

Diagnostyka stanów przedrakowych błony śluzowej jamy ustnej

Diagnosis of precancerous lesions of the oral mucosa

STRESZCZENIE

Rak jamy ustnej jest nowotworem najczęściej występującym w obrębie głowy i szyi. Może on rozwijać się na podłożu potencjalnie złośliwych zaburzeń występujących na błonie śluzowej jamy ustnej. Wśród nich najczęściej występują leukoplakia i erytroplakia. Erytroplakia ma największy potencjał transformacji złośliwej. Dlatego tak ważne jest wczesne wykrycie tych ognisk i prawidłowa diagnoza. Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki potencjalnie złośliwych zaburzeń w obrębie jamy ustnej: leukoplakii, erytroplakii, liszaja płaskiego, włóknienia podśluzówkowego jamy ustnej oraz zapalenia czerwieni wargowej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 1, 19–24

słowa kluczowe: zmiany przedrakowe jamy ustnej, diagnostyka, postępowanie

ABSTRACT

Oral cancer is the most common type of cancer of the head and the neck. It may arise from potentially premalignant disorders out of which leukoplakia and erythroplakia are the most common ones. Oral erythroplakia has been identified as the one with the highest malignant transformation rate. Early detection and diagnosis plays key role in the successful treatment. The aim of this review was to provide general information on oral premalignant disorders: oral leukoplakia, oral erythroplakia, lichen planus, oral submucous fibrosis and actinic cheilitis.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 1, 19–24

key words: potentially malignant oral disorders, diagnostics, management

Rak jamy ustnej należy do nowotworów najczęściej rozwijających się w obrębie głowy i szyi. Jest to nowotwór często rozwijający się na podłożu zmian przedrakowych, występujących na błonie śluzowej jamy ustnej. Rozpoznanie tych zmian

może być trudne. Do rozwoju nowotworów jamy ustnej przyczyniają się: rogowacenie białe, rogowacenie czerwone, liszaj płaski, podśluzówkowe włóknienie jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej. Z tego powodu tak ważna jest profilaktyka nowotworowa,

Anna Walter,
Anna Starzyńska

Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anna Starzyńska
Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 31 02, faks: 58 349 31 00
e-mail: ast@gumed.edu.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 1897–3590



Rycina 1. Leukoplakia języka (źródło: własne)



Rycina 2. Leukoplakia błony śluzowej policzka (źródło: własne)

polegająca na wczesnym wykryciu i leczeniu ognisk przednowotworowych błony śluzowej jamy ustnej. Stanem przedrakowym określa się morfologicznie zmienione tkanki, na których podłożu łatwiej dochodzi do transformacji nowotworowej [1].

LEUKOPLAKIA JAMY USTNEJ

Termin leukoplakia zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oznacza białą plamę lub tarczkę, która klinicznie i histologicznie nie może być scharakteryzowana jako żadne inne schorzenie [2].

Leukoplakia jest najczęściej spotykanym stanem przedrakowym w jamie ustnej. U 16,2% do 60% pacjentów z rozpoznaniem rakiem kolczystokomórkowym, wcześniej wykrywano ogniska leukoplakii (ryc. 1–2).

■ Epidemiologia

Leukoplakia występuje u około 2% ludzi, najczęściej między 5. a 7. dekadą życia, blisko 80% pacjentów jest po 40. roku życia, częściej są to mężczyźni. Uważa się, że od 3% do 17,5% ognisk leukoplakii ulega transformacji w raka kolczystokomórkowego [3].

■ Etiologia

W patogenezie leukoplakii szczególną rolę odgrywa palenie papierosów, alkohol, prze-

wlekłe drażnienie błony śluzowej, częste urazy mechaniczne, prądy galwaniczne, niedobory witamin, zaburzenia hormonalne, infekcje spowodowane grzybami z rodzaju *Candida*, wirusami *Human Papilloma Virus* (HPV), *Epstein-Barr virus* (EBV) [4, 5]. Przewlekły alkoholizm oraz palenie papierosów uważa się za główne czynniki ryzyka rozwoju nowotworów głowy i szyi. U przewlekłych palaczy leukoplakię należy różnicować z nikotynowym zapaleniem jamy ustnej oraz tak zwanym podniebieniem palaczy.

■ Obraz kliniczny

Leukoplakia może występować w postaci ognisk homogennych, niehomogennych, ognisk rozlanych lub wyraźnie ograniczonych, pojedynczych lub mnogich.

Leukoplakia homogenna charakteryzuje się występowaniem białawych, regularnych ognisk o wyraźnych granicach i gładkiej powierzchni. Istnieje małe ryzyko transformacji nowotworowej (5%). Leukoplakia niehomogenna, oprócz białych plam, zawiera ogniska erytroplakii, nadżerki, owrzodzenia, pęknięcia oraz wyniosłości. Uważana jest za zmianę wysokiego ryzyka — do transformacji złośliwej dochodzi u około 25% przypadków. Największe ryzyko niesie ze sobą leukoplakia brodawkowata rozrostowa, w której ryzyko transformacji nowotworowej wynosi około 80%.

Tabela 1

Kryteria oceny leukoplakii według klasyfikacji van der Waala [9]

L Rozmiar leukoplakii	L1	Zmiana < 2 cm
	L2	Zmiana 2–4 cm
	L3	Zmiana ≥ 4 cm
	Lx	Wielkość zmiany nieokreślona
P Obraz histopatologiczny	P0	Brak dysplazji nabłonkowej
	P1	Z dysplazją nabłonkową
	Px	Obecność dysplazji nieokreślona
C Obraz kliniczny	C1	Leukoplakia homogenna
	C2	Leukoplakia niehomogenna

Tabela 2

Stopniowanie leukoplakii według klasyfikacji van der Waala [9]

Stopień leukoplakii	Ocena leukoplakii z obrazu histopatologicznego	Ocena leukoplakii z obrazu klinicznego
I	L1, P0	L1, C1
II	L2, P0	L2, C1
III	L3, P0, L1, L2, P1	L3, C1, L1, L2, C2
IV	L3, P1	L3, C2

Leukoplakia umiejscawia się na błonie śluzowej policzków w linii zgryzowej zębów, w okolicy kątów ust, na wargach, w dnie jamy ustnej, na bocznej i dolnej powierzchni trzonu języka oraz na wyrostku zębodołowym [6]. Lokalizacja w dnie jamy ustnej oraz na dolnej i bocznej powierzchni języka charakteryzuje się wysoką tendencją do przemiany nowotworowej, ocenianą na 43% [7].

Czynnikami, które pogarszają rokowanie w rogowaceniu białym są:

- leukoplakia niehomogenna,
- leukoplakia idiopatyczna,
- ogniska o powierzchni powyżej 200 mm²,
- gwałtowny rozrost,
- umiejscowienie w obszarach anatomicznych zwiększonego ryzyka,
- palenie papierosów, nadużywanie alkoholu,
- obecność *Candida albicans*,
- obecność dysplazji nabłonka [8] (tab. 1, 2).

Cechy histopatologiczne leukoplakii

W obrazie mikroskopowym leukoplakii najczęściej występuje umiarkowana hiperkeratoza oraz hiperplazja nabłonka bez cech dyspla-

zji. Obecność dysplazji jest czynnikiem prognozującym zezłośliwienie w leukoplakii [10]. U 36% pacjentów, u których zdiagnozowano leukoplakię z ogniskami dysplazji, dochodzi do rozwoju raka kolczystokomórkowego.

Różnicowanie leukoplakii

W różnicowaniu leukoplakii należy wziąć pod uwagę inne jednostki chorobowe dające podobny obraz kliniczny w postaci białych tarczek i plam, to jest:

- leukoedemę,
- znamię białe gąbczaste,
- przewlekłe przygryzanie błony śluzowej policzków,
- nikotynowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,
- zakażenia bakteryjne, grzybicze,
- choroby o podłożu immunologicznym: liszaj płaski, toczeń rumieniowaty,
- rak płaskonabłonkowy, rak brodawczakowaty,
- alergia kontaktowa.

Leczenie leukoplakii zależy od jej obrazu klinicznego i histologicznego. W celu potwier-

dzenia rozpoznania w pierwszym etapie należy zidentyfikować i wyeliminować miejscowy czynnik drażniący (ostre krawędzie zębów, wypełnień, uzupełnień protetycznych), poprawić higienę jamy ustnej (usuwanie złogów kamienia nad- i poddziąsłowego), usunąć z diety czynniki drażniące, a także wyeliminować nałogi, w szczególności nikotynę i alkohol [11].

Leczenie w grupie pacjentów z mniejszym ryzykiem zezłośliwienia, to jest:

- u pacjentów, u których w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono cech dysplazji,
- z niewielką dysplazją w miejscach anatomicznych uważanych za bezpieczne,
- stwierdzono leukoplakię homogeną, wielkość ogniska jest < 2 cm.

Należy przeprowadzać regularne badania kontrolne, mające na celu ocenę miejscowego stanu klinicznego oraz ewentualne zmiany w kierunku transformacji nowotworowej. Miejscowo aplikować retinoidy oraz z zastosowaniem leczenia niechirurgicznego z wykorzystaniem krioterapii lub lasera CO₂.

Leczenie w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem transformacji nowotworowej, to znaczy u pacjentów:

- z leukoplakią brodawkową,
- leukoplakią niehomogenną,
- potwierdzoną histologicznie dysplazją,
- dysplazją średniego stopnia w miejscach anatomicznych wysokiego ryzyka,
- wielkość ogniska > 2 cm.

Należy chirurgicznie wyciąć ogniska wraz z kontrolą histopatologiczną linii cięcia.

Regularnie przeprowadzać badania kontrolne co trzy miesiące, następnie co 6–12 miesięcy. W przypadku potwierdzenia histopatologicznego obecności ognisk raka należy zastosować radykalne wycięcie (dodatkowo z radioterapią, chemioterapią lub bez nich) [12–14] (tab. 3).

ERYTROPLAKIA

Erytroplakia zgodnie z definicją WHO z 1978 roku oznacza czerwoną plamę, która

Tabela 3

Leczenie leukoplakii

Zaprzestanie palenia
Chirurgiczne wycięcie
Kriochirurgia
Ablacja laserem
Leczenie przeciwgrzybicze
Retinoidy
Witamina A, C, E
Terapia fotodynamiczna
Karoten



Rycina 3. Erytroplakia błony śluzowej policzka (źródło: własne)

nie może być scharakteryzowana klinicznie i histopatologicznie jako żadne inne schorzenie. Występuje znacznie rzadziej niż leukoplakia, a częstość występowania ocenia się na 0,02–0,83% ludzi. Klinicznie przedstawia się jako wyniosła lub wklęsła plama o gładkiej lub pobrużdżonej powierzchni (ryc. 3). W większości przypadków przebiega bezobjawowo, niektórzy pacjenci skarżą się na bolesność lub pieczenie [15]. W obrębie erytroplakii mogą występować białe zmiany i wtedy klinicznie opisuje się ją jako niehomogenną leukoplakię („erytroleukoplakia”). Wśród czynników etiologicznych należy wymienić palenie papierosów i alkohol. Erytroplakia pojawia się w średnim i starszym wieku, bez względu na płeć. Może występować w każdym miejscu jamy ustnej, najczęściej w dnie, na dolnej powierzchni języka, podniebieniu miękkim przeważnie jako pojedyncze ognisko. Erytroplakię należy różnicować z liszajem płaskim, tocz-

niem rumieniowatym, grzybicą, zapaleniem błony śluzowej, miejscowym podrażnieniem, pośrodkowym romboidalnym zapaleniem języka, naczylniakiem, mięsakiem Kaposiego. W obrazie histopatologicznym erytroplakii występują ogniska dysplazji różnego stopnia, często rak *in situ* lub postać inwazyjna raka. Nabłonek w rogowaceniu czerwonym jest atroficzny, wykazuje brak keratyny. Kolor czerwony spowodowany jest prześwitywaniem naczyń krwionośnych poprzez ścięćczały nabłonek. W przypadku erytroplakii istnieje bardzo duże ryzyko transformacji złośliwej, dlatego tak ważna jest wczesna diagnostyka i leczenie. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne wycięcie ogniska.

LISZAJ PŁASKI (LICHEN PLANUS)

Liszaj płaski jest przewlekłą chorobą dotyczącą skóry oraz błon śluzowych. W jamie ustnej występuje postać siateczkowata, charakteryzująca się drzewkowatym układem grudek oraz postać zanikowo-nadżerkowa, związana z obecnością nadżerek oraz pęcherzy. Najczęściej umiejscawia się obustronnie na błonie śluzowej policzków (ryc. 4). Chorzy zazwyczaj nie zgłaszają żadnych dolegliwości. U niektórych pacjentów może występować uczucie pieczenia lub drętwienia. Dwukrotnie częściej występuje u kobiet w średnim wieku [16].

Etiopatogeneza liszaja płaskiego nie jest do końca wyjaśniona, jednak główną rolę



Rycina 4. Liszaj płaski błony śluzowej policzka (źródło: własne)

przypisuje się mechanizmom immunologicznym, w szczególności limfocytom T. Liszaj płaski występuje częściej niż rogowacenie czerwone i ocenia się częstość występowania na 1–2% populacji. W badaniach potwierdzono statystyczne ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego. Ryzyko transformacji nowotworowej ocenia się na 1% przypadków liszaja płaskiego.

ZAPALENIE CZERWIENI WARGOWEJ (ACTINIC CHEILITIS)

Zapalenie czerwieni wargowej jest schorzeniem występującym w obrębie wargi dolnej, przebiegające z tworzeniem owrzodzeń i formowaniem strupów. Obserwowane jest głównie u mężczyzn w starszym wieku. Klinicznie objawia się suchością warg, zaczerwienieniem, obrzękiem, złuszczeniem nabłonka, a także obecnością owrzodzeń i strupów. W badaniu histopatologicznym stwierdza się szerokie spektrum zmian, od hiperkeratozy z dysplazją nabłonka do raka kolczystokomórkowego, często z naciekiem komórek zapalnych. Leczenie tej zmiany polega na chirurgicznym wycięciu. Zastosowanie ma również laser CO₂, po wcześniejszej biopsji zmian [17].

PODŚLUZÓWKOWE WŁÓKNIENIE JAMY USTNEJ (ORAL SUBMUCOUS FIBROSIS)

Występowanie podśluzówkowego włóknienia ograniczone jest do południowo-wschodniej Azji. Przyczyną może być żucie betelu i areki. Klinicznie objawia się pieczeniem, stwardnieniem i zbieleniem błony śluzowej, na skutek zwłóknienia i hialinizacji blaszki właściwej i atrofii nabłonka. W późniejszych etapach choroby może powodować ograniczenie w odwodzeniu żuchwy i zniekształcenie języczka [18]. Transformacja złośliwa w kierunku raka kolczystokomórkowego występuje w 0,5% przypadków.

PODSUMOWANIE

W obrębie błony śluzowej jamy ustnej często występują zmiany chorobowe określane jako potencjalnie mogące ulegać transformacji

nowotworowej. Ze względu na częste występowanie nowotworów złośliwych w obrębie jamy ustnej ważnym jest wczesne rozpoznanie oraz leczenie tych zmian chorobowych. Dzięki takiemu postępowaniu można uniknąć przekształcenia zmian w nowotwór złośliwy. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej powinien prawidłowo wdrożyć postępowanie diagnostyczne zmian chorobowych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. W przypadku rozpoznania rogowacenia białego lub czerwono-

nego, lekarz rodzinny powinien skierować takiego chorego na pobranie wycinka ze zmiany w celu wykonania badania histopatologicznego. Ponadto lekarz rodzinny powinien wskazać choremu szkodliwość działania nikotyny, alkoholu czy urazów błony śluzowej, które mogą prowadzić do rozwoju nowotworów złośliwych. Należy pamiętać, że profilaktyka zmian chorobowych błony śluzowej jamy ustnej może skutkować zmniejszeniem zachorowań na nowotwory złośliwe.

PIŚMIENNICTWO

1. Sarode S.C., Sarode G.S., Karmarkar S. A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity. *Oral. Oncology*. 2011; 47: 920–921.
2. Amagasa T. Oral premalignant lesions. *Int. J. Clin. Oncol.* 2011; 16: 1–4.
3. Martorell-Calatayud A., Botella-Estrada R., Bagán-Sebastián J., Sanmartín-Jiménez O., Guillén-Barona C. Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: 669–684.
4. Prasanna Kumar Rao J. Potentially malignant lesion — oral leukoplakia. *Glo. Adv. Res. J. Med. Med. Sci.* 2012; 1: 286–291.
5. Sikka S., Sikka P. Association of Human Papilloma Virus 16 infection and p53 polymorphism among tobacco using oral leukoplakia patients: a clinicopathologic and genotypic study. *Int. J. Prev. Med.* 2014; 5: 430–438.
6. Shukla A. Potentially malignant disorders of the oral cavity: a clinical study. *Indian J. Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 66: 79–85.
7. Amagasa T., Yamashiro M., Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int. J. Clin. Oncol.* 2011; 16: 5–14.
8. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010; 46: 423–425.
9. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009; 45: 317–323.
10. Elvers D., Braunschweig T., Hilgers R. i wsp. Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and histopathology. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 53: 164–169.
11. Kumar A., Cascarini L., McCaul J. i wsp. How should we manage oral leukoplakia? *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2013; 51: 377–383.
12. Sarkar R., Rathod GP. Clinicopathologic assessment of Candida colonization of oral leukoplakia. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2014; 80: 413–418.
13. Yu CH., Lin HP., Cheng SJ., Sun A., Chen H.M. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *J. Formos. Med. Assoc.* 2014; 113: 272–277.
14. Nagao T., Warnakulasuriya S., Nakamura T. i wsp. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: 1708–1717.
15. Villa A., Villa C., Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust. Dent. J.* 2011; 56: 253–256.
16. Bombeccari G., Guzzi G., Tettamanti M. i wsp. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2011; 112: 328–334.
17. Warnakulasuriya S., Johnson NW., van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral. Pathol. Med.* 2007; 36: 575–580.
18. Dionne K.R., Warnakulasuriya S., Zain RB., Cheong S.C. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: 503–515.