

Zavod za bolesti usta
 Stomatološkog fakulteta, Zagreb
 predstojnik Zavoda prof. dr. M. Dobrenić

Prekanceroze oralne sluznice i njihova prevencija

M. DOBRENIĆ i I. VIDAS

Pojam »prekancerozna stanja oralne sluznice« primjenjuje se u oralnoj patologiji na sve one patološke promjene oralne sluznice, koje se mogu transformirati u maligne lezije. Prvenstveno se tu misli na one promjene, kojih histopatološki supstrat pokazuje moguću maligni razvoj. U skupinu takvih dobro definiranih prekanceroza prvenstveno treba ubrojiti hiperkeratoze oralne sluznice, osobito one s diskeratotičkim promjenama u bazalnom sloju stanica epitela. Takva je u prvom redu maligna leukoplakija, koja se javlja u 10% slučajeva svih leukoplakija (Fasske i Morgenroth¹). U tu skupinu hiperkeratoza spada i polykeratosis congenita Touraine, sa svojim abortivnim formama (Schuerman²), i hiperkeratotični nevi.

I Morbus Bowen, s papilomatoznim promjenama oralne sluznice i s intercelularnim hiperkeratotičnim trakama i učestalim mitozama, također tendira prijelazu u karcinom (Deba i n³). Diskeratotične promjene, koje se vide i u nekim slučajevima papiloma, predstavljaju tlo za malignu alteraciju (McCarthy i Shklar⁴). Slični karakter hiperkeratoze s atipijama epitelnog tkiva oralne sluznice opisan je u eritroplaziji Queyrat (Williamson⁵) i u lentigo maligne (melanosis circumscripta praecancerosa). Ova posljednja, uz leukoplakički karakter pokazuje još i hiperpigmentaciju u stratum bazale te segregacije hiperplastičnih upalno-infiltriranih papila oralne sluznice (Miescher i sur.⁶). Kancerizaciju leukoplakija različiti autori nejednako navode. Weisberger⁷ je na 275 bolesnika s karcinomom našao da je 60% njih prethodno imalo leukoplakiju, a Meyer i Shklar⁸ su našli 26% malignih lezija oralnog kaviteta u vezi s leukoplakičnim lezijama. Shafer i Waldron⁹ su u 332 uzorka tkiva hiperkeratotičkih lezija našli invazivni karcinom u 27 slučajeva, a karcinoma in situ u 6. Pindborg i Mehta¹⁰ izvještavaju o svojim promatranjima leukoplakije u Indiji, gdje su u 50 915 seljaka našli oko 0,3 do 4,9% leukoplakičkih slučajeva. Međutim, ovdje moramo istaknuti, da navedene hiperkeratoze same po sebi nisu maligne, one tek mogu prijeći u karcinom, ali pod izvjesnim uvjetima. Jesu li pri tome odlučni nasljedni faktori, tzv. »sklonosti raku«, ili koji drugi, još uvijek nije dokazano. Schuerman² smatra, da što su upalne promjene pri leukoplakijama većeg stupnja i što veći

dio subepitelnog tkiva u toj upali sudjeluje, leukoplakija se pokazuje prikladnijim tlom za razvitak karcinoma. Dokaz tome je intersticijska upala s leukoplakijom jezika pri terciarnom luesu, koja dovodi do karcinoma, dok obična upala jezika dovodi do karcinoma samo kad postoje dugotrajni podražaji tog područja. Klinička istraživanja pokazuju, da glavne aktivatore kancerizacije oralne sluznice treba tražiti prvenstveno među egzogenim faktorima, jer je ona mnogostruko češća u kroničnih iritacija oralne sluznice. Mehanizam njihova djelovanja na promjenu biološke ravnoteže stanica oralnog tkiva i prijelaza u maligno stanje nije još objašnjen. I lichen ruber planus, koji u predjelu Wickhamovih pruga pokazuje hiperkeratozu, a u ostalim dijelovima lezije kroničnu upalnu infiltraciju, može prijeći u maligno stanje, kojeg se učestalost ne smije zanemariti. Tako Warin (cit po Andreasenu¹¹) izvještava, da je na 53 slučaja lichena, koje je promatrao od 1 do 10 godina, našao 5 karcinoma, a Rhode (cit. po Andreasenu¹¹) je našao 6 karcinoma u 207 slučajeva lichena.

U drugu skupinu prekanceroza mogli bismo svrstati one lezije oralne sluznice, koje obično ne pokazuju takve histopatološke promjene kao što su diskeratoza i ubranu mitotičku aktivnost bazalnih stanica epitela. Budući da klinička opažanja potvrđuju, da i takve lezije mogu maligno alterirati, smatramo da je klinički termin za te lezije »predispozicije oralne sluznice za razvoj karcinoma«, za tu grupu bolesti dobro izabran. Tu možemo uključiti pemfigoid oralne mukozne membrane i pemfigus, koji mogu također maligno alterirati, a koji od značajnijih histopatoloških promjena pokazuju akantolizu u spinoznom sloju stanica (Haupt i Riebel¹²). Isto se navodi i za oboljenje epidermolysis bullosa hereditaria (Drury i Prieto¹³), kao i za lupus erythematosus (Schuermann²). Ni za ovu skupinu promjena nije poznat aktivirajući faktor, koji dovodi do pojave mitozata atipičnih stanica i do kancerizacije tkiva. Da li tu treba uzorke kancerizacije tražiti u egzogenim faktorima (Mur, cit. po Boraniću¹⁴), ili se pak radi o dominaciji nasljednih »preneoplastičnih stanja« (Fraumeni, cit. po Boraniću¹⁴), ili se možda radi o djelovanju onkogenih virusa? I tu će biti potrebno vršiti daljnja oralno-patološka istraživanja, jer sva ta pitanja još traže svoj odgovor.

U treću skupinu patoloških stanja oralne sluznice koje se na temelju kliničkih iskustava također ubrajaju u prekanceroze, mogli bismo uvrstiti one, koje su rezultat očitog djelovanja egzogenih iritacija, koje ako dulje potraju, mogu dovesti do maligne alteracije oralnog tkiva. U nekih od njih, kao primjerice kod atipične epitelne proliferacije sluznice, javlja se i hiperkeratoza. Takvi »protezni rubni tumori« (Haym¹⁵), mogu imati atipične oblike stanica, no da bi došlo do maligne transformacije, moraju se uz vanjske aktivirati još i neki unutarnji faktori (Vilanova i Oller¹⁶). Slično je i s cheilitis abrasiva praecancerosa (Manganotti) (Schuermann²). Ona pogada donju usnu u medijalnoj liniji i nema neke određene kliničke slike, ali pokazuje hiperkromaziju jezgara s brojnim staničnim mitozama. Ni cheilitis glandularis simplex ne pokazuje hiperkeratozu, nego samo hiperplaziju i hipertrofiju sluznice usana, a ipak daje malignu alteraciju u 12—33% slučajeva (Schuermann²): Koji iritirajući ili koji drugi faktori igraju ovdje odlučnu ulogu u procesu kancerizacije — nije poznato. Ima li pri tome vidnu ulogu ultravioletno ili radioaktivno

Pacijent	Dob	Spol	Promjene oralne sluznice (Dg)	Sistemički faktori	Lokalni iritansi
P. K.	46	m.	Lichen ruber	Bolest bubrega	Pušenje, zagušljiva radna prostorija
P. R.	49	m.	Leukoplakia oral. sluznice	Bolest srca	Alkohol, crna kava
S. V.	69	ž.	Lichen ruber	Dijabetes mellitus	—
V. K.	65	m.	Leukoplakia pallati	Bolest želuca, bolest srca	Pušenje, alkohol, crna kava
H. J.	47	m.	Leukoplakia usana	—	Pušenje
S. R.	36	m.	Leukoplakia obrazne sluznice	—	Pušenje, alkohol, crna kava
M. M.	47	ž.	Leukoplakia linguae	Opstipacija (bolest crijeva), maligni tumori u obitelji	Crna kava
Š. S.	63	m.	Leukoplakia pallati duri	Dijabetes	Alkohol
Z. I.	65	m.	Hyperkeratosis linguae	Opstipacija	Alkohol, crna kava, zagušljive radne prostorije
H. A.	49	m.	Hyperkeratosis linguae	Kronični kašalj	Pušenje, crna kava
F. M.	35	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, neuralgije	Crna kava
M. S.	39	m.	Lichen ruber planus	Tbc pluća, astma, kronični kašalj	Pušenje
Š. F.	47	m.	Leukoplakia	Neuralgije, kronični kašalj	—
O. T.	34	m.	Leukoplakia	Glavobolje	—
K. E.	32	m.	Lichen ruber planus	Glavobolje, opstipacija	Pušenje, alkohol
V. Ž.	24	m.	Lichen ruber planus	Tbc pluća, srčane poremetnje, opstipacija	Pušenje, alkohol, crna kava
Š. T.	42	ž.	Lichen ruber erosivus	Kronični kašalj	Pušenje, crna kava, alkohol
K. M.	64	m.	Ca linguae	Astma, srčane poremetnje, gubitak na težini	Pušenje
S. M.	79	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolja, noćno znojenje, skrać. doba opstipacije	—
M. R.	68	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje	Pušenje, crna kava

Pacijent	Dob	Spol	Promjene oralne sluznice (Dg)	Sistemički faktori	Lokalni iritansi
P. S.	57	ž.	Lichen ruber planus	—	Pušenje, crna kava
F. D.	22	m.	Hyperkeratosis mucosae oris	—	—
C. I.	40	m.	Leukoplakia	Kronični kašalj, opstipacija, gubitak na težini	Pušenje, alkohol, crna kava
S. R.	34	m.	Leukoplakia	—	Pušenje, alkohol, crna kava
A. M.	62	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, srčane poremetnje, opstipacija	crna kava
F. M.	48	ž.	Lichen ruber planus	Gastritis	—
S. M.	57	m.	Lichen ruber planus	Ulcus duodeni, glavobolje	—
S. A.	65	ž.	Lichen ruber planus	Kronični kašalj, hipertonija	Crna kava
P. S.	53	ž.	Lichen ruber planus	M. Bechterev, opstipacije	Pušenje, crna kava
S. A.	63	ž.	Lichen ruber planus	Dijabetes (kontrolirani)	Crna kava
B. D.	20	m.	Lichen ruber planus	Pharyngitis chr, glavobolje	—
M. P.	57	ž.	Leukoplakia	Gljivično oboljenje	Crna kava, pušenje, alkohol
B. A.	47	m.	Leukoplakia	Distonia neurovegetativa	Alkohol
D. Š.	51	ž.	Leukoplakia	Ulcus duodeni	Alkohol, pušenje, crna kava
M. P.	55	m.	Leukoplakia	Dijabetes (kontrolirani)	Pušenje, crna kava
K. I.	42	m.	Leukoplakia	—	Pušenje, alkohol
G. V.	67	ž.	Hyperkeratosis mucosae oris	—	—
J. I.	57	m.	Hyperkeratosis mucosae oris	Angine, srčane poremetnje	Pušenje, alkohol, crna kava
P. S.	53	ž.	Lichen ruber planus	Opstipacije	Pušenje, crna kava
A. M.	61	ž.	Lichen ruber planus	Hypertonia, srčane poremetnje, nadutost	Crna kava
T. N.	33	m.	Lichen ruber planus	—	—
S. S.	43	m.	Lichen ruber planus	Oboljenje bubrega	Pušenje

Pacijent	Dob	Spol	Promjene oralne sluznice (Dg)	Sistemički faktori	Lokalni iritansi
S. V.	67	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, hipertonia, srčane poremetnje, dijab. (kontrolirani)	—
H. M.	60	ž.	Lichen ruber planus	Dijabetes (kontrolirani)	Crna kava
M. N.	31	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, srčane poremetnje	—
B. S.	85	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, kron. kašalj	Crna kava
Š. V.	68	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, dijabetes, hipertonia	Crna kava
S. S.	43	m.	Lichen ruber planus	Oboljenje bubrega	Crna kava, pušenje, alkohol
M. B.	58	ž.	Lichen ruber planus	Neuralgije, glavobolje	Crna kava
Z. I.	62	m.	Hyperkeratosis linguae	Neuralgije, opstipacije	Crna kava, alkohol
S. M.	57	m.	Lichen ruber planus	Ulcus duodeni	Pušenje, crna kava
F. A.	49	m.	Hyperkeratosis linguae	Kronični kašalj	Pušenje, crna kava
W. Z.	66	ž.	Lichen ruber planus	Glavobolje, opstipacija	Pušenje, crna kava
F. D.	22	m.	Hyperkeratosis mucosae oris	—	—
Ž. I.	37	m.	Leukoplakia	Glavobolje	Crna kava, pušenje, alkohol
R. A.	27	m.	Lichen ruber planus	Glavobolje	Pušenje, crna kava

Tab. 1. Pregled hiperkeratoza oralne sluznice u odnosu na prisutnost sistemskih faktora i lokalnih iritansa 54 bolesnika.

zračenje iz atmosfere, pitanje je također daljnjih istraživanja. Slično je i s hipertrofijom tkiva oralne sluznice u slučajevima hipokromne anemije, koja se također smatra prekanceromom (M c C a r t h y i S h k l a r⁴). I P l u m m e r - V i n s o n o v sindrom u žena u menopauzi, s izrazitom atrofijom cijele oralne sluznice i jezika, zajedno s atrofijom sluznice gornjih dijelova gastro-intestinalnog trakta, smatra se predispozicijom za karcinom (B e r e n d e s i sur.¹⁷). Radi li se tu o djelovanju estrogenih hormona, kao što u karcinoma u menopauzi, nije još poznato. Ima li pri tome određenu ulogu herpes simpleks virus, također bi trebalo ispitati.

Naša vlastita istraživanja etioloških faktora hiperkeratoza (leukoplakije i lihen rubera) pokazuju, da se (egzogene) lokalne iritacije oralne sluznice ne mogu mimoći u razmatranju prekanceroznih lezija oralne sluznice, jer smo u 77% slučajeva takvih promjena mogli uočiti njihovu prisutnost (tab. 1.). Uži-

vanje alkohola, crne kave i pušenje su zastupani u najvećem broju slučajeva. Ta je činjenica važna, jer je već do sada dokazano, da se kao kancerogeni pojavljuju benzpiren i alifatski spojevi u dimu cigarete te radiomimetičke tvari u kavi (Cole je našao signifikantnu vezu između raka mokraćnog mjehura žena i uživanja crne kave (cit. po Boraniću¹⁶); vrijedi li to i za oralnu sluznicu, valjalo bi također ispitati). Sigurno je, da kancerizacija oralne sluznice ne nastaje samo djelovanjem jednog određenog faktora, nego da istodobno djeluju i nasljedne sklonosti i kancerogene tvari, hormonski poremećaji, infekcije onkogenim virusima i još drugi, za sada nepoznati faktori. Danas se smatra, da kancerogeni (zračenje, razne tvari i virusi) oštećuju DNA u jezgri stanica i na taj način izazivaju somatske mutacije, ali postoji mogućnost da oni djeluju i aktiviranjem latentnih onkogenih virusa, kojih ima u svim stanicama organizma (Maggie, cit. po Boraniću¹⁴).

Iz do sada iznesenog slijedi, da na oralnoj sluznici postoje mnoge promjene, koje treba smatrati prekanceroznim stanjima, što znači da mogu maligno alterirati. Zbog toga se u oralnoj patologiji nameće potreba istraživanja samog procesa kancerizacije oralne sluznice, u vezi s do sada već poznatim kancerogenima, ne zanemarujući pri tome studij lokalnih iritirajućih faktora, za koje je stomatolog pozvan da ih eliminira iz usne šupljine. Na taj će se način najbolje pridonijeti prevenciji i same pojave prekanceroza oralne sluznice.

Sažetak

Pojam prekanceroznih stanja oralne sluznice prilično je dobro definiran, s obzirom na patohistološki supstrat lezija, ali postoje prilične nejasnoće s obzirom na kliničku dijagnostiku čitavog niza promjena, koje su tek potencijalno kancerogene. Neke promjene, kao što su primjerice maligna leukoplakija, melanosis circumscripta praecancerosa, erythroplasia Queyrat i morbus Bowen mogu se smatrati premalignim lezijama, jer se kao takve mogu histopatološki dokazati. Dinamika hereditarnih faktora kod njihova pojavljivanja još nije dovoljno objašnjena. Nasuprot njima neke prekanceroze su samo eventualno potencijalno metaplastičke tvorbe kojih aktualni histopatološki supstrat još ne pokazuje bitnih odstupanja u smislu kancerizacije pa je njihov skupni naziv »predispozicije oralne sluznice za razvoj karcinoma« samo klinički termin, koji ne obvezuje na malignu alternaciju. Takva su oboljenja primjerice lichen ruber, pemphigus vulgaris, Plummer-Vinsonov sindrom i još neke druge. Posebnu skupinu prekanceroza čine patološke promjene oralne sluznice, koje su direktne posljedice mehaničkih ili kemijskih iritacija. Njihovo kronično perzistiranje razvija ih u maligne lezije pod još do sada nepoznatim uvjetima. Takve su promjene »tumori rubova proteza« kronični cheilitis, galvanizam na oralnoj sluznici i dr. Utjecaj kemijskih i nutritivskih kancerogenih supstancija na sluznicu oralne šupljine nije još dovoljno obrađen. Uloga stomatologa u uočavanju, dijagnosticiranju i terapiji prekanceroznih stanja je velika.

Summary

PRECANCEROUS CONDITIONS OF THE ORAL MUCOSA AND THEIR PREVENTION

Precancerous conditions of the oral mucosa are a fairly well defined concept in view of the patho-histological substrate of the lesions, but there is a certain vagueness with regard to the clinical diagnostics of a number of changes which are only potentially cancerogenic. Some changes, such as e. g. malignant leucoplakia melanosis circumscripta praecancerosa, erythroplasia Queyrat and Morbus Bowen may be considered as premalignant lesions since histopathology may it confirm. The dynamics

of hereditary factors in their appearance has not yet been entirely cleared. Reversely, some precancerous conditions are only potentially metaplastic whose actual histo-pathological substrate does not as yet show any essential deviations in the sense of canceration. Therefore the collective term »Predisposition of the oral mucosa to the development of carcinoma« is a clinical term only and does not necessarily indicate malignant alternation.

Such afflictions are for example Lichen ruber Pemphigus Vulgaris, Plummer-Vinson's syndrome and some others.

A separate group of precancerous conditions consists of pathological changes of the oral mucosa which are the result of mechanical or chemical irritations. Their chronic persistence develops them into malignant lesions under so far unknown conditions. Such changes are the ulceration of the edge of the prosthesis chronic cheilitis, galvanism of the oral mucosa and the like. The effect of chemical nutritional cancerogenic substances on the mucosa of the oral cavity has so far not been studied in detail.

The role of the stomatologist in detecting, diagnosing and prescribing treatment for these precancerous conditions is quite significant.

Zusammenfassung

PRÄKANZERÖSE ZUSTÄNDE DER MUNDSCHLEIMHAUT UND IHRE VORBEUGUNG

Der Begriff des präkanzerösen Zustandes der Mundschleimhaut ist in bezug auf das pathohistologische Substrat der Läsion, ziemlich gut definiert, doch in bezug auf die klinische Diagnostik vieler Veränderungen die nur potentiell kanzerogen sind, bestehen viele Unklarheiten. Die bösartige Leukoplakie, die Melanosis circumscripta präkanzerosa, die Erythroplasia Queyrat und der Morbus Bowen können als präkanzeröse Läsionen betrachtet werden, was histo-pathologisch erwiesen ist. Dagegen sind manche Präkanzerosen nur bedingt potentielle metaplastische Erscheinungen, da ihr aktueller histopathologischer Supstrat noch keine wesentlichen Abweichungen im Sinne einer Kanzerosis aufweist. Ihr Sammelname »Prädispositionen der Mundschleimhaut für die Entwicklung eines Krebses«, ist nur ein klinischer Begriff, womit nichts über eine bösartige Veränderung ausgesagt ist. Dazu gehören der Lichen ruber der Pemphigus vulgaris, das Plummer-Vinson-Syndrom und andere.

Eine besondere Gruppe der Präkanzerosen stellen pathologische Veränderungen der Mundschleimhaut dar, welche eine direkte Folge von mechanischen und chemischen Reizungen sind. Bei chronischer Persistenz entwickeln sie sich bösartig, unter noch nicht bekannten Umständen. Dazu zählen die »Tumoren des Prothesenrandes«, die chronische Cheilitis, Galvanismus in der Mundhöhle, und andere Noxen. Der Einfluss von chemischen und von ernährungskanzerogenen Substanzen auf die Mundschleimhaut ist noch nicht genügend erforscht. Der Anteil des Stomatologen in der Erkennung, Diagnostik und Therapie der vorkanzerösen Zustände ist bedeutend.

LITERATURA

1. FASSKE, E., MORGENROTH, K.: Z. Krebsforsch., 62:375, 1958
2. SCHUERMANN, H.: Krankheiten der Mundschleimhäuten der Lippen, Urban u. Schwarzenberg, München — Berlin, 1958
3. DEBAIN, J. J.: An. d'Oto-laring., 77:941, 1960
4. McCARTHY, P. L., SHKLAR, G.: Diseases of Oral Mucosa, McGraw-Hill, New-York — Toronto — London, 1964
5. WILLIAMSON, J. J.: Oral Surg., 17:308, 1964
6. MIESCHER, G. E. i sur.: Dermatologica, 108: 401, 1954
7. WEISBERGER: J.A.D.A., 54:507, 1957
8. MEYER, J. SHKLAR, G.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 13:295, 1960
9. SHAFER, W. G., WALDRON, C. A.: Surg. Gynec., Obstet., 112:411, 1961
10. PINDBORG, J. J., MEHTA, F. S.: J. Dent. Res., 49:697, 1970
11. ANDREASEN, J. O.: Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Path., 25:31, 1968
12. HAUPL, K., RIEBEL, H.: Zähne u. Zahnhalteapparat, Springer, Berlin — Heidelberg — New-York, 1966
13. DRURY, R. E., PRIETO, A.: Oral. Surg., 18: 544, 1964
14. BORANIĆ, M.: Saopćenja, 15:4, 1972
15. HAYM, J.: Fortschr. Kiefer Gesichtschir., 3:265, 1957
16. VILANOVA, X., OLLER, F.: Zbl. Haut. u. Geschlechtskrankh., 82:312, 1953
17. BERENDES i sur.: Hals-Nasen-Ohrenhk., G. Theime, Stuttgart, 1963