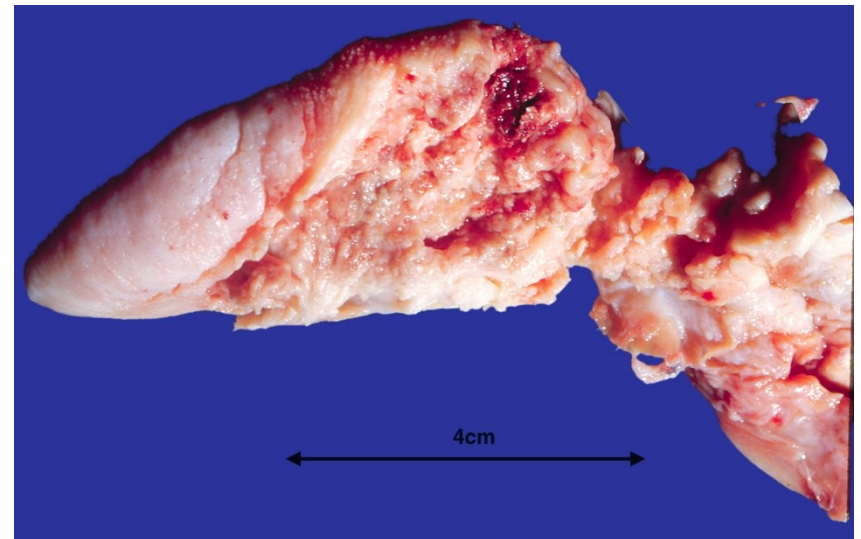
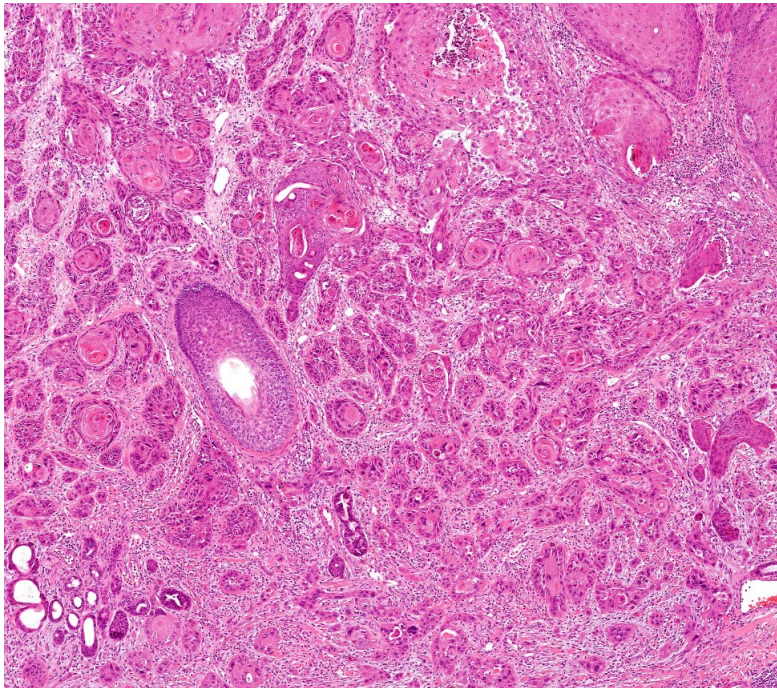
# Prognosticky významné znaky SCC

---

- **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**

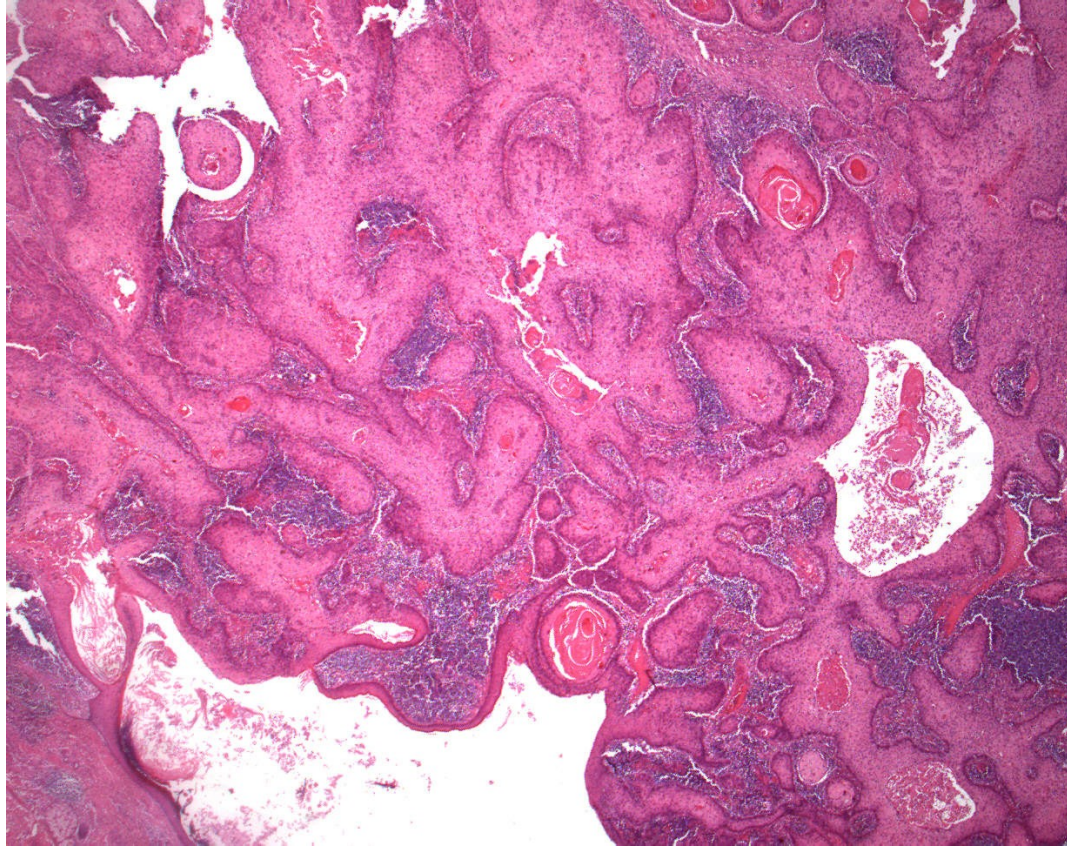
Cytologicky maligní neoplastický dlaždicový epitel

Keratinizace v závislosti na diferenciaci

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

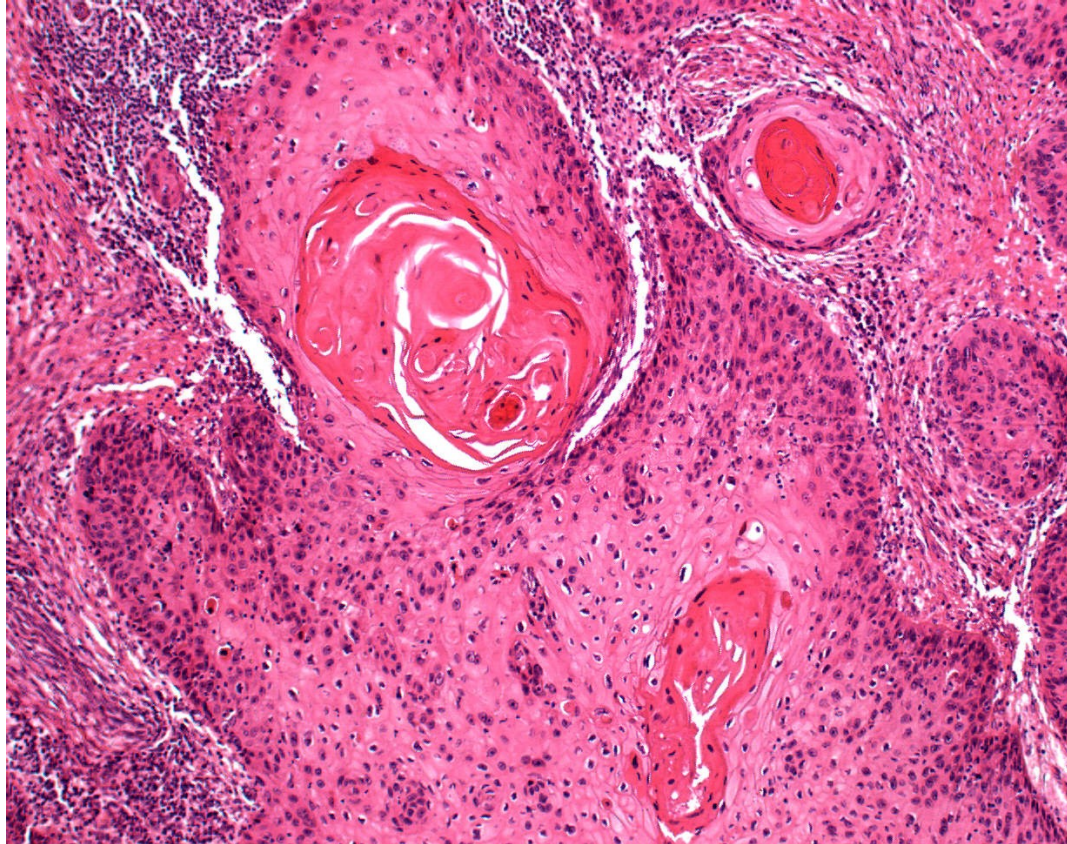
# SCC

---



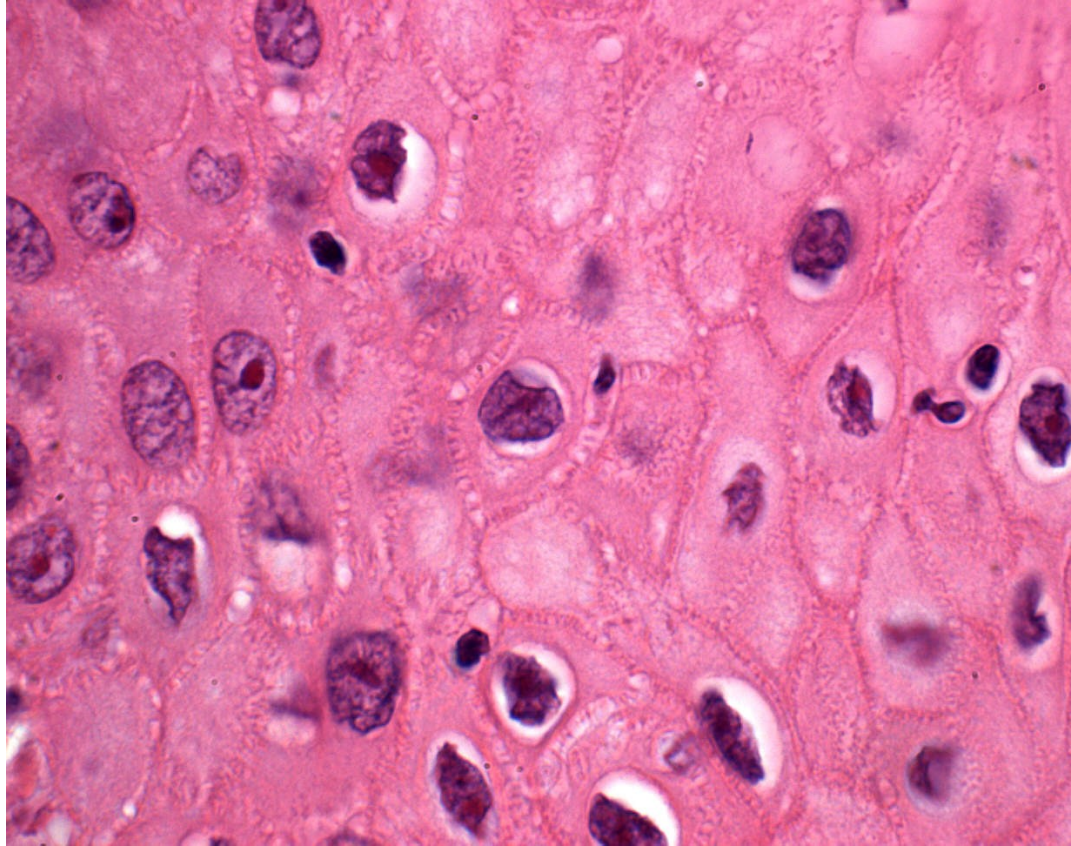
# SCC

---



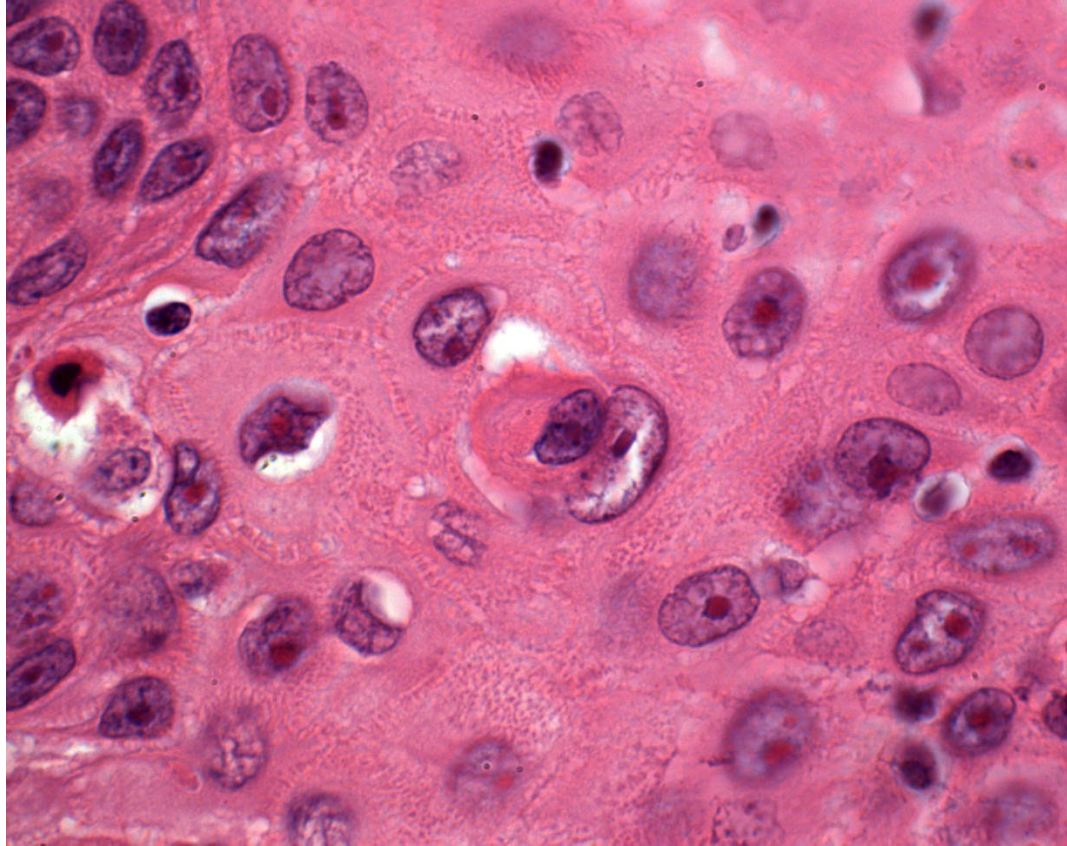
# SCC

---



# 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

---

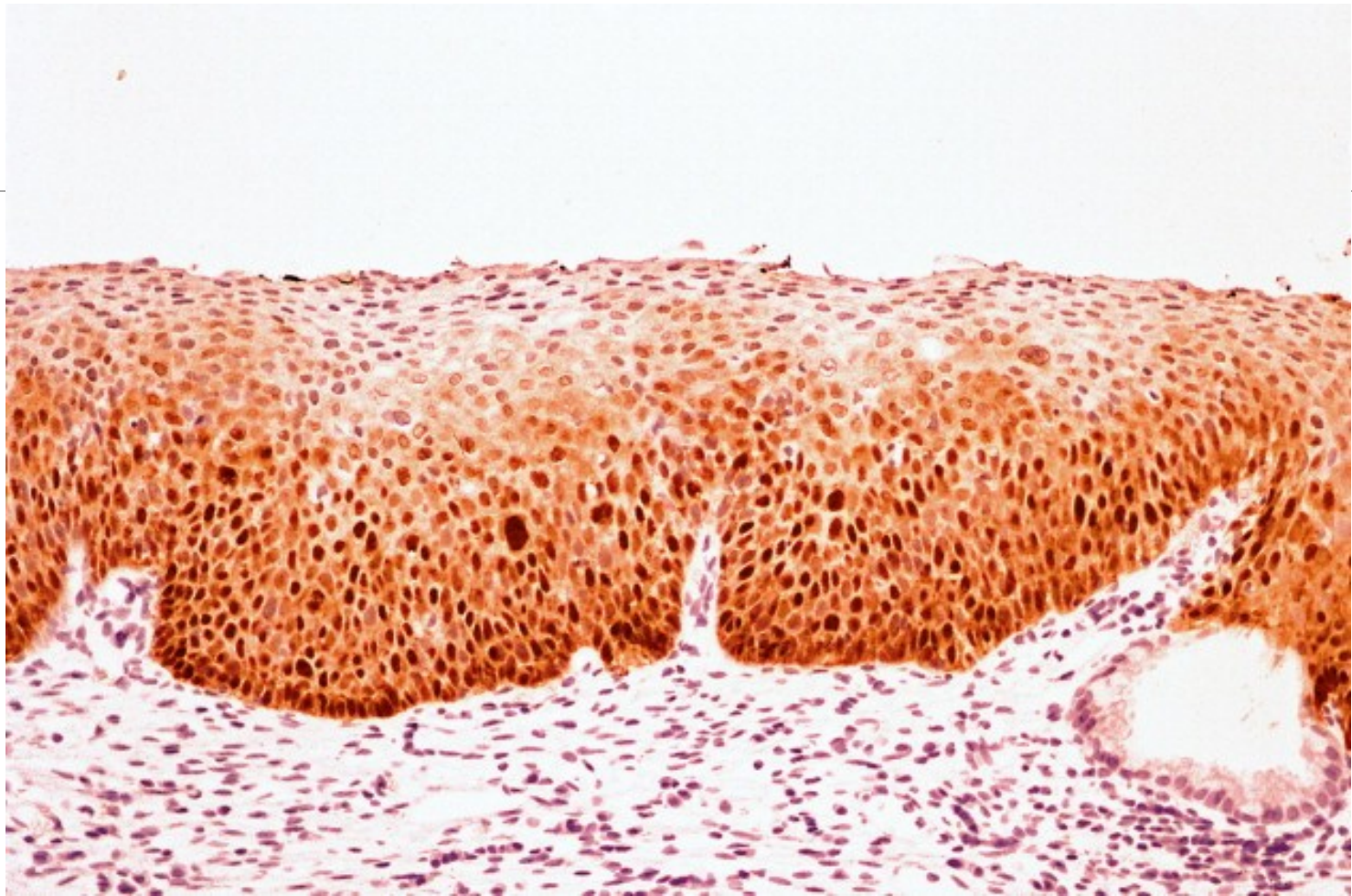
**produkt TSG, inhibitor cyclin-dependentní kinázy 4A**

Produkce normálně potlačována pRB (represe transkripce)

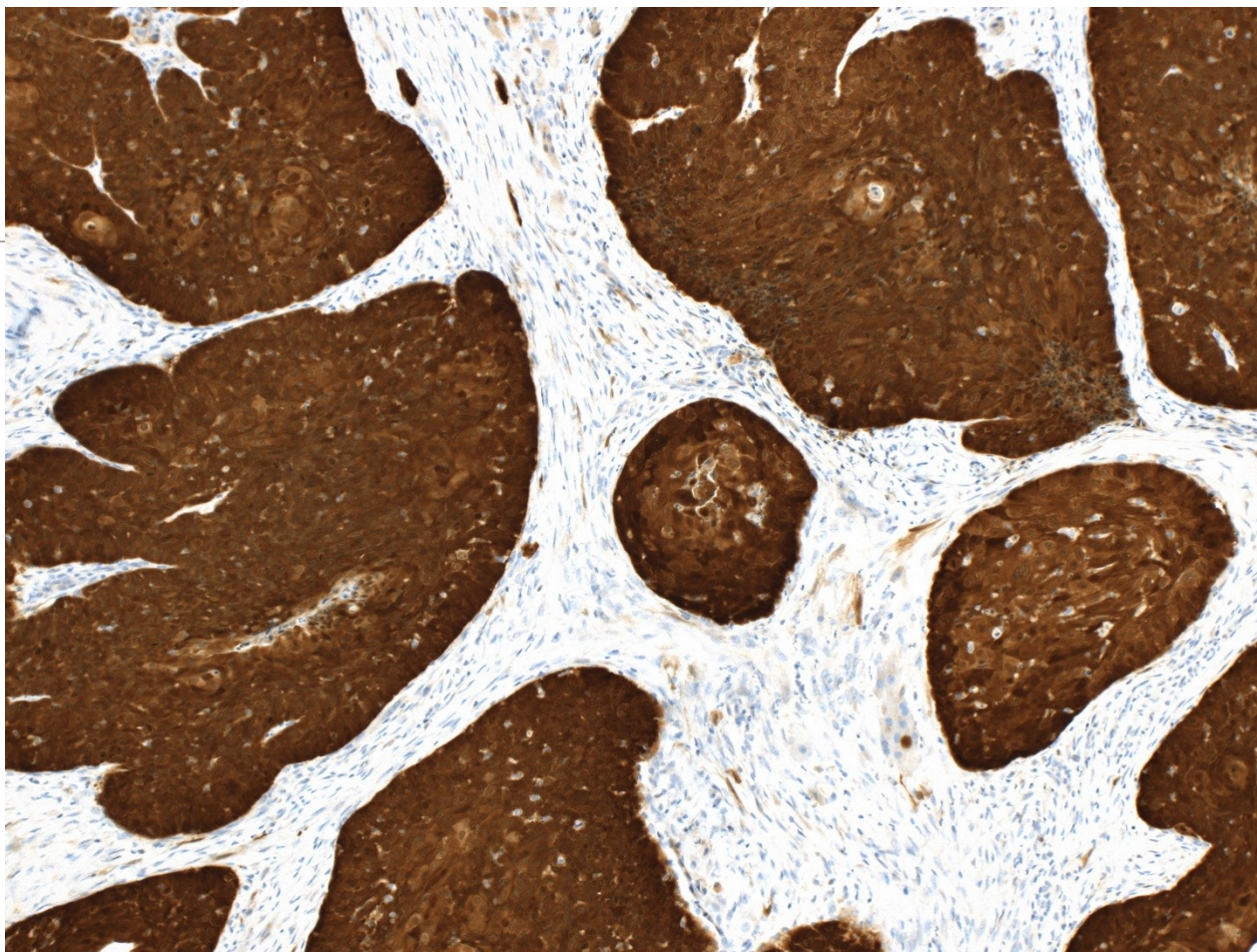
Degradace pRB u HPV+ nádorů → ↑exprese p16

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

---

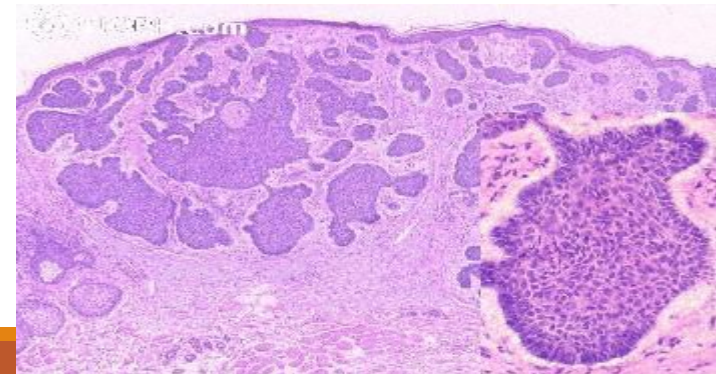
Obvykle u stařeších pacientů na kůži exponované UV

Výskyt i na horním rtu

U mladších pacientů mnohočetné névoidní BCC u syndromu névoidních BCC

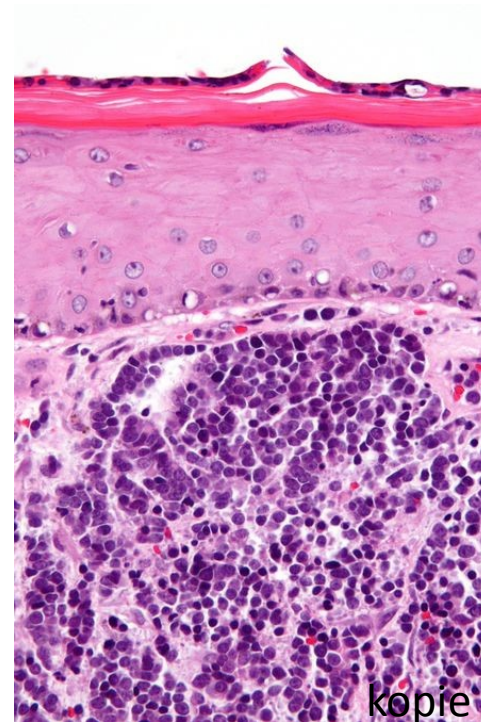
Pomalou rostoucí noduly, ulcerované

Lokálně destruktivní a invazivní růst, nemetastazují



## Karcinom z Merkelových buněk karcinom

- U starších lidí, na obličeji, může být také na dolním rtu – hranice červeně
- Infiltrující hnízda a anastomozující pruhy bazofilních buněk
- V IHC průkaz neuroendokrinních markerů a pozitivita CK20



---

*Děkuji za pozornost...*

