

Prekancerózy v ORL oblasti

Precancerous Conditions in the ENT Area

Gál B.¹, Mrzena L.², Hort P.³

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole

³ORL oddělení, Vojenská nemocnice Brno

Souhrn

Důležitá součást prevence nádorových onemocnění je časný záchyt, diagnostika, léčba a sledování prekanceróz. Správná detekce a sledování premaligních lézí vede k včasné diagnóze maligního procesu, čímž se zlepšují vyhlídky nejen na úplné vyléčení pacienta, ale i na kvalitu jeho života. Při klinickém vyšetření mají prekancerózy charakter převážně bělavých, červených či smíšených slizničních změn (leukoplakie, erytroplakie, erytroleukoplakie). Žádný z těchto makroskopických klinických nálezů však není směrodatný a histopatologické vyšetření je nezbytné ke stanovení diagnózy a biologického potenciálu přednádorové léze. Dle histopatologické terminologie prekanceróza v užším slova smyslu je dysplazie. Riziko progresse dysplazie v karcinom závisí na stupni dysplazie. Podle lokalizace a gradingu dysplazie volíme konzervativní či chirurgické léčebné postupy.

Klíčová slova

prekanceróza – premaligní léze – ORL – dysplazie – leukoplakie – erytroplakie – karcinom *in situ*

Summary

An important part of tumor prevention is early detection, diagnosis, treatment and screening of precancerous conditions. Correct detection and screening of premalignant lesions leads to early diagnosis of a malignant process which provides a better chance to completely cure the patient and also predicts better quality of life. Precancerous conditions look like whitish, red or mixed mucose lesions (leukoplakia, erytroplakia, erytroleukoplakia) which are visible during clinical examination. Nevertheless, these mucose changes are not absolutely conclusive. Therefore, histological testing is necessary for diagnosis and determination of biological potential of precancerous lesions. Precancerous lesions as a term of histological terminology means dysplasia. The risk of progression of dysplasia into a carcinoma depends on a grade of dysplasia. The conservative or surgical treatment is chosen according to localisation and grade of dysplasia.

Key words

precancerous condition – premalignant lesion – ENT – dysplasia – leukoplakia – erytroplakia – carcinoma *in situ*

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 664/53

656 91 Brno

e-mail: b.gal@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 9. 2013

Přijato/Accepted: 17. 10. 2013

Úvod

Nádory hlavy a krku tvoří asi 5 % všech nádorů. Naprostá většina jsou epitelové nádory, zejména dlaždicobuněčné karcinomy různého stupně diferenciaci. Typickými lokalizacemi jejich výskytu jsou dutina ústní, orofarynx, hypofarynx a hrtan, přičemž ve většině zemí včetně České republiky stagnuje výskyt karcinomu hrtanu, zatímco počet nádorů orofaryngu a hypofaryngu pozvolna vzrůstá. Většina maligních tumorů v uvedených lokalizacích se rozvíjí z premaligních epiteliálních lézí.

Rizikové faktory

Nejzávažnější rizikové faktory epitelových prekanceróz a nádorů v ORL oblasti jsou kouření a konzumace alkoholu, přičemž je prokázáno jejich synergické působení a výrazný nárůst rizika při kombinaci obou faktorů. Dalším významným faktorem podílejícím se na vzniku části nádorů je virová infekce. V této souvislosti je pozornost zaměřena zejména na rizikové typy humánních papillomavirů (HPV) a jejich spojitost s karcinomy orofaryngu. U HPV pozitivních karcinomů zpravidla chybí souvislost s tabákem a alkoholem a mají příznivější prognózu [1]. Gastroezofageální reflux je považován za další silný rizikový faktor, jenž působí na sliznici orofaryngu a potažmo celých dýchacích cest a polykacích cest [2]. Mezi další rizikové faktory patří genetické, profesionální a socio-ekonomické faktory.

Přednádorové léze

Přednádorové léze jsou definovány jako změny epitelu, které představují zvýšené riziko maligní transformace směrem ke spinocelulárnímu karcinomu. Záchyt prekanceróz a časných stadií nádorového onemocnění má zásadní význam pro prognózu a přežití pacienta, umožňuje užití léčebných postupů, které jsou méně náročné pro pacienta, vedou k menším nežádoucím účinkům a jsou spojeny s vysokou nadějí na trvalé vyléčení.

Klinický obraz

Při klinickém vyšetření mají přednádorové epitelové léze charakter povrchových slizničních změn. Jejich klinická

terminologie má jen popisný význam, nemá žádnou přesně definovanou histologickou korelaci a ke stanovení diagnózy a biologického potenciálu přednádorové léze je nutné histopatologické vyšetření.

Leukoplakie

Podle definice WHO leukoplakii nazýváme každou bělavou skvrnu na sliznici, kterou nelze setřít a již nelze klasifikovat jako jiné diagnostikovatelné onemocnění. Podle makroskopického vzhledu se rozlišují dva typy leukoplakie – homogenní (plochá) a nehomogenní, u níž častěji dochází k maligní transformaci. Mezi nehomogenní leukoplakie řadíme tyto popisné varianty – erozivní, nodulární, verukózní leukoplakii a erytroleukoplakii.

Leukoplakie představují většinou solitární, dobře ohraničené léze, ale může jít i o difuzní nebo mnohočetné slizniční změny. Popsané léze jsou nejčastěji lokalizovány v dutině ústní a v hrtanu. V dutině ústní nejvíce na bukalní sliznici, v ústních koutcích, na spodině ústní a na hraně jazyka. V dutině ústní jsou nejčastěji diagnostikovány náhodně, protože jsou většinou asymptomatické. Méně často se projevují pálením nebo pocitem cizího tělesa. V hrtanu se nejběžněji tvoří na hlasivkách a projevují se dysfonií. Vyskytují se častěji u mužů, a to většinou ve věku 30–70 let.

Erytroplakie

Další klinická jednotka jsou erytroplakie, které jsou definovány jako růžové či červené nestíratelné slizniční skvrny. Zatímco homogenní leukoplakie představují menší riziko maligní transformace a často odpovídají benigní hyperplazii, erytroplakie představují vyšší riziko malignizace a vykazují vyšší frekvenci i grading dysplazií.

Pachydermie

Další popisná diagnóza je pachydermie – ohraničené ztlustění sliznice s leukoplazií nebo bez ní.

Histopatologie

Standard vyšetření je konvenční histopatologické mikroskopické vyšetření H-E bloků s vyhodnocením architekto-

nických a cytologických znaků. Existuje však více než 20 klasifikačních schémat prekursorových epiteliálních lézí. Histopatology nejčastěji používanými systémy gradingu epiteliálních lézí jsou klasifikace dle WHO, SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia) klasifikace a Ljubljanská klasifikace (SIL).

Dle WHO přednádorové epiteliální změny sliznice hrtanu představují široké spektrum změn od benigní keratózy až ke karcinomu *in situ* [3]. **Hyperplazie** je prosté zvýšení počtu buněk. Může se týkat spinózní vrstvy (akantóza) a/nebo bazálních/parabazálních buněk. Architektonicky léze vykazuje pravidelnou stratifikaci bez celulárních atypií. Riziko maligní transformace se udává 0–3 %.

Dysplazie je charakterizována změnami architektiky doprovázenými cytologickými atypii. WHO systém dělí dysplazie na tři stupně – lehkou, střední a těžkou. U lehké dysplazie jsou architektonické poruchy a cytologické atypie epitelu limitovány na dolní třetinu epitelu (bazální/parabazální vrstvu), u střední dysplazie zasahují změny do střední třetiny epitelu a u těžké dysplazie poruchy epitelu postihují i povrchové spinózní vrstvy. Riziko malignizace se zvyšuje se stupněm dysplazie, u lehké dysplazie (0–30 %), střední dysplazie (0–40 %) a u těžké dysplazie (20–57 %) [4–7]. U **karcinomu *in situ*** se změny architektiky vyskytují v plné šíři epitelu, jsou doprovázeny výraznými cytologickými atypii s přítomností mitotických figur a superficiálních mitóz. Teoretický koncept karcinomu *in situ* předpokládá, že došlo k maligní transformaci, ale dosud není přítomna invaze přes bazální membránu epitelu. Riziko maligní transformace je udáváno až 80 %.

SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia) klasifikace se v zásadě shoduje s uvedenou WHO klasifikací, jen slučuje těžkou dysplazii a karcinom *in situ* do jedné jednotky.

Ljubljanská klasifikace rozeznává čtyři stupně epiteliálních lézí. Prostá a abnormální hyperplazie představuje benigní (nerizikovou) kategorii. Atypická hyperplazie (rizikový epitel) je potenciálně maligní a karcinom *in situ* je již považován za intraepiteliální malignitu, ale neinvazivní [8]. Schematické znázornění

Tab. 1. Klasifikační systémy kategorizující intraepiteliální léze v ORL oblasti [8].

WHO klasifikace 2005	Squamous Intraepitelial Neoplasia (SIN)	Ljubljana Classification Squamous Intraepitelial Lesions (SIL)
dlaždicobuněčná hyperplazie		prostá hyperplazie
lehká dysplazie	SIN 1	bazální/parabazální buněčná hyperplazie *
středně těžká dysplazie	SIN 2	rizikový epitel – atypická hyperplazie **
těžká dysplazie	SIN 3 ***	rizikový epitel – atypická hyperplazie **
karcinom <i>in situ</i>	SIN 3 ***	karcinom <i>in situ</i>

*bazální/parabazální buněčná hyperplazie – analogie k lehké dysplazii dle WHO klasifikace, ** „rizikový epitel“ neboli atypická hyperplazie – analogie ke středně těžké a těžké dysplazii dle WHO klasifikace, ***SIN klasifikace sdružuje těžkou dysplazii a karcinom *in situ*

nejpoužívanějších klasifikací epiteliálních lézí v oblasti hlavy a krku je uvedeno v tab. 1.

Existence velkého počtu klasifikačních schémat a nejednotnost morfologických kritérií vyjadřuje poměrně nízkou spolehlivost a výraznou variabilitu histopatologického hodnocení [6]. Cílem histopatologického vyšetření z pohledu otolaryngologa by mělo být stanovení přesné hranice mezi neškodnou hyperplazií a lézí s rizikem potenciální malignizace (dysplazií), což je rozhodující pro volbu odlišného terapeutického a dispenzárního přístupu.

Diagnostika

Naprostá většina premaligních lézí vzniká na sliznici ORL v oblastech, které jsou poměrně dobře dostupné pro klinické vyšetření. Základní ORL vyšetření, jež zahrnuje vyšetření sliznice dutiny ústní, hltanu a hrtanu, je proto zpravidla plně dostačující jako screeningové vyšetření. Při vyšetření dutiny ústní a orofaryngu je nutno kromě detailní aspekce sliznice provést i palpační vyšetření spodiny dutiny ústní a jazyka. Při podezření na prekancerózu odebíráme excizi na histologické vyšetření nebo provádíme odstranění celé léze zpravidla v lokální anestezii. Hrtan a hypofarynx vyšetřujeme zrcátkem tzv. nepřímou laryngoskopií, která nám poskytuje pohled nejen do hrtanu k posouzení morfologických změn a hybnosti hlasivek, ale i přehlédnutí kořene jazyka, valem a piriformních recesů. Při enormní dráždi-

vosti či nepříznivých anatomických poměrech je nutno toto vyšetření nahradit zvětšovací laryngoskopií či endoskopickým vyšetřením. Cílený odběr materiálu k histologickému vyšetření či excize suspektní léze v oblasti hrtanu a hypofaryngu se nejčastěji provádí v krátkodobé celkové anestezii při direktní laryngoskopii, zpravidla pod mikroskopickým zvětšením (direktní mikrolaryngoskopie).

Detailnější vyšetření hlasivek a posouzení jejich motility umožňuje laryngostroboskopie a videokymografie. V rovněž experimentální jsou další metody umožňující zpřesnění diagnostiky prekanceróz, zejména při nálezu difuzních slizničních změn v obtížněji vyšetřitelných oblastech, především v hrtanu. Mezi takové moderní vyšetřovací metody patří autoflorescenční laryngoskopie a kompaktní endoskopie [9,10].

Žádná z uvedených metod však neinformuje o histologické povaze onemocnění. Proto při jakékoli nejasnosti, chrapotu trvajícím déle než tři týdny nejisté etiologie nebo špatné spolupráci pacienta je vždy indikována mikrolaryngoskopie s odběrem vzorku k histologickému vyšetření – provádí se v krátkodobé celkové anestezii.

Léčebná strategie

Mezi léčebné modalitky řadíme sledování, chirurgické postupy a radioterapii. U prostých hyperplazií a lehkých dysplazií je možností volby konzervativní postup spočívající v preventivních opatřeních, eliminaci rizikových faktorů

(zejména kouření) a dlouhodobé dispenzarizaci. Jejím základem jsou pravidelná ORL vyšetření v 3–6měsíčních intervalech. Součástí vyšetření je detailní vyšetření sliznice dutiny ústní, hltanu a hrtanu buď nepřímou laryngoskopií či endoskopicky. Základem léčby prekanceróz jsou však chirurgické postupy. V dutině ústní je doporučována klasická či laserová exstirpace slizniční léze. V hrtanu zahrnují chirurgické postupy široké spektrum endoskopických endolaryngeálních výkonů. U lehké a středně těžké dysplazie je dostačující klasické snesení léze endoskopickým instrumentáři či laserem. U rozsáhlejších lézí a vyšším gradingu (těžké dysplazii a karcinomu *in situ*) je zpravidla indikován stripping hlasivky (kompletní snesení sliznice hlasivky) či radikálnější postupy (chordektomie – subepiteliální, subligamentózní či transmuskulární snesení hlasivky). U difuzních forem, nepříznivě lokalizovaných lézích, u nichž by byla chirurgická léčba obtížná, a u recidiv po předchozích opakovaných zákrocích je zvažována radioterapie. Po chirurgickém výkonu musí být pacient dispenzarizován vzhledem k riziku recidivy dysplazie anebo nebezpečí další léze v jiné lokalizaci.

Souhrn

- Důležitá součást prevence nádorových onemocnění je záchyt, diagnostika, léčba a sledování prekanceróz;
- typický rizikový pacient, který by měl být odeslán k ORL vyšetření, je kuřák

zvýšeně konzumující alkohol se symptomy (pocitem cizího tělesa v krku, bolestivosti při polykání či chrapotu) trvajících déle než tři týdny a nereagujícími na běžnou léčbu;

- klinicky mají přednádorové léze charakter povrchových slizničních změn, převážně bělavých nebo červených nestíratelných skvrn;
- při klinickém nálezů suspektním z přednádorové léze je nutno zajistit bioptické vyšetření;
- histologická jednotka a prekanceróza v užším slova smyslu je dysplazie charakterizovaná změnami architektiky a cytologickými atypii;
- podle rozsahu mikroskopických změn v epitelu klasifikujeme tři stupně dysplazií (lehkou, střední a těžkou) s na-

růstajícím rizikem progresu v karcinomu;

- karcinom *in situ* splňuje histopatologická kritéria pro maligní transformaci, která však nepřekračuje bariéru bazální epitelové membrány;
- volba typu léčby prekanceróz závisí na výsledku histologického vyšetření, gradingu dysplazie a zahrnuje sledování, chirurgické postupy a radioterapii;
- po chirurgickém výkonu musí být pacient dispenzarizován vzhledem k riziku recidivy dysplazie či riziku další léze v jiné lokalizaci.

Literatura

1. Badaracco G, Venuti A, Morelo R et al. Human papillomavirus in head and neck carcinomas: prevalence, physical status and relationship with clinical/pathological parameters. *Anticancer Res* 2000; 20(2B): 1301–1305.

2. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98(11): 1195–1199.

3. Barnes L, Eveson JW, Reichard P et al. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press 2005: 140–143.

4. Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathological study. *Cancer* 1995; 75(2): 457–463.

5. Plch J, Par I, Navratilova I et al. Long term follow-up study of laryngeal precancerous. *Auris Nasus Larynx* 1998; 25(4): 407–412.

6. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 11.

7. Gál B, Hort P. Prekancerózy hrtanu. Abstrakt 182. In: Sborník abstrakt. XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 22.–24. dubna 2010. Brno: Masarykův onkologický ústav 2010.

8. Gale N, Kambic V, Michaels L et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; 7(4): 240–251.

9. Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I et al. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(5): 233–237.

10. Arens C, Glanz H, Dreyer T et al. Compact endoscopy of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112(2): 113–119.