

Verukózný karcinóm sliznice ústnej dutiny (Ackermanov tumor) A Verrucous Carcinoma of the Oral Mucosa

Adamicová, K.¹, Mikušková, K.², Statelová, D.², Fetisovová, Ž.³

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina@adamicova@jfmed.uniba.sk

Abstrakt

Pôvodne tzv. Ackermanov nádor, dnes častejšie nazývaný verukózný karcinóm (VK) je zvláštnou formou spinocelulárneho (epidermoidného) karcinómu (SCK resp. EK). Ide o superficiálny a nemetastázujúci, neinvazívny typ exofytického papilárneho karcinómu. Podobne, ako aj iné karcinómy, vzniká na podklade predmalígnej lézie (najčastejšie verukózne hyperplázie) a v niektorých prípadoch sa môže vyvinúť aj do invazívnej podoby EK. Prevažne sa vyskytuje u starších mužov a jeho vznik je spojený s užívaním tabaku. V ústnej dutine sa vyskytuje prevažne na bukálnej sliznici, po ktorej nasleduje ďasno, podnebie a spodina úst. Klinicky sa opisuje ako proliferácia prstových projekcií, ktoré sa podobajú karfiolu. Histologicky je charakterizovaný formáciou papilárnych alebo verukózných povrchových proliferácií s parakeratotickým „zátkovaním“. Parakeratínové uzávery medzi povrchovými výstupkami sú viditeľné s intenzívnou infiltráciou chronických zápalových buniek v spojivovom tkanive, a preto si vyžadujú odbornú diagnostiku. Hoci VK je ilustrovaný ako benígna lézia s minimálnym agresívnym potenciálom, po určitom čase sa môže vyvinúť na EK. Včasná diagnostika a chirurgická excízia lézie „*in toto*“ je preto najvhodnejším zvládnutím Ackermanovho nádoru.

Kľúčové slová: verukózný karcinóm, tabakizmus, HPV infekcie

Abstract

Originally known as Ackerman's tumour, nowadays more frequently called a verrucous carcinoma (VC) is a special form of spinocellular (epidermoid) carcinoma (SCC or EC). It is a superficial and non-metastasizing, non-invasive type of an exophytic papillary carcinoma. Similarly to other carcinomas, it is created on the basis of a premalignant lesion (most frequently a verrucous hyperplasia) and in some cases it can even develop into the invasive form of an epidermoid carcinoma. It mostly occurs in elderly men and its creation is associated with tobacco use. In the oral cavity it appears predominantly on the buccal mucosa which is followed by the gingiva, palate and floor of the mouth. Clinically, it manifests as proliferative finger-like projections resembling a cauliflower. Histologically, it is characterised by the formation of papillary or verruciform surface proliferations with parakeratin plugs. The parakeratin plugs between the surface projections are seen with an intense infiltrate of chronic inflammatory cells in the connective tissue, thus requiring expertise in diagnosis setting. Although verrucous carcinoma is illustrated as a benign lesion „*in toto*“ is the most appropriate management of Ackerman's tumour.

Key words: squamous cell verrucous carcinoma, tobacco, HPV infections

Definícia

Verukózný karcinóm je „*low-grade*“ variant orálneho skvamocelulárneho (na slizniciach epidermoidného) karcinómu (M8051/3).

História

V roku 1948 L. V. Ackerman [1] ako prvý detailne opísal verukóznú léziu v dutine ústnej, ktorá bola pomenovaná ako verukózný karcinóm už v roku 1944, v sérii prípadov opísaných Burdorffom, Ackermanom a Robinsonom [2]. Už Ackerman pripomenul, že vznik tejto lézie má závislosť

od žuvania tabaku, pretože v skupine 31 sledovaných pacientov 11 boli „žuvači“ tabaku. Táto teória síce nikdy úplne nestratila svoju platnosť, aj keď vznik verukózneho karcinómu bol mnohokrát dokázaný aj na iných extraorálnych slizniciach, ako napr. laryngeálnej, vulválnej, tiež na sliznici glans penis a preputium, anorektálne, sinonazálne a ezofageálne. Neskôr boli opísané prípady VK aj na koži prsníka, axily, zvukovodu, dlaniach a ploskách nôh. Tumor na extraorálnych tkanivách vylučoval priamy účinok tabaku na vznik VK. Ďalšími vyšetreniami bol dokázaný vznik VK na základe infekcie ľudským papilomavírusom (HPV), najmä subtypmi 16 a 18 [3, 4].

VK predstavuje menej ako 1 až 10 % zo všetkých spinocelulárnych karcinómov. Rozdiel incidencie je zapríčinený zvykom v spoločnosti žuť tabak. Medzi 411 534 prípadmi karcinómov hlavy a krku, hodnotených v NCD (*National Cancer Database*) v rokoch 1985 – 1996 bolo iba 0,6 % prípadov diagnostikovaných ako VK [4].

Etiopatogenéza

Za najdôležitejší etiopatogenetický vplyv pre vznik VK sa považuje tabak, najmä vo forme žuvacieho alebo „šnupacieho“ typu. Z ďalších vyvolávajúcich momentov sa spomína niekoľko prípadov vzniku VK v súvislosti s infekciou HPV 16 a 18. U VK sa zistila aj mutácia génu p53, ktorý je zodpovedný za potlačenie aktivity nádorového rastu. Iba málo prípadov VK je dokumentovaných v súvislosti s Epstein-Barrovej vírusom. Za predisponujúce faktory sa považujú aj syfilis, chronické zubné infekcie a Plummer Vinsonov syndróm.

VK postihuje prevažne mužskú populáciu; u žien prevažne tých, ktoré užívajú tabak na žutie či na „šnupanie“ [4, 5].

Klinický obraz

VK sa vyskytuje predovšetkým u starších mužov nad 55 rokov (priemerný vek 65 – 70 rokov). V oblastiach, kde ženy užívajú tabak na „šnupanie“, vyskytuje sa u nich vo vyšších decéniách. Najčastejšou lokalizáciou v dutine ústnej je mandibulárne vestibulum, gingíva, bukálna sliznica, jazyk a tvrdé podnebie. V podstate lokalizácia korešponduje s uložením tabaku v ústnej dutine. V kultúrach, kde sa žuvací tabak zvykne umiestňovať v maxilárnom vestibule alebo pod jazykom, je lokalizácia VK práve v týchto miestach najčastejšia. Zmeny sliznice pri diagnóze VK pacient zvyčajne opisuje až dva či tri roky predtým. Lézia má charakter difúzných, dobre ohraničených, hrubých ložísk s papilárnymi alebo verukóznymi projekciami (Obr. 1). Farba lézií býva belavá, ale niekedy môže mať erytematózny odtieň, alebo je ružová. Farba závisí najmä od hrúbky keratínu na povrchu alebo na intenzite zápalovej stromálnej reakcie v spodine lezionálneho tkaniva. Pacienti sa sťažujú skôr na problémy s prijímaním potravy, ako s bolestivosťou samotného tumoru. Bez liečby môže tumor deštruovať priľahlé štruktúry, ako napríklad kosť, chrupku, svaly a slinné žľazy (Obr. 2). VK zriedkakedy metastázuje. V regionálnych lymfatických uzlinách sa histologicky pozoruje častejšie chronická antigénna stimulácia tkaniva, ako prítomnosť metastázy. Na slizničnom povrchu v okolí sa môže vyskytovať leukoplakia, alebo tabaková ložisková keratóza. VK sa môže vyvíjať aj na základe takejto vysoko rizikovej prekancerózy, známej ako proliferatívna verukózna leukoplakia (PVL) [4, 5, 6] (Obr. 3).

Tabuľka č. 1. • Súhrn klinických znakov verukózneho karcinómu

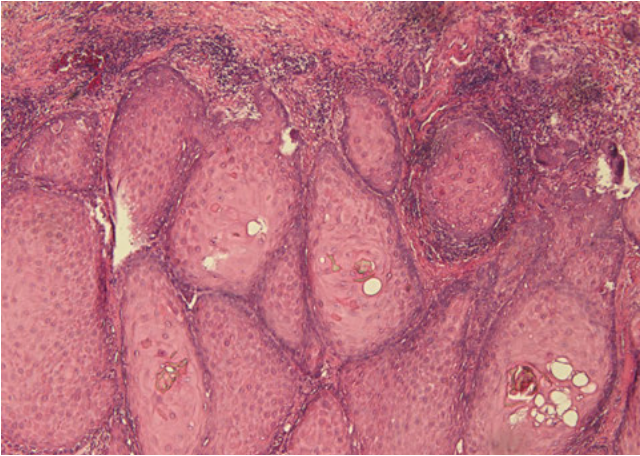
Vek	nad 55 rokov
Pohlavie	častejšie muži
Lokalizácia v ústnej dutine	Mandibulárne vestibulum, gingíva, bukálna sliznica, alveolárna sliznica, tvrdé podnebie, spodina úst
Lokalizácia v extraorálnych tkanivách	hrtan, ezofagus, penis, vagína, skrótum
Klinika	<ul style="list-style-type: none"> • Pomaly proliferujúca lézia, difúzna, exofytická, krytá leukoplakiou • Invazívna lézia prenikajúca okolité tkanivá • Zväčšenie regionálnych lymfatických uzlín • Lézia s mnohopočetnými výbežkami a hlbokými štrbinami • Bolesť a problémy pri žuvaní



Obr. 1 • Rozsiahla, prevažne polypózna tumoriformná lézia dolnej pery



Obr. 2 • Pohľad do ústnej dutiny. Defektný nesonovaný chrup s tumorom v dolnej časti sliznice



Obr. 3 • Verukózný karcinóm v prehľade. Nachádzame dobre diferencované nodulárne štruktúry epitelu, bez viditeľných atypických zmien a hlbšej invázie (HE, 120x)

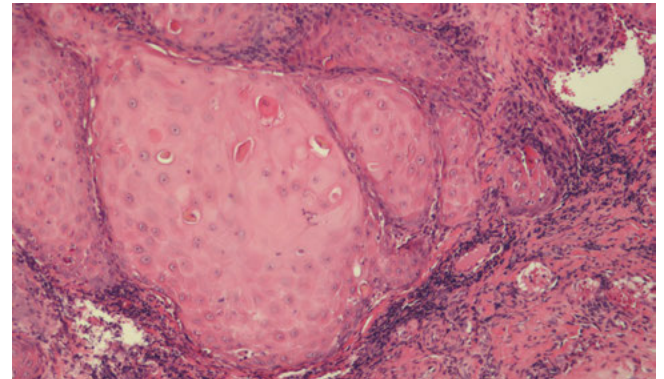
Histologický obraz

VK je niekedy pre histopatológa náročný na diagnostiku. Často má falošne benígny mikroskopický vzhľad. Pri použití prehľadného zväčšenia možno pozorovať exoendogénny rastový vzor. Tento je charakterizovaný širokými a predĺženými „reteridges“, ktoré nie sú ostré, ale hrubšie a odtláčajú okolité spojivové tkanivo (Obr. 4). Na povrchu je zvyčajne hrubá vrstva keratínu (obyčajne parakeratózy), ktorý formuje papilárny alebo verukózný vzhľad povrchu lézie. Parakeratín typicky vyplňa početné štrbiny alebo krypty (parakeratínové „zátky“) medzi povrchovými výbežkami. Tieto výbežky môžu byť dlhé a ostré, alebo krátke a oblé. Lezionálne epitélie všeobecne vykazujú primeranú maturáciu, so žiadnymi významnými bunkovými atypiami (Obr. 5). Často býva prítomná intenzívna stromálna lymfocytová reakcia, najmä v spojivovom tkanive v okrajoch a spodiny lézie (Obr. 4 a 5).

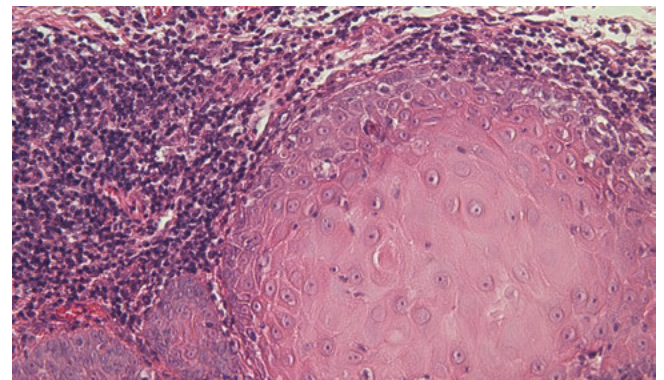
Dôkaz vírusovej etiológie v lézii nemusí byť vždy jednoznačný (Obr. 5). Histopatologická diagnóza VK závisí od adekvátnej excízie. Pretože samotné epitelové bunky tumoru nie sú atypické ani dysplastické, patológ musí hodnotiť celkový histopatologický obraz tumoru. Adekvátna vzorka tkaniva je nevyhnutne potrebná, pretože asi v 20 % sa VK vyvíja v niektorých plochách aj v podobe klasického spinocelulárneho (epidermoidného) karcinómu, ktorý svedčí pre horšiu prognózu tumoru. V histopatologickom obraze, v rámci diferenciálnej diagnostiky, VK chýbajú dysplázie, ktoré sú typické pre SCK. Podľa Ackermana, „verukózný karcinóm, ktorý má ložiská dysplázie a pleomorfie epitelových buniek, nie je verukózný karcinóm“. Charakteristickou črtou je tvorba „púčikovitých“ *reteridges*, ktoré majú celistvú bazálnu membránu. Mitotická aktivita je minimálna, avšak imunohistochemický dôkaz zvýšenej proliferatívnej aktivity je častý (Obr. 6). Metastázy sú však zriedkavé, až výnimočné. Vyskytuje sa však infiltrácia okolitých tkanív nádorovým tkanivom. Prítomné je množstvo keratínu, či parakeratínu v štrbinách a na papilárnych výbežkoch. Diferenciálne diagnosticky prichádzajú do úvahy najmä omyly s podhodnotením nádoru a to zámena s papilómami alebo s benignou epitelovou hyperpláziou sliznice [4, 5, 6].

Tabuľka č. 2 • Súhrnný typický histopatologický obraz verukózneho karcinómu

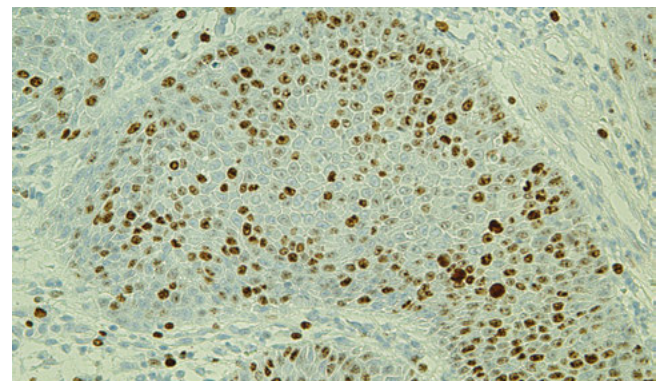
Exoendofytický rast nádoru
Verukózný povrch s vyplnenými štrbinami parakeratínom
"Púčikovité" <i>reteridges</i>
Tenzné hranice lézie bez zápalovej infiltrácie
Subepitelový zápalový infiltrát
Cytologicky benigná charakteristika



Obr. 4 • Verukózný karcinóm. Detail. Medzi epitelovými bunkami sú niektoré apoptotické. V spodine stredne intenzívna stromálna reakcia (HE, 240x).



Obr. 5 • Verukózný karcinóm. Jeho histopatologický obraz bez závažných malígnych zmien, môže spôsobiť podcenenie diagnózy a vážny diagnostický omyl (HE, 240x)



Obr. 6 • Verukózný karcinóm má pomerne vysokú proliferatívnu aktivitu cca do 20 % bunkových jadier (MIB-1, 240x)

Diferenciálna diagnóza

CK môže byť odlišený od invazívneho SCK iba histopatologicky. Niektoré invazívne SCK sú makroskopicky papilárne a exofytické a môžu veľmi pripomínať VK. Rozdielom týchto dvoch nádorov je chýbanie metastáz u VK. Iné ochorenia, ako leukoplakia bez dysplázie a orálna verukózna hyperplázia, môžu napodobovať VK. Verukózna hyperplázia je „verukózna“ v klinickom aj histopatologickom obraze. V praxi sa tieto dve lézie môžu podobať a preto aj ich liečba je podobná, a lieči sa rovnakým postupom ako VK. Na VK sa môže podobať ložisko orálneho lichen planusu alebo hypertrofická kandidiáza. Naopak, malé VK môžu byť diferenciálne diagnosticky neodlíšiteľné od skvamóznych papilómov [4, 7].

Liečba a prognóza

Pre VK môže byť typický aj výskyt viacerých lézií v ústnej dutine, alebo šírenie sa VK do iných regii, najmä do faryngu. Pri diagnóze VK je dôležité použiť vyšetrovacie zrkadlá a/alebo fibroskopické vyšetrenie v spolupráci s ORL špecialistami, a to najmä oblasť nazofaryngu a laryngofaryngu. Pre kompletizáciu diagnostiky sa používajú aj znázorňovacie metódy, vrátane panoramatického RTG vyšetrenia, CT a MR.

Pretože VK iba málokedy metastázuje, zvyčajne je postačujúcim terapeutickým postupom výkon dostatočnej chirurgickej resekcie, bez radikálnej disekcie krčných

lymfatických uzlín. Ani excízia VK nemusí byť extenzívna. Zvyčajne býva v takom rozsahu, ako sa robí pri excidovaní klasického spinocelulárneho karcinómu podobnej veľkosti. Pri takomto postupe až 90 % pacientov sa považuje za vyliečených, pretože do piatich rokov nemajú recidívu. Chyby terapie možno pozorovať u pacientov s rozsiahlymi ložiskami VK, alebo s prítomnosťou aj iných, napr. systémových ochorení. Neúspech liečby môže vyplývať aj z podhodnotenia tumoru v prípade, keď VK obsahuje ložiská klasického, agresívnejšie sa správajúceho spinocelulárneho karcinómu. Rádioterapia sa považuje za menej efektívnu oproti chirurgickej liečbe. Iným dôvodom pre nevyužívanie rádioterapie sú opísané prípady vzniku dediferencovaných a/alebo anaplastických ložísk spinocelulárneho karcinómu vo VK. Chemoterapia môže dočasne redukovať veľkosť VK a môže byť východiskom pre terapiu rozsiahlych či inoperabilných VK. Existujú prípady, v ktorých sa opisuje úspech liečby po rádiochemoterapii, alebo po fotodynamickej liečbe [4, 5, 8].

Záver

Pre pacientov s VK sa odporúča kontrolné klinické vyšetrenie ústnej dutiny a vyšetrovacími zrkadlami alebo fibroskopicky v oblasti nasofaryngu a laryngofaryngu. Odporúča sa vyšetrenie každé 4 mesiace prvých dva roky, po tomto období raz za pol roka [4].

Literatúra

1. Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23: 670-678, 1948.
2. Burdorf WN, Ackerman LV, Robinson HBG: Ellis Fischel State Cancer Hospital number: symposium on twenty cases of benign and malignant lesions of the oral cavity, from the Ellis Fishcel State Cancer Hospital, Columbia, Missouri, *Am J Orthod Oral Surg* 30: 353-372, 1944.
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Saunders Elsevier St. Louis, Missouri 2009, 968. ISBN: 978-1-4160-3435-3.
4. Marx RE, Stern D: *Oral a maxillofacial pathology*, Vol. I. 2nd.Ed. Quintessence Publ.Co, Inc Chicago. Warsaw 2012, 482. ISBN: 978-0-86715-512-9.
5. Nagalaxmi V, Swetha Reddy A, Srikanth K, Faisal Z., Anshul S: Ackerman's Tumour of Mouth: Review with Case Reports. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 11, November 2014, ISSN 2250-3153.
6. Kannan A, Sumathy C, Jayanth Kumar V, Anitha B, Koteswaran D: Verrucous Carcinoma-Now and Then. *Annals and Essences of Dentistry*, 2012; 4(3): 39-41.
7. Bagan J, Scully C, Jiminez Y, Martorell M: Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral diseases* 2010; 16: 328-32.
8. Sorger K, Myrden JA: Verrucous carcinoma of the buccalmucosa in tobacco chewers. *Canadian Medical Association Journal*, 1960, 83, 1413-1417.