

Prekancerózne hereditárne a nehereditárne biele plochy ústnych slizníc

Precancerous hereditary and non-hereditary white patches of oral mucosa

Tkáčová, Z., Jenča, A., Petrášová, A., Jenča, A., Kucková, V., Šmocer, P.

MDDr. Zuzana Tkáčová, Dr. h. c. prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc., MPH, MUDr. Adriána Petrášová, PhD., MUDr. Andrej Jenča, PhD., MDDr. Viktória Kucková, MDDr. Peter Šmocer
Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UPJŠ a UNLP v Košiciach.
Vedúci pracoviska: Dr. h. c. prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc., MPH

Abstrakt

Rakovina ústnej dutiny je šiestym najčastejšie sa vyskytujúcim typom rakoviny v celosvetovom meradle. Včasná detekcia zhubných lézií je vysokou prioritou na zníženie počtu úmrtí v dôsledku rakoviny ústnej dutiny. Výskyt bielych plôch v ústnej dutine je nezriedka neprehliadnuteľným symptómom predpovedajúcim vznik alebo už indikujúcim karcinóm. Tento príspevok je preto venovaný charakterizácii vybraných prekancerózných hereditárnych a nehereditárnych bielych plôch na slizniciach ústnej dutiny.

Kľúčové slová: sliznica ústnej dutiny, orálny karcinóm, prekancerózne biele plochy slizníc, hereditárne biele lézie, nehereditárne biele lézie.

Abstract

Oral cancer is the sixth most common type of cancer worldwide. Early detection of malignant lesions is a high priority for reducing the number of deaths due to oral cavity cancer. The occurrence of white patches in the oral cavity is often a symptom of suspected or already indicated carcinoma. This paper describes characteristics of selected precancerous hereditary and non-hereditary white patches of the oral cavity.

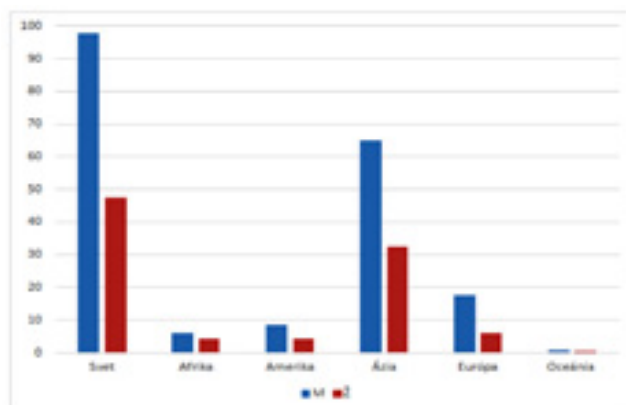
Key words: oral mucosa, oral carcinoma, precancerous white mucosal patches, hereditary white lesions, non-hereditary white lesions.

Úvod

Rakovina ústnej dutiny (RÚD) je hlavným zdravotným problémom vo svete, s vysokou úmrtnosťou nielen v rozvojových krajinách [8]. To, že ide o globálny problém, znázorňuje graf 1, ktorý prezentuje úmrtnosť spôsobenú RÚD v jednotlivých častiach sveta. Graf 2 zase opisuje vekovo priamo štandardizovaný výskyt RÚD označovaný aj ako ASR odhad výskytu RÚD. (Ide o vážený priemer výskytov RÚD vo vekových kategóriách, kde hodnoty výskytov v jednotlivých vekových kategóriách sú úmerné počtu osôb v štandardnej populácii. Vyjadruje teda, aký by bol počet výskytov na 100 000 osôb, ak by skúmaná populácia mala rovnakú vekovú štruktúru ako populácia štandardu.) [9].

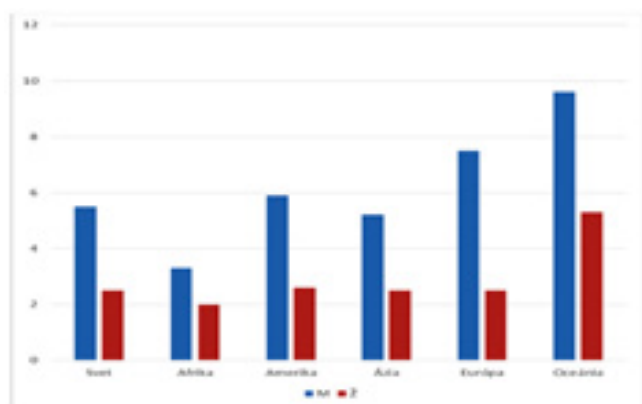
Graf 1. Počet úmrtí spôsobených rakovinou ústnej dutiny v tisícoch, 2012 [2]

Graph 1. Number of deaths due to oral cavity cancer in thousands, 2012 [2]



Graf 2. Vekovo štandardizovaná miera (ASR) výskytu rakoviny ústnej dutiny, 2012 [2]

Graph 2. Estimated age-standardised rates (ASRs, World standard) of oral mucosa cancer, 2012 [2]



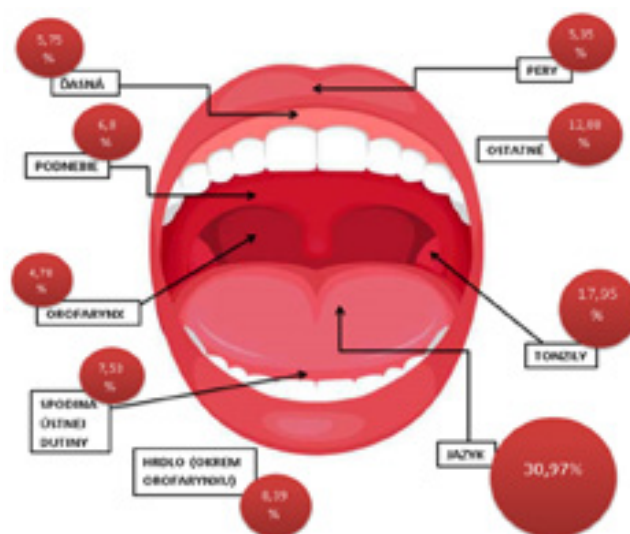
Už v roku 2004 bola známa dvojstupňová koncepcia vývoja rakoviny, čo naznačuje, že práve prekursori rakoviny, t. j. prekancerózy, sa transformujú na samotné karcinómy. Nie vždy, no čoraz častejšie vzniku rakoviny ústnej dutiny predchádza prítomnosť premalígných lézií, akými sú leukoplakia, erytroplakia, či premalígných stavov, ako napr. lichen planus a orálna submukózna fibróza. Tieto samostatné pomenovania lézií či premalígných stavov sa postupne nahrádzajú pojmom potenciálne malígne poruchy [17, 1].

Biele plochy na slizniciach ústnej dutiny

Symptóm bielej plochy na ústnych slizniciach je heterogénny. Prejavuje sa ním viacero ochorení rozmanitej príčiny a genézy. Biela lézia, ktorá sa nedá zotrieť z povrchu ústnej sliznice, je obvykle bezbolestná a pacientovi nespôsobuje žiadne ťažkosti. Občas pacienti udávajú pálenie či pocit cudzieho telesa v ústnej dutine. Zväčša sa dané lézie vyskytujú fokálne alebo multifokálne, pričom môžu byť ostro ohraničené alebo difúzne prechádzať do zdravej sliznice [8, 24]. Najčastejšie sú lokalizované na bukálnej sliznici, bočných hranách jazyka a na mäkkom či tvrdom podnebí. Zvyšná časť ústnej sliznice je postihnutá menej často. Priemerné percentuálne vyjadrenie ich výskytu za jeden rok, odhadnuté na základe empirického výskumu vykonaného vo Veľkej Británii v období 2010 – 2012 je prezentované na obrázku 1.

Ide o zoskupenie chorôb, ktorých najvýznamnejším klinickým prejavom je práve belavá oblasť prítomná na ústnej sliznici. V súčasnosti je za najčastejšiu príčinu vzniku bielych slizničných lézií považované fajčenie. Menej častou príčinou je priamy kontakt tabaku s ústnou sliznicou. Dané lézie môžeme mnohokrát diagnostikovať už na základe anamnézy a klinického vyšetrenia,

takže biopsické vyšetrenie spravidla nie je vždy nutné [15].



Obr. 1. Priemerné percentuálne zastúpenie miest výskytu rakoviny v ústnej dutine. Veľká Británia v rokoch 2010 – 2012 [6]

Fig. 1. Mean percentage of cancerous sites in the oral cavity. UK 2010 - 2012 [6]

V ostatnom čase bol zaznamenaný vzostup výskytu rakovinových a predrakovinových stavov lokalizovaných v oblasti ústnej dutiny. Preto je z klinického hľadiska veľmi dôležité charakterizovať práve tie biele plochy, ktoré sa môžu malígne zvrhnúť a progredovať do karcinómu. V rámci diferenciálnej diagnostiky je teda rozhodujúce včas a efektívne odlíšiť skutočné prekancerózne nálezy od tých, ktoré prekancerózne stav iba „napodobňujú“, t. j. biele plochy, ktoré sa malígne netransformujú [8]. Exaktná a detailná klasifikácia všetkých bielych lézií prevyšuje rámec tohto článku. Z tohto dôvodu sa v ďalšom sústreďujeme iba na najčastejšie hereditárne a nehereditárne podmienené prekancerózne biele lézie.

Hereditárne podmienené biele lézie

Medzi hereditárne podmienené biele lézie radíme osem chorôb, ktoré okrem ústnej dutiny postihujú zväčša aj iné oblasti tela. Spoločným znakom viacerých z nich je práve ich benígna povaha, na rozdiel od dyskeratosis congenita, ktorej malígna transformácia je relatívne častá.

Dyskeratosis congenita (DC) je zriedkavé dedičné ochorenie vyvolané mutáciami v telomerázovom komplexe [20, 14]. Ochorenie je charakterizované vznikom mukokutánných abnormalít a poruchami kostnej drene [10]. Odhadovaný výskyt dyskeratosis congenita je 1 pacient na 1 milión ľudí [7, 12]. DC sa vyskytuje prevažne u mužov a klinicky

sa manifestuje okolo 5. až 12. roku života. Orálna leukoplakia sa vyskytuje v rámci klasickej triády príznakov spolu so sieťovanou pigmentáciou kože a nechťovou dystrofiou [7, 12]. V ústnej dutine sa môže biela škvrna objaviť na bukálnej sliznici, jazyku alebo aj na podnebí.

U pacientov sa môže objaviť zápal ďasien, krvácanie, recesy a straty kosti pripomínajúce juvenilnú parodontitídu [29, 30, 27]. V rámci DC sú opisované aj iné vážne následky tohto ochorenia, napr. zápal očného viečka, alopecia, zaostály vývoj, malý vzrast, cerebrálna hypoplázia, mikrocefália, stenóza pažeráka a močovej trubice, pľúcna fibróza, ochorenia pečene, vznik epitelových nádorov, myelodysplastický syndróm a leukémia [29, 10]. Približne 30 % lézií leukoplakie, v rámci dyskeratosis congenita, sa môže zvrhnúť na rakovinu ústnej dutiny v priebehu 10 – 30 rokov [16]. Avšak Alter, B., P. tvrdí, že sa riziko vzniku rakoviny u pacientov s DC pohybuje až okolo 40 % vo veku do 50 rokov a dokonca viac ako 60 % do veku 68 rokov [3].

Liečba daného ochorenia je symptomatická. Lézie treba pravidelne pozorovať a následne vykonať biopsiu z dôvodu ich možnej malígnej transformácie [14, 16, 21].

Získané biele lézie

Viaceré biele lézie, na ktorých vzniku sa nepodieľa genetická mutácia, ale iné vonkajšie faktory, radíme do skupiny s názvom získané. Podobne ako pri hereditárne podmienených bielych léziách, aj tieto sú zväčša benígne. Často sú pre pacienta asymptomatické alebo mu spôsobujú mierny diskomfort. Z danej skupiny ochorení sú v rámci včasnej diagnostiky klinicky významné práve tie lézie, ktorých prechod do malignity je možný. V ďalšom sa budeme venovať najčastejšie sa vyskytujúcim získaným prekanceróznym léziám, ktorými sú leukoplakia a lichen ruber planus.

Lichen ruber planus je časté chronické, mukokutánne, zápalové ochorenie ústnych slizníc [13]. V priemere postihuje 0,5 až 1,9 % populácie, viac ženy ako mužov (3:1), najmä v strednom veku [5, 25]. Príčina lichen planus nie je známa. Niektoré formy sa vyskytujú ako alergická reakcia na lieky alebo dentálne výplňové materiály (amalgám). V odbornej literatúre sú opisované aj prípady výskytu lichen planus pri chronickej hepatitíde C, ako príznak chronickej reakcie štetu proti hostiteľovi na koži. Etiologickým faktorom však môže byť aj stres [13, 5].

Orálny lichen planus (OLP) zvyčajne ovplyvňuje skoro celú ústnu dutinu, konkrétne bukálnu sliznicu, jazyk, ďasná, podnebie, pery, no lichenoidné

zmeny môžu taktiež postihovať aj iné tkanivá, akými sú koža, sliznica genitálií a nechty [13, 25, 6]. Atrofickú, ulceratívnu a bulóznú formu OLP často nazývame „erozívny typ“, keďže je sprevádzaný ťažkosťami ako pálenie, bolesť (najmä pri jedle) a zmeny chuti. Naopak, retikulárne, papulózne, plak typy pacienti často nevnímajú, teda sú pre nich asymptomatické. Retikulárna forma je najbežnejšie sa vyskytujúca forma, pričom bukálna sliznica a jazyk sú najčastejšie postihnutými lokalitami. No pokiaľ ide o závažnosť ochorenia, zistilo sa, že ulceratívne lézie a lézie na spodine úst majú výrazne vyšší stupeň dysplázie [25, 6]. V rámci diferenciálnej diagnostiky treba odlišiť orálne lichenoidné lézie (OLL), ktoré sú jednostranné a vyskytujú sa najčastejšie ako chronická reakcia štetu proti hostiteľovi, reakcia na lieky alebo v mieste vyvolávajúceho agensu, napr. v okolí zubných náhrad či výplní. Na druhej strane, je známy orálny lichen planus (OLP), pre ktorý je typický bilaterálny, symetrický výskyt na bukálnej sliznici v podobe Wickhamových strií a jeho diagnostiku je vhodné histologicky verifikovať [13, 25]. Toto ochorenie bolo definované Svetovou zdravotníckou organizáciou ako „potenciálny prekancerózný stav predstavujúci všeobecný stav, spojený so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny ústnej dutiny“ [7].

Známe hypotézy tvrdia, že zápalové mediátory, akými sú cytokíny a chemokíny uvoľňované z T-lymfocytov, indukujú zmeny proteínov v epitelálnych bunkách, čo vedie k progresii OLP na orálny skvamocelulárny karcinóm (OSCC). CD8 + T-lymfocyty sú cytotoxické bunky, ktoré spúšťajú apoptózu bazálnych keratinocytov. Tieto zmenené proteíny môžu pôsobiť ako kľúčové rizikové faktory vývoja OSCC [18, 22].

Prepojenie zápalu s rakovinou sa prvýkrát identifikovalo v 19. storočí, na základe pozorovaní častého vzniku nádoru v miestach chronického zápalu a prítomnosti zápalových buniek v nádorových tkanivách. Práve tento fakt sa stal dôležitým z hľadiska poznania zákonitostí vzniku rakoviny z OLP. S rozvojom genetiky a pri bližšej identifikácii molekulárnych ciest a biomarkerov sa využíva detailnejšia verifikácia a objasnenie prechodu OLP do OSCC [18]. Malígne vlastnosti OLP lézií sú trochu kontroverzné, avšak viaceré štúdie preukázali zvýšené riziko vzniku skvamocelulárneho karcinómu u pacientov s OLP léziami v porovnaní so všeobecnou populáciou [6, 18]. Malígna transformácia je v priemere pozorovaná u 1 – 3 % všetkých pacientov s orálnym lichen planus. Priemerný čas prechodu OLP do nádoru je udávaný 5 – 7,5 roka. Približne 1 – 6 % prípadov

SCC sa vyskytuje u pacientov mladších ako 40 rokov, pričom výskyt u detí a dospelých je extrémne vzácny. Percentuálny podiel malígnej transformácie erozívneho typu OLP je 35 %, plak typu 24 % a retikulárneho typu 11 %. Najčastejší výskyt malígnej transformácie OLP je na bukálnej sliznici (49 %), následne na jazyku (39 %), spodnej pere (10 %) a spodine ústnej dutiny (2 %). V rámci liečby je v súčasnosti OLP všeobecne akceptovaný ako potenciálne malígna porucha, skôr ako prekancerózný stav [13].

Leukoplakia je definovaná Svetovou zdravotníckou organizáciou ako „biely plak diskutabilného rizika, ktorý nepripúšťa iné známe ochorenia alebo poruchy, ktoré neprinášajú žiadne riziko“. Je to najčastejšia potenciálne malígna porucha ovplyvňujúca sliznicu ústnej dutiny, tzn., že jej sklon k zhubnej transformácii je vyšší v porovnaní s inými perorálnymi léziami [1, 28]. Medzi najčastejšie etiologické faktory patria fajčenie, alkohol, chronické nahryzávanie líca, nevyhovujúce protézy či infekcie vyvolané napr. *Candida albicans* alebo Papilomavírusom (HPV) [18, 19]. Leukoplakia je pozorovaná hlavne u mužov, v pomere 2:1 voči ženám [1].

Leukoplakia sa bežne vyskytuje na perách, bukálnej sliznici, jazyku a gingíve. Forma tabakového výrobku však značne ovplyvňuje výskyt budúcej leukoplakie, napríklad u fajčiarov, fajčiacich tzv. „beedi cigarety“ (ide o ručne vyrábané cigarety alebo skôr mini cigary obľúbené hlavne v Indii) pozorujeme leukoplakiu najmä na ventrálnejších častiach bukálnej sliznice, pričom dorzálny úsek bukálnej sliznice je postihnutý bielou plochou najmä u pacientov žuvajúcich tabak [1, 2].

Medzi uznávané klinické varianty leukoplakie patrí homogénna leukoplakia s nízkym rizikom malignácie a nehomogénna leukoplakia so 4- až 7-násobne vyšším rizikom malignácie, pričom proliferatívna verukózna leukoplakia (PVL) predstavuje agresívny variant leukoplakie s vysokým rizikom malígnej transformácie. Medzi klinické podskupiny patrí škvrnitá leukoplakia, erytroleukoplakia, nodulárna leukoplakia, verukózna a proliferatívna verukózna leukoplakia [1, 2].

Pre leukoplakiu sú typické rôzne variácie jej vzhľadu. Spočiatku sa lézia objaví ako tenká, mierne zvýšená, šedá alebo sivobiela, mäkkej konzistencie, pričom hranice lézie sú zvyčajne ostro vymedzené. Niektorí autori označujú toto rané štádium leukoplakie termínom preleukoplakia. Neskôr sa lézie stávajú silnejšími, bočne sa rozširujú a ich farba sa zvyrazňuje. Na základe klinického vzhľadu sú známe 4 fázy leukoplakie, pričom práve posledná fáza opisuje vzhľad

potenciálne malígnych lézií, akými sú erythroleukoplakia, škvrnitá leukoplakia a nehomogénna leukoplakia [1].

Vzniká tu otázka, aké vlastnosti leukoplakie nám môžu napomôcť včas rozpoznať pacientov s najvyšším rizikom. Zdá sa, že niektoré morfológické charakteristiky zvyšujú riziko malígnej transformácie. Je to erytematózna zložka, erozívna zložka, verukoidný hyperplastický vzor či mikroskopická dysplázia. V takýchto prípadoch sa odporúča agresívnejší terapeutický prístup. Bolesť by mala taktiež zvýšiť stupeň podozrenia, keďže až 50 % pacientov s leukoplakiou, ktorá neskôr malignizovala, udávalo v anamnéze bolestivosť danej lézie [26].

Terapia leukoplakie je v súčasnosti nejednotná. Niektorí autori sa prikláňajú k názoru „watch and wait“ (sledovať a čakať), zatiaľ čo iní uprednostňujú excíziu. Jedným z argumentov proti odstráneniu je vysoká miera recidívy leukoplakií [23].

Záver

Ako sme demonštrovali v predchádzajúcich častiach tohto príspevku, orálny karcinóm je globálnym problémom lokalizovaným vo všetkých častiach sveta a je šiestym najčastejším typom rakoviny vo svete. Preto je včasná detekcia prekanceróznych a potencionálne malígnych lézií u pacientov s bielymi léziami veľmi potrebná. Znalosť základných charakteristík najčastejšie sa vyskytujúcich prekanceróznych typov bielych lézií je prínosná pri dispenzarizácii daných pacientov, poprípade vytvára predpoklad pre skorú chirurgickú intervenciu daných lézií.

Literatúra

1. ABIDULLAH, M., KIRAN, G., GADDIKERI, K., RAGHOJI, S., RAVISHANKAR, T., S.: Leukoplakia – review of a potentially malignant disorder. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014; 8 (8), 1 – 4.
2. AKRISH, S., BEN-IZHAK, O., SABO, E., RACHMIEL, A.: Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared with conventional squamous cell carcinoma—a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 119 (3): 318 – 325.
3. ALTER, B., P.: Cancer in dyskeratosis congenital. *In Blood*. 2009; 113 (26): 6549 – 6557.
4. BESSLER, M. et al.: Dyskeratosis congenita and telomerase. *In Curr Opin Pediatr*. 2004; 16 (1): p. 23 – 28.
5. BOMBECCARI, G., P. et al.: Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 112 (3): 328 – 334.
6. CASPARIS, S.: Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral Maxillofac Surg*. 2015; 19 (2): 149 – 156.

7. CHALKOO, A., H. et al.: Zinsser-Cole-Engmann syndrome: A rare case report with literature review. In *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2014; 6 (3): 303 – 306.
8. ĐUROVIČ, E. a kol.: Biele plochy ústnych slizníc ako prekancerózne stavy. 1. vyd. Košice: UPJŠ, 1989; 118 p., ISBN 80-7097-024-3.
9. FERLAY, J. et al.: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 2015; 136 (5): 359 – 386.
10. FRIBLEY, A., M.: Targeting Oral Cancer. Springer. 2016¹ 1. vyd. 302 s. ISBN: 978-3319276458.
11. GONZALEZ-MOLES, M., A., SCULLY, C., GIL-MONTOYA, J., A.: Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis*. 2008; 14 (3): 229 – 243.
12. IRAJI, F. et al.: Dyskeratosis Congenita Without Oral Involvement: A Rare Hereditary Disease. In *Oman Medical Journal* 2015; 30 (3): 212 – 215.
13. IRANI, S.: Squamous Cell Carcinoma arising in Oral Lichen Planus. *DJH*. 2010; 1 (2).
14. LASKARIS, G.: Pocket atlas of oral diseases. 2. vyd. Stuttgart: Thieme, 2005; 384 s. ISBN 9783131074720.
15. LAWSON, W.: White oral lesions: how to distinguish the benign from the deadly. In *Consultant*. 2012. 52: 301 – 307.
16. LEWIS, M., JORDAN, R.: 2004; Oral Medicine (A Colour Handbook). 2004; 192 p. ISBN 978-1840760323.
17. LIU, W., SHI, L., J., WU, L. et al.: Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 34773.
18. LIU, Y., MESSADI, D., V., WU, H., & HU, S.: Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Medical hypotheses*, 2010; 75(6): 492 – 494.
19. MARTORELL-CALATAYUD, A. et al.: Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100 (8): 669 – 684.
20. NEVILLE, B., W. et al.: Oral & maxillofacial pathology. 2. vyd. Philadelphia: W. B. Saunders. 2002; 768 s. ISBN 0721690033.
21. PENMATSA, C. et al.: Zinsser-Cole-Engman Syndrome: A Rare Case Report. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016; 10 (6): 7 – 9.
22. RUMGAY, H.: Mouth cancer rates are increasing, but why? [online]. *Cancer Research UK*. 2015; [cit. 2018-12-05]. Dostupný z [www <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/11/13/mouth-cancer-rates-are-increasing-but-why>](https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/11/13/mouth-cancer-rates-are-increasing-but-why)
23. SAITO, T. et al.: Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 30 (1): 49 – 53.
24. SCULLY, C.: Oral and Maxillofacial Medicine The Basis of Diagnosis and Treatment. 2. vyd. 2008; 408 p. ISBN 978-0443068188.
25. SHIRASUNA, K.: Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis, *Oral Science International*. 2014; 11 (1): 1 – 7.
26. SILVERMAN, S., JR., GORSKY, M., LOZADA, F.: Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1984; 53 (3): 563 – 568.
27. SINHA, S.: Dyskeratosis Congenita- Management and Review of Complications: A Case Report. In *Oman Med J*. 2013; 28 (4): 281 – 284.
28. VAN DER WAAL, I.: Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 2015; 20 (6): 685 – 692.
29. VIGUIÉ, C.: Dyskeratosis congenita (DKC). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2001; 5 (4): 308 – 310.
30. YAVUZYLMAZ, E. et al.: Oral-dental findings in dyskeratosis congenita. In *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2014; 21 (6): 280 – 284.

MDDr. Zuzana Tkáčová
Klinika stomatológie a
maxilofaciálnej chirurgie
LF UPJŠ a UNLP v Košiciach