Epitelové nádory orální oblasti.

- . **Nádory z povrchového epitelu – DLAŽDICOVÉHO**

- Benigní tumory
- Prekurzorové léze
- Dlaždicobuněčný karcinom (SCC)

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) + 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 <10mm
- Prstovité výběžky proliferujícího vrstevnatého dlaždicového epitelu, hyperkeratóza; stroma fibrovaskulární
- Bez dysplazie, není premaligní lézí

©WebPathology

Benigní léze asociované s HPV

- **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 světe (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; synrgické 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 progrese:

  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**

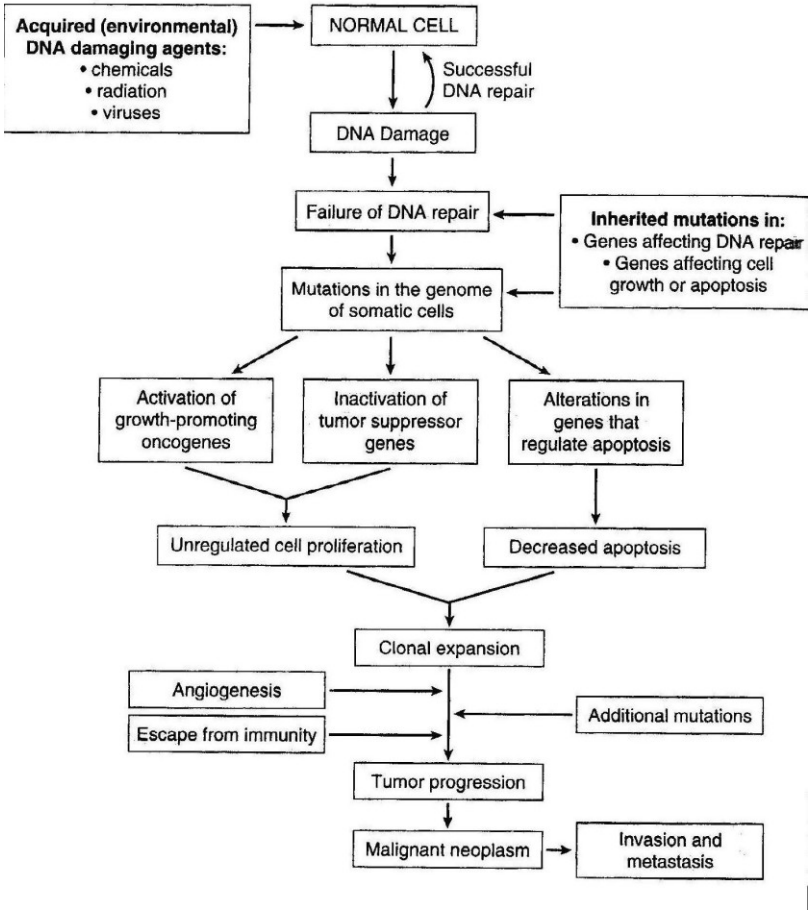
-Přítomny v normálních buňkách

-Jejich genové produkty jsou regulačními proteiny buněčné proliferace

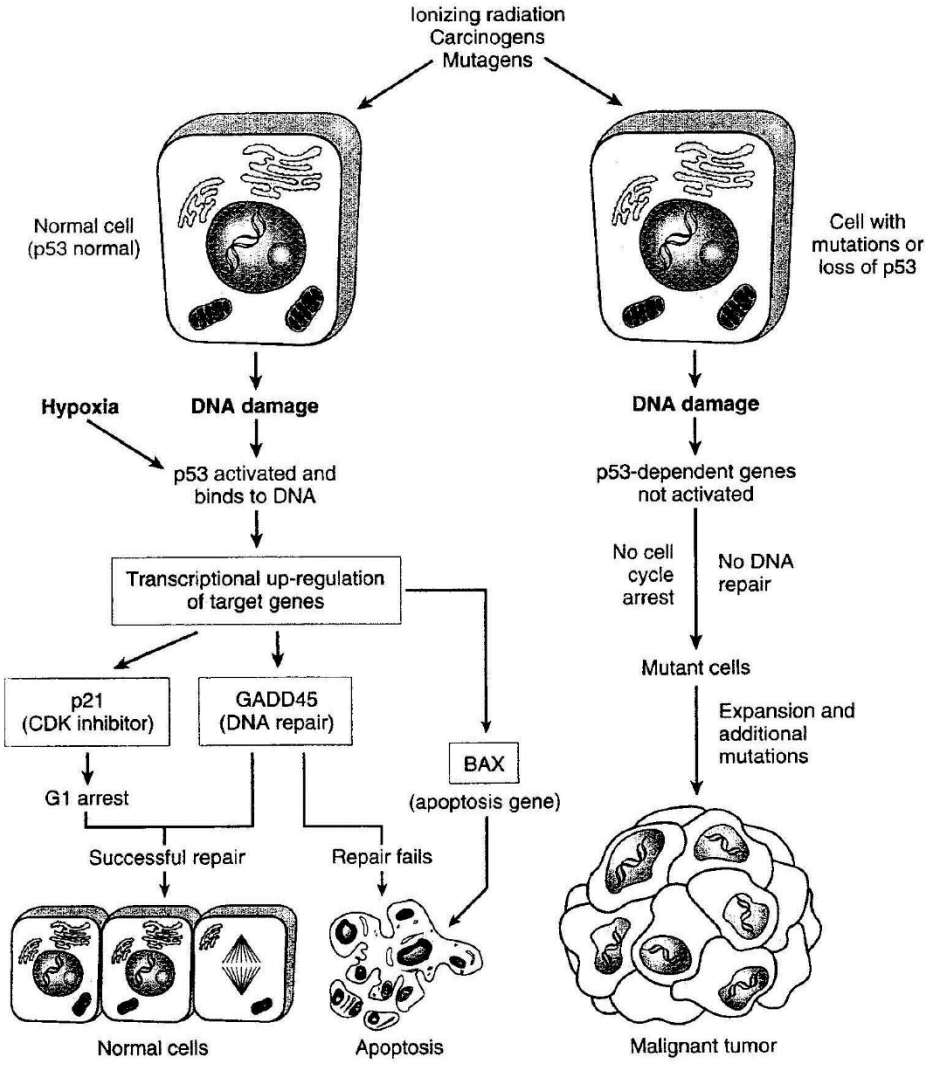
-Mutace/delece→defektní či chybějící genový produkt-protein→nekontrolovaný buněčný růst

-Mutace p53 časté v orálních karcinomech

Molekulární podklad malignit



Role nádorového supresoru p53



Klinické znaky orálních dlaždicobuněčných karcinomů (SCC)

- **Časné 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

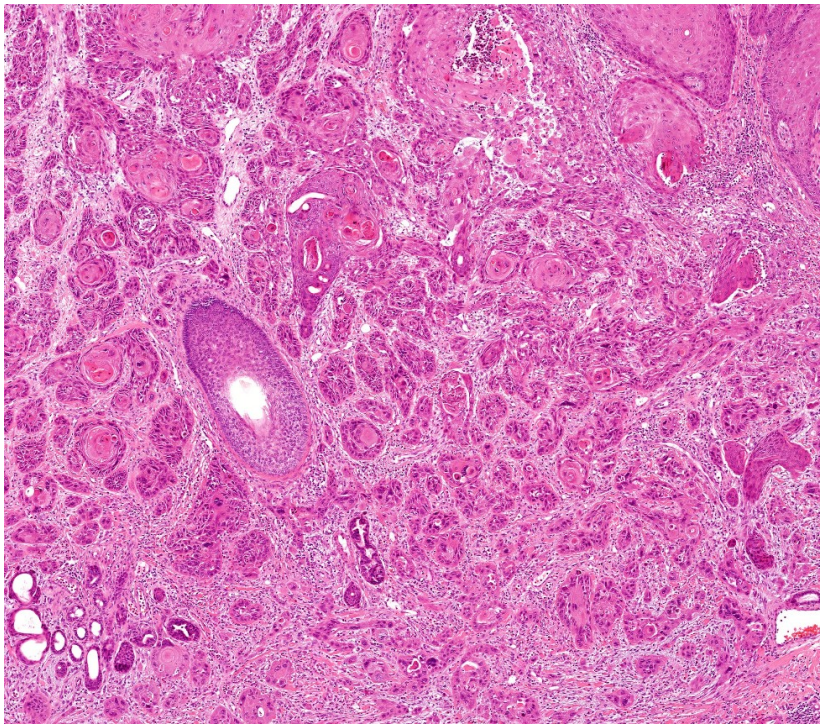
-Pohyblivé či fixované k okolní tkáni

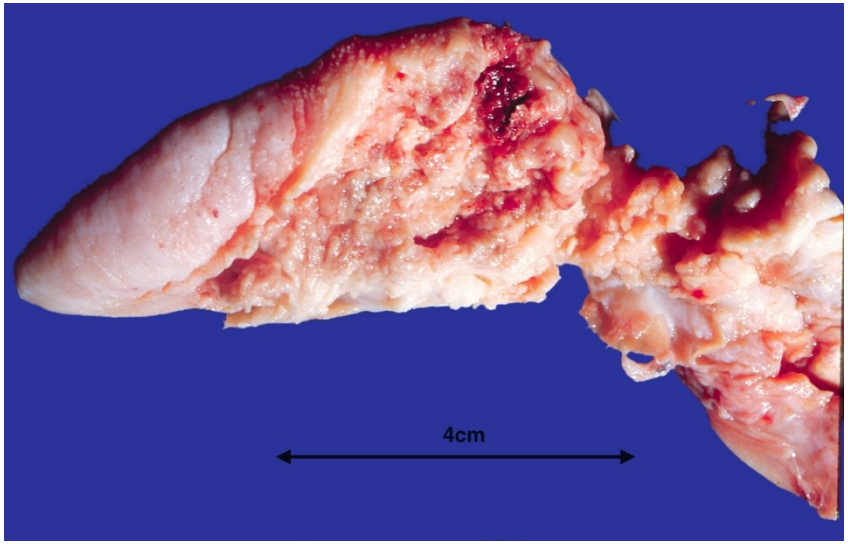
Prognosticky významné znaky SCC

- 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

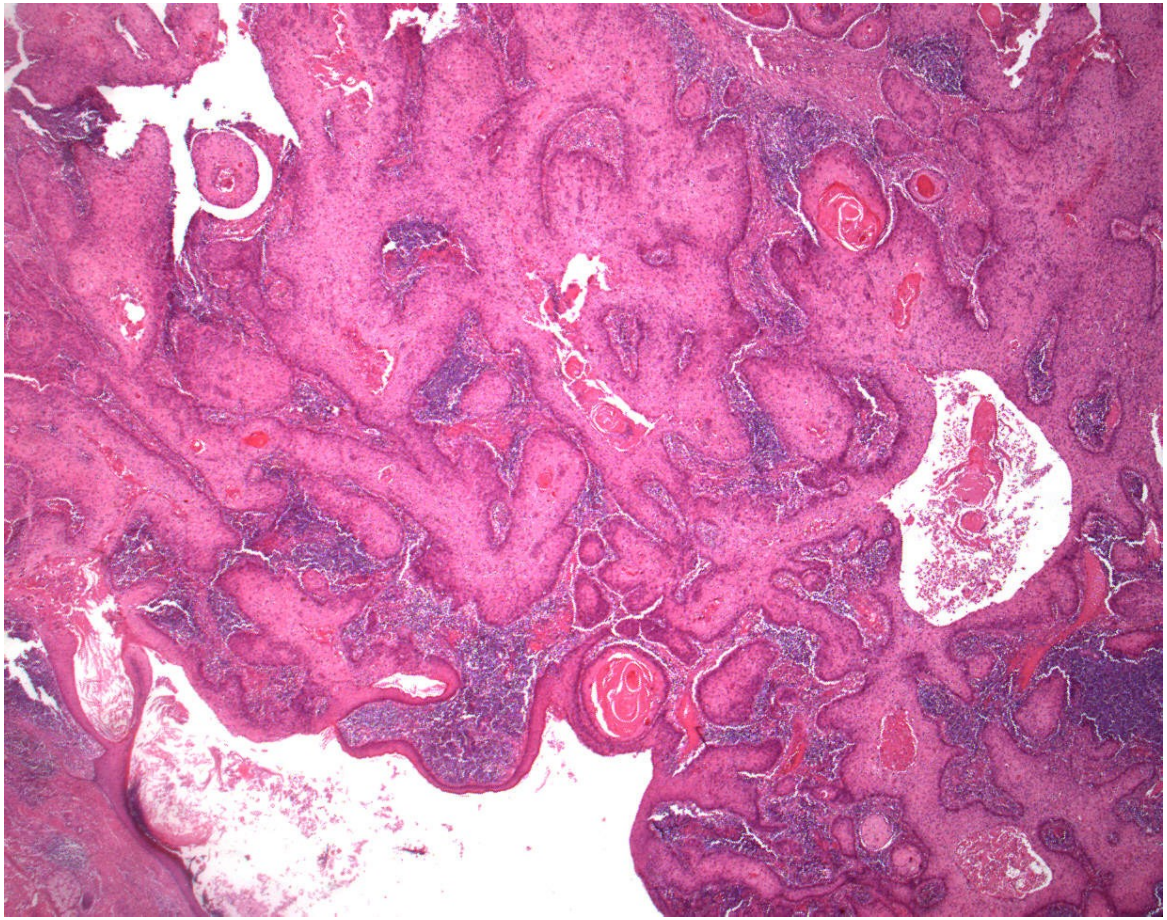
- **Dobře diferencovaný /grade I**
- **Středně diferencovaný /grade II**
- **Nízce diferencovaný /grade III**

- Cytologicky maligní neoplastický dlaždicový epitel

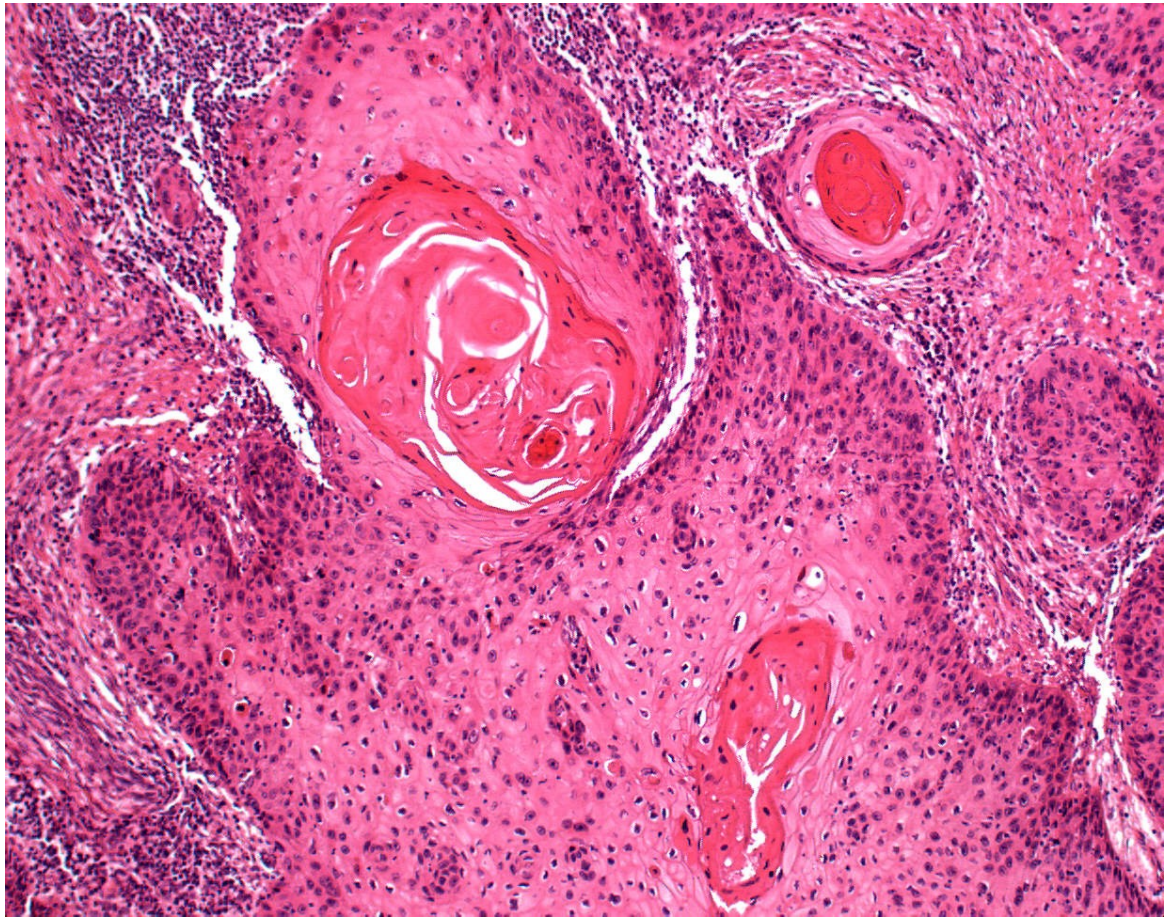
- Keratinizace v závislosti na diferenciaci

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

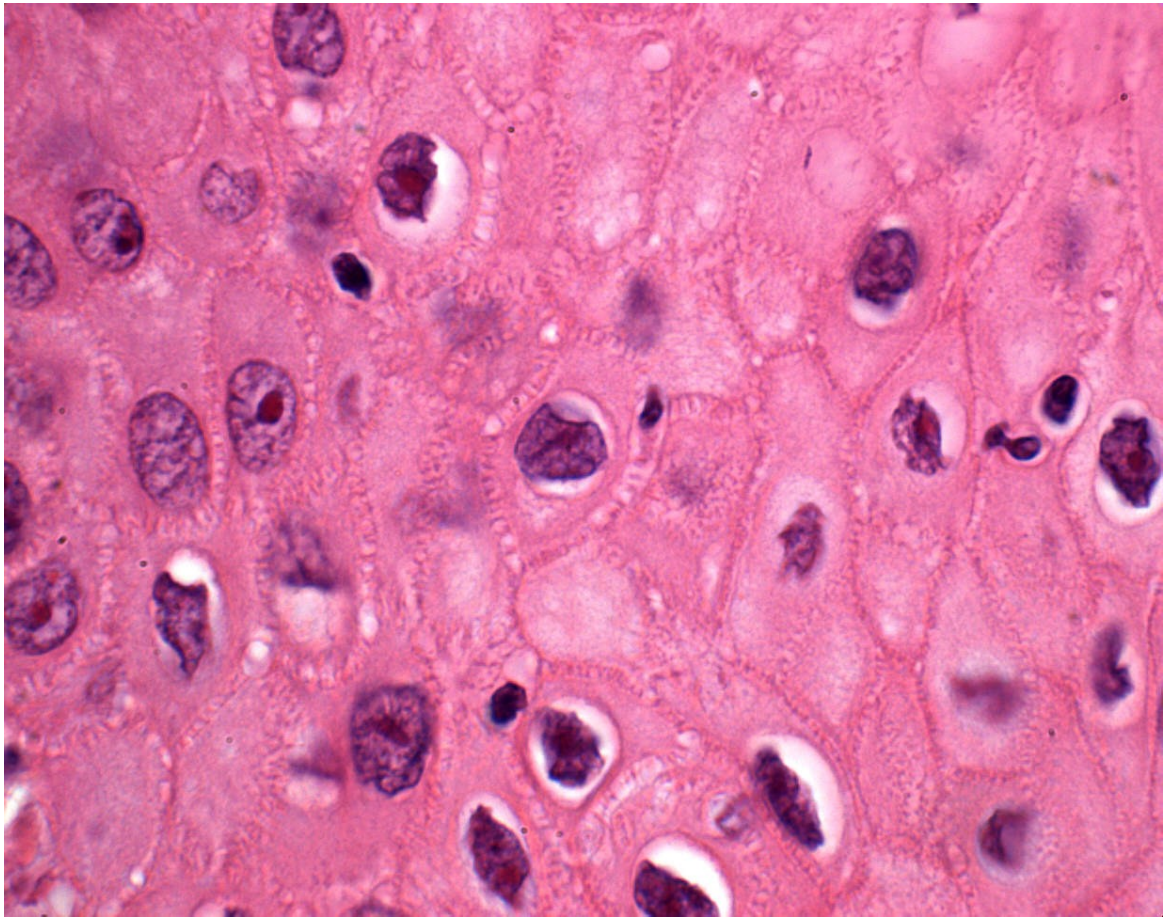
SCC



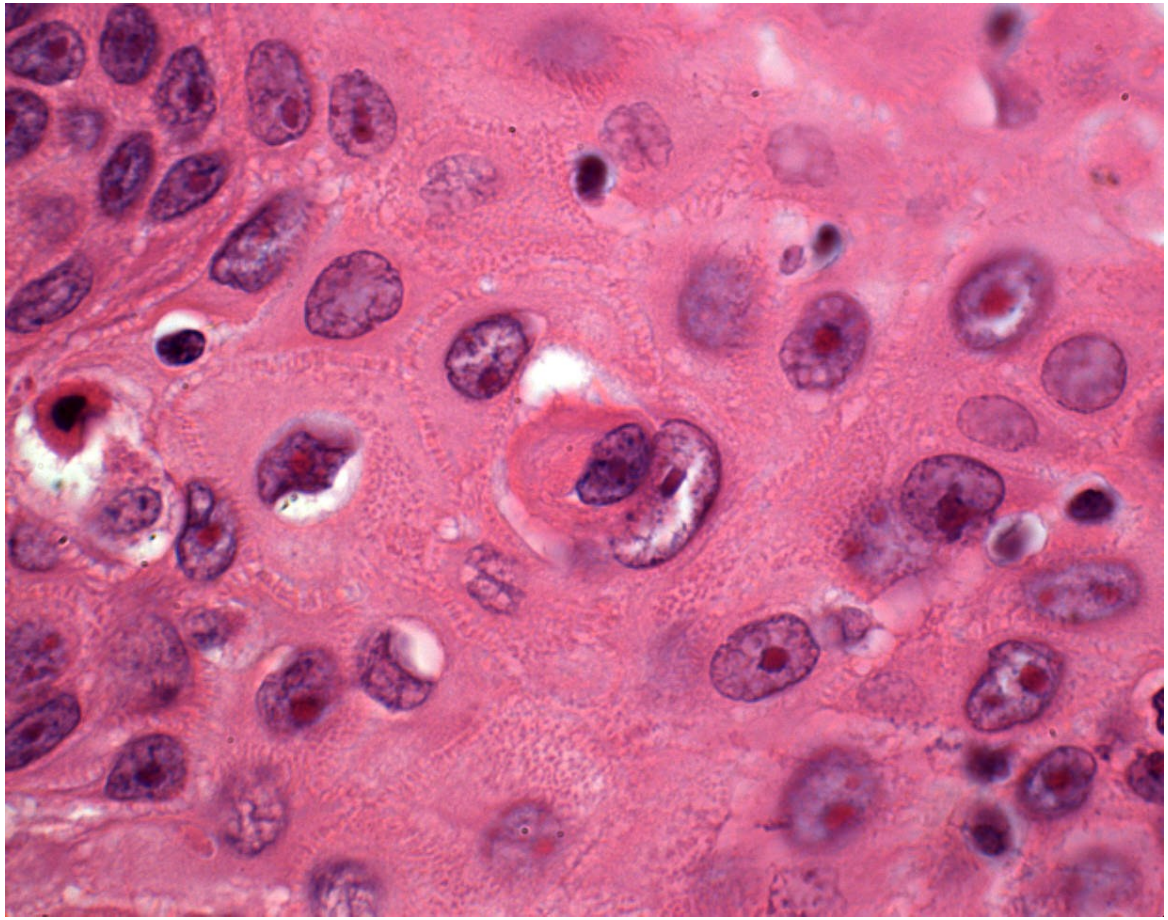
SCC



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**
- Hlavní rizikový faktor je oralní sexualní kontakt

- Pacienti obvykle v dobrém klinickém stavu, časně diagnostikováni
- **Klinicky:** Cystická nebo solidní masa na krku/ zvětšená lymfatická uzlina,
  méně často unilaterálně zvětšená tonsila

- Lokalizace : V oropharyngu (tonsily, base jazyka) a zadní stěna faryngu

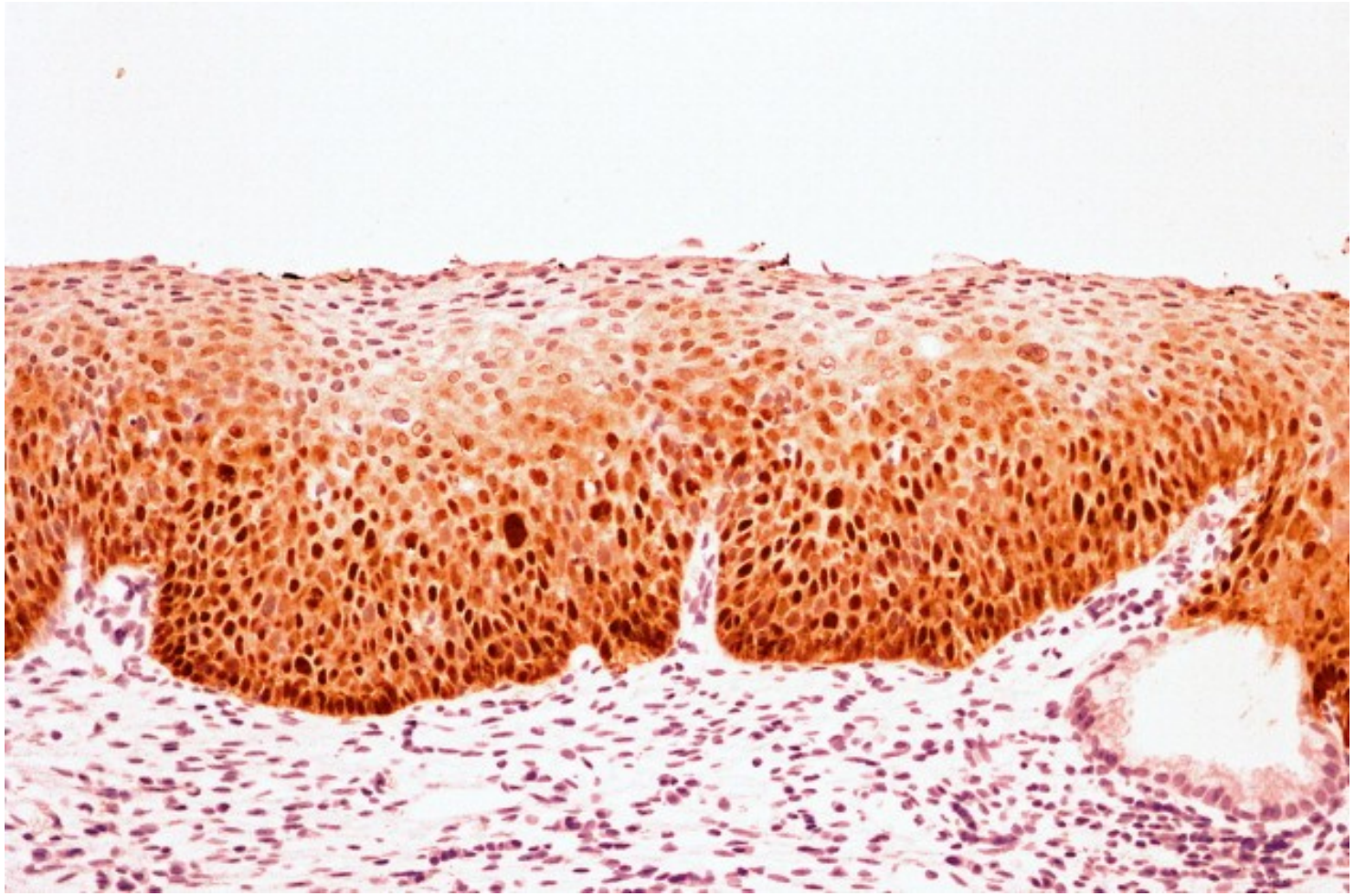
- Pacienti s HPV+ karcinomy mají poloviční riziko úmrtí v souvislosti s tímto nádorovým onemocněním ve srovnání s HPV- karcinomy

- Lepší prognóza, lepší odpověď na chemoterapii a radioterapii

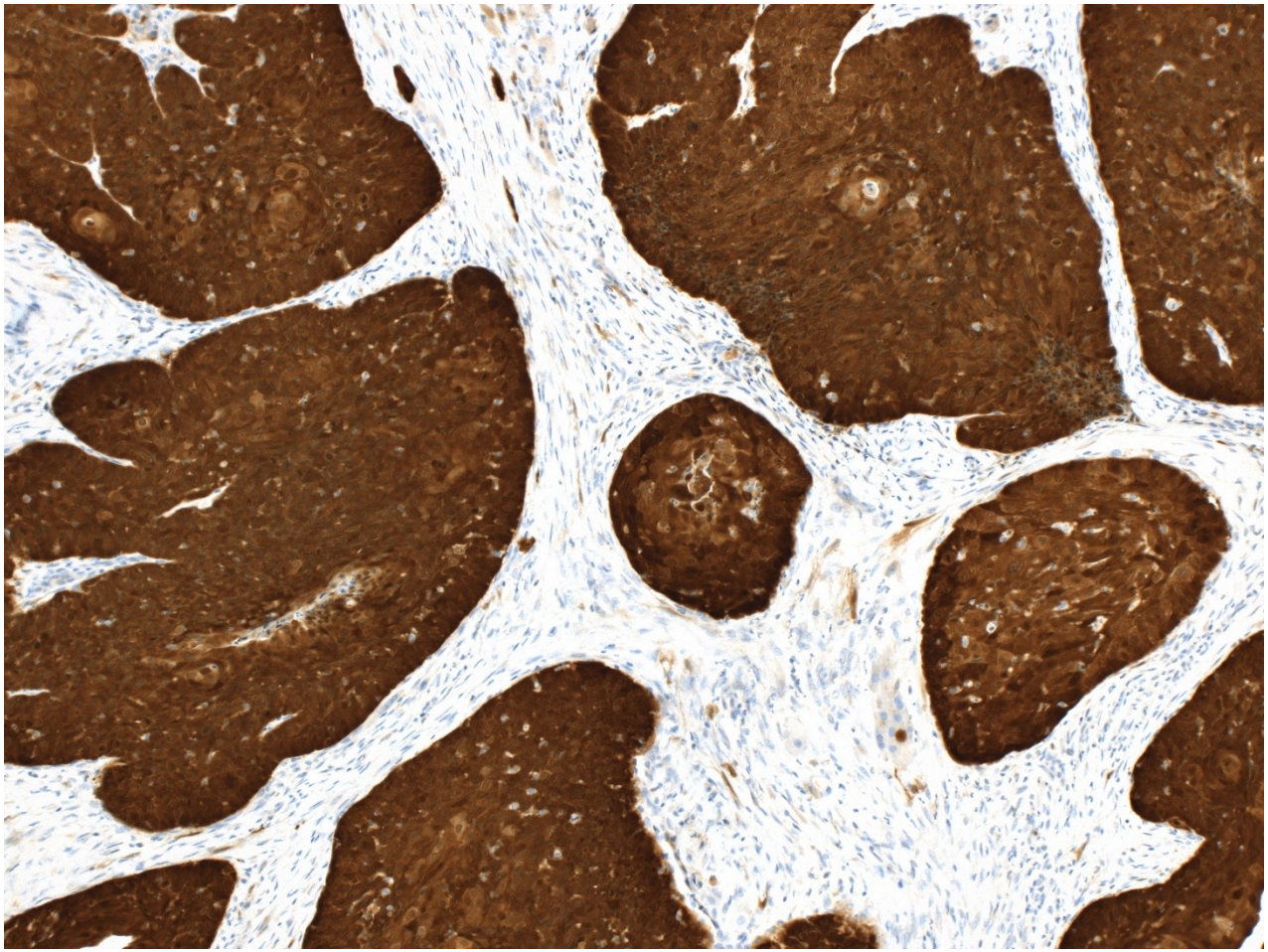
- HPV+ karcinomy mají nejčastěji bazaloidní morfologii, jsou nekeratinizující
- Neurčuje se grade tumoru

- HPV+ SCC
  Mladší pacienti
- RF: sexuální chování
- lok: Orofarynx
- Hist: Nerohovějící SCC

- HPV- SCC
- Starší pacienti
- RF:kouření + alkohol
- lok: dutina ústní
- Hist: Rohovějící SCC



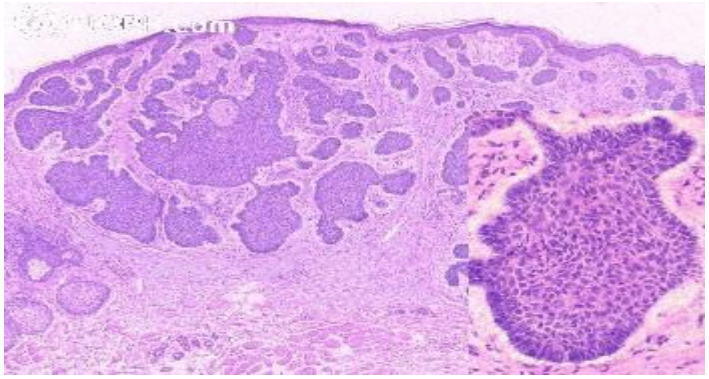
High grade dysplazie, HPV+, exprese p16 ve 2/3 tloušťky epitelu.



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

Basocelulární karcinom/basaliom/BCC

- Obvykle u straších pacientů na kůži exponované UV
- Výskyt i na horním rtu
- U mladších pacientů mnohočetné névoidní BCC u syndromu névoidních BCC
- Pomalu rostoucí noduly, ulcerované
- Lokálně destruktivní a invazivní růst, nemetastazují



Děkuji za pozornost…