

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Orális Diagnosztikai Tanszék*
Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet**

Szájüregi leukoplakiák előfordulása és hisztopatológiai vizsgálata

DR. BUKOVSZKY BOTOND*, DR. SIMONFFY LÁSZLÓ*, DR. GYULAI-GAÁL SZABOLCS*,
DR. JÁKOB NOÉMI**, DR. DOBÓ-NAGY CSABA*

Bevezetés: A szájüregi potenciálisan rosszindulatú elváltozások közül az egyik leggyakoribb lézió a leukoplakia. Fontos tisztázni, hogy a klinikailag leukoplakiának diagnosztizált esetek mögött milyen hisztopatológiai diagnózis áll, amely döntően meghatározza a prognózist és a szükséges terápiát.

Anyag és módszer: 2021. április és 2024. április között 75 szájüregi leukoplakiával diagnosztizált betegnél történt szövettani mintavétel a Semmelweis Egyetem Orális Diagnosztikai Tanszék Dento-alveolaris Sebészeti Osztályán. A szövettani minták hisztopatológiai elemzése hematoxin-eozin festett minták alapján történt a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében, bizonyos esetekben immunhisztokémiai vizsgálattal kiegészítve.

Eredmények és megbeszélés: A 75 betegnél a leukoplakiák előfordulási helye, gyakoriság szerinti csökkenő sorrendben: gingiva/fogatlan állcsontgerinc (n = 26), bucca (n = 16), szájfenék (n = 12), nyelv (n = 11), szájpad (n = 6), ajak (n = 2). Ritka esetben multifocalis megjelenés is előfordult (n = 2). A szövettani mintavétel általában próba excisio volt, nem történt meg az elváltozás teljes kimetszése. A hisztopatológiai eredmény 51 esetben hyperkeratosis (dysplasia nélkül), 19 esetben enyhe dysplasia, 5 esetben mérsékelt dysplasia volt. Súlyos dysplasiás eset nem volt. Klinikai homogenitást tekintve 61 esetben homogén és 14 esetben non-homogén volt a leukoplakia. A nem dysplasiás és dysplasiás betegcsoportokat tekintve szignifikánsan gyakrabban állt dysplasia az elváltozás mögött, amennyiben klinikailag non-homogén megjelenést mutatott a leukoplakia (p = 0,0088). A vizsgált beteganyagban 75 beteg közül 32 dohányzik, 43 nem dohányzik. Eredményeink alapján a dohányzás nem volt szignifikáns hatással a dysplasia jelenlétére és súlyosságára. A betegek követése folyamatos (félévenkénti kontrollvizsgálat). Átlagos követési idő: 17,4 hónap (tartomány: 1–38 hónap).

Következtetés: A szájüregi leukoplakiával diagnosztizált betegek esetében szövettani mintavétel szükséges a hisztopatológiai diagnózis felállításához, valamint hosszú távú követés javasolt a késői rosszindulatú átalakulás elkerülésére.

Kulcsszavak: szájüregi rákmegelőző állapot, leukoplakia, dysplasia

Bevezetés

A rákmegelőző állapot olyan kóros sejtekkel jellemezhető elváltozás, amely a rák kialakulásának fokozott kockázatával jár, szemben az ép szövetekkel. Ez klinikailag számos olyan elváltozást foglal magában, amelyeknél fennáll a rák kialakulásának kockázata, és patológiai szempontból is több típust különböztethetünk meg. Elkülöníthetjük egymástól a praecancerosus állapotokat és léziókat. Praecancerosus állapot esetén olyan generalizált, általános állapothoz kapcsolódó elváltozásokról beszélünk, amelyekben a malignus elfajulás gyakorisága szignifikánsan magasabb, mint az egészséges egyének esetében (pl. lichen planus, submucosus fibrosis, sideropenia, discoid lupus erythematosus, cheilitis actinica chronica, cornu cutaneum, epidermolysis bullosa, xeroderma pigmentosum, AIDS). A praecancerosus léziók olyan lokálisan kialakuló, morfológiailag átalakult szöveteket jelentenek, amelyekben a daganatos elváltozás kialakulásának valószínűsége nagyobb, mint a normál szövetekben (pl. orális leuko-

plakia, orális erythroplakia, proliferatív verrucosus leukoplakia). A klinikai gyakorlatban a szájüregi potenciálisan rosszindulatú elváltozások közül gyakran találkozunk leukoplakiával. Fontos tisztázni, hogy a leukoplakia egy klinikai diagnózis, csak a szövettani mintavételt követően állítható fel hisztopatológiai diagnózis. Ez utóbbi jelentősen befolyásolhatja a prognózist és a szükséges terápiát. A szájüregi leukoplakiák esetén a malignizációs ráta 0–64,7% közé esik. A széles tartomány hátterében állnak többek között különbségek a leukoplakia diagnózisának kritériumrendszerében, a lehetséges etiológiai faktorokban, geográfiai elhelyezkedésben, valamint a követési idő hosszában. Malignus átalakulás hosszú, 10 éves követés után is előfordulhat, mely a követés fontosságát támasztja alá [1, 2].

A leukoplakiák kialakulásának háttere sokszor nem tisztázott, melyeket úgynevezett idiopathiás leukoplakiának is nevezünk. Más esetekben oki/rizikó tényezőként szerepel a dohányzás és/vagy alkoholfogyasztás az anamnézisben. Ez a két káros szenvedély szinergista, egymást erősítő hatásáról is beszámolnak az

Érkezett: 2024. augusztus 6.

Elfogadva: 2024. augusztus 29.

DOI <https://doi.org/10.33891/FSZ.117.2.41-46>

irodalomban, különös tekintettel a rákos átalakulásra vonatkozóan. A dohányzás abbahagyása esetén a leukoplakiák sok esetben javulást mutatnak. Emellett krónikus irritáció is okozhatja, súlyosbíthatja az elváltozásokat. A Candida mint etiológiai faktor szerepe vitatott a szájüregi leukoplakiák esetén [3, 4].

A szájüregi leukoplakiák malignus átalakulásának előrejelzésére több paramétert is vizsgálnak, azonban biztos, megbízható marker még nem áll rendelkezésre. A vizsgálatok alapján az elváltozásból vett szövettani minta és hisztopatológiai eredmény (dysplasia jelenléte, dysplasia mértéke), valamint a klinikai megjelenés (homogén vs. non-homogén) azok, amik leginkább segíthetnek a malignus átalakulás előrejelzésében. Ezenkívül felmerül a toluidinkék festés, a Candida albicans jelenléte, és számos molekuláris marker, mint például a p16, Ki-67, p53. Ez utóbbi markerek vizsgálatával számos nyitott kérdés van az irodalomban [2, 4].

A szájüregi leukoplakiák kezelésével kapcsolatban szintén számos a nyitott kérdés. Amennyiben történt szövettani mintavétel, úgy a hisztopatológiai diagnózisnak megfelelően történik a kezelés. Ha nem volt dysplasia az elváltozásban, úgy observatio és hosszú távú követés javasolt, szükség szerint ismételt mintavétellel kiegészítve. Súlyos dysplasia esetén az elváltozás teljes kimetszése javasolt. A sebészi eltávolításkor figyelembe kell venni az anatómiai és funkcionális szempontokat. Lézerterápia szintén szerepel a potenciális kezelések között. Konzervatív terápiaként mind a leukoplakiák kezelésében, mint a szájüregi rákok kialakulásának megelőzésében felmerül különböző lokális hatóanyagok használata, mint például A-vitamin származékok, COX inhibitorok, adenovírus, bleomycin. Ezek hatásosságával és mellékhatásprofiljával kapcsolatban nincsenek egyértelmű eredmények, további vizsgálatokra van szükség. Szisztémás gyógyszeres kezelésről is beszámolnak az irodalomban, azonban ezekben az esetekben sem írtak le egyértelmű kedvező hatást, és ez esetben figyelembe kell venni a szisztémás mellékhatásokat is. A leukoplakiás elváltozások recidívájával szinte minden kezelési mód esetén számolni kell, így az elváltozások teljes eltávolítása esetén is kiemelten fontos a hosszú távú követés [2, 4, 6]. Kutatásunk fő célja a klinikai gyakorlatban előforduló leukoplakiák szövettani háttérének vizsgálata és elemzése. Beteginket hosszú távon követjük, az így született eredmények feldolgozása szintén célkitűzésünk.

Anyag és módszer

A Semmelweis Egyetem Orális Diagnosztikai Tanszék Dento-alveolaris Sebészeti Osztályán 2021. április és 2024. április között 75 szájüregi leukoplakiával diagnosztizált betegről történt szövettani mintavétel. A hisztopatológiai vizsgálatra a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében került sor. A szövettani minták elemzése hematoxilin-eozin (HE) festett

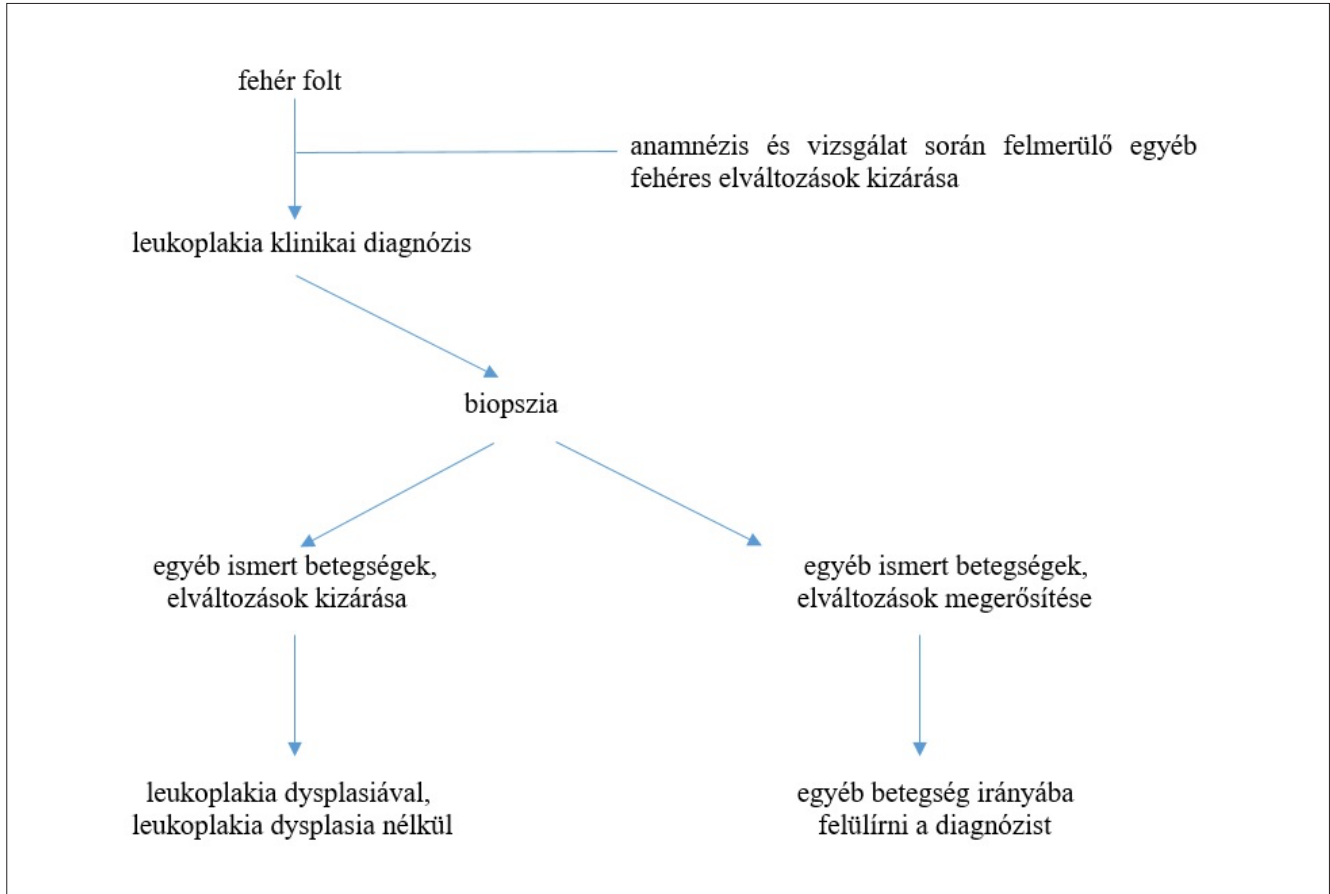
minták alapján történt, mely bizonyos esetekben immunhisztokémiai vizsgálattal (p53, p16, ki67) egészült ki. A dysplasiák osztályozása a hazai és nemzetközi protokollnak megfelelően enyhe, közepes és súlyos dysplasia (azaz grade I, II, III) osztályokba történt. Megjegyzendő, hogy más klasszifikációkban low grade és high grade besorolás szerint osztályozzák ezen elváltozásokat [7]. A statisztikai elemzéshez Fisher-exact tesztet használtunk, a $p \leq 0,05$ eredményt tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények és megbeszélés

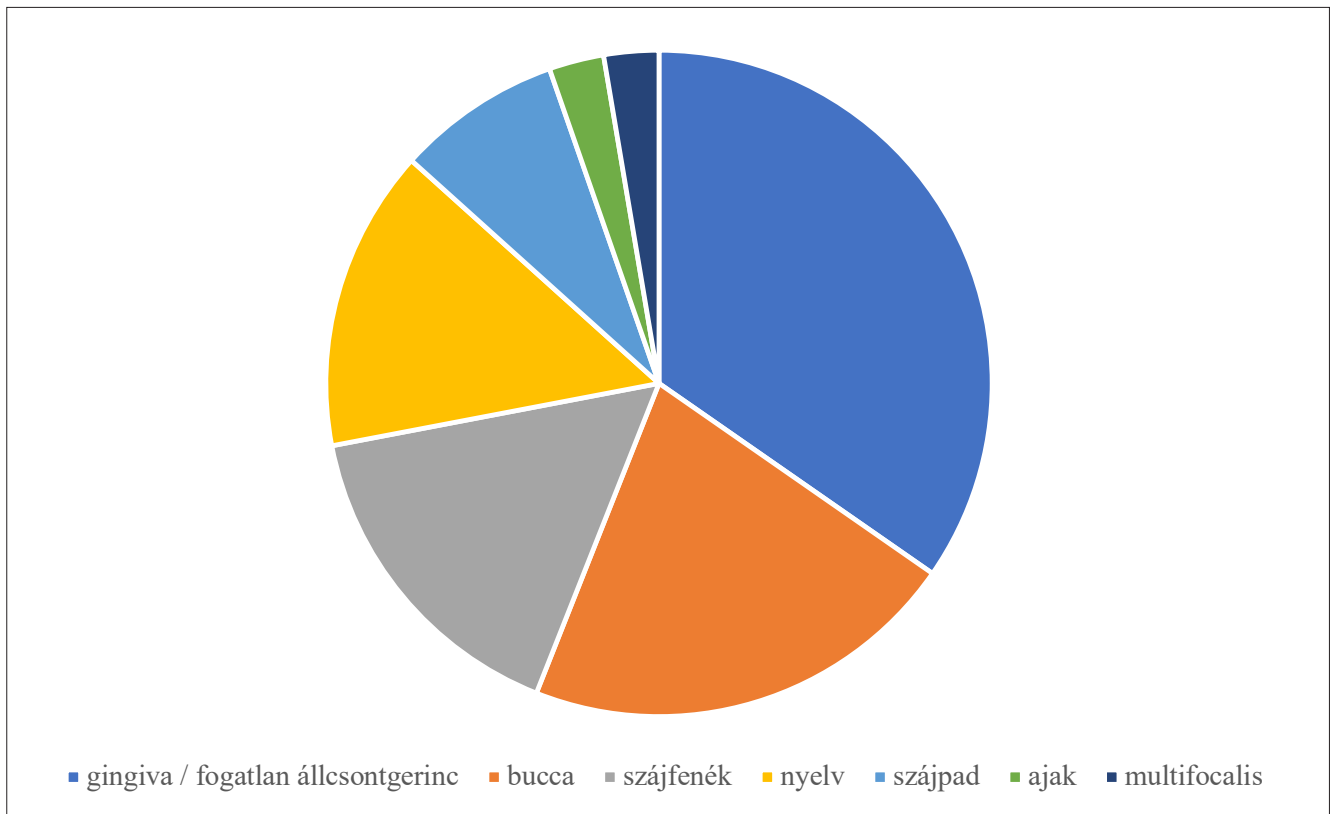
A szájüregi leukoplakiákkal kapcsolatosan számos tanulmány készült mind hazai, mind nemzetközi vonatkozásban, azonban a témában továbbra is sok a nyitott kérdés. A leukoplakiákkal kapcsolatosan kiemelten sok kutatás egy magyar orvoshoz, Bánóczy Jolánhoz köthető [8]. A leukoplakia kifejezés is egy magyar orvostól, Schwimmer Ernőtől származik, melynek jelentése „fehér folt” (görögül: leukos = fehér, plakia = folt), amely a klinikai megjelenésre utal [9]. Habár a szájüregi leukoplakia definíciója és klasszifikációja számos változáson ment keresztül, továbbra is elmondható, hogy ezen elváltozások a szájüregi nyálkahártya fehéres, nem eltörölhető elváltozását jelentik, amik más betegségcsoportba nem sorolhatók [10]. A szájüregi fehér foltok esetén kiemelten nagy jelentősége van a differenciáldiagnózisnak. Az 1. kép szemlélteti a szájüregi fehér foltok diagnosztikájának sémás folyamatát.

Jelen tanulmány a szájüregi leukoplakiák klinikai és szövettani elemzésével foglalkozik. Az 1. táblázat foglalja össze a 75 beteg jellemzőit. Saját eredményeink alapján nőknél kissé gyakrabban fordul elő szájüregi leukoplakia (nők: 53,5% vs. férfiak: 46,7%), melyet más vizsgálatok is alátámasztanak [11]. A dysplasia jelenlétét tekintve a nemek között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,8052$). Az átlagos életkor 59,5 év volt (tartomány: 23–88). Gyakrabban talákoztunk leukoplakiával idősebb (>50 év) betegeknél (57/75, 76%). Az életkornak nem volt szignifikáns hatása a dysplasia gyakoriságára ($p = 0,5648$). A 75 beteg közül 32 páciens dohányzik, 43 nem. Beteganyagunkon a dohányzás nem növelte szignifikánsan sem a dysplasia gyakoriságát ($p = 0,6208$), sem a dysplasia súlyosságát ($p = 0,3256$) leukoplakiás elváltozások esetén. Azonban a dohányzást jelentős rizikófaktorként tartja számon mind a hazai, mind a nemzetközi irodalom. A leukoplakiák rákos átalakulására szignifikáns hatása van a dohányzásnak [2].

Az anatómiai elhelyezkedés szerinti megoszlást mutatja a 2. kép. Leggyakrabban a gingiva/fogatlan állcsontgerinc területén talákoztunk leukoplakiával (26/75, 34,7%), ezt követte a bucca (16/75, 21,3%), a szájfenék (12/75, 16%), a nyelv (11/75, 14,7%), a szájpad (6/75, 8%) és az ajak (2/75, 2,7%). Multifocalis (azaz egyidejűleg több anatómiai régióban jelenlevő)



1. kép: Szájüregi fehér foltok diagnosztikus folyamata



2. kép: Leukoplakiák megoszlása anatómiai lokalizáció szerint

leukoplakia 2 esetben fordult elő (2/75, 2,7%). Egy 2020-as tanulmányban 412 leukoplakiás esetet dolgoztak fel, melyben hasonló eredményekről számoltak be az anatómiai lokalizációk tekintetében [11]. Leggyakrabban esetükben is a gingiva (168/412, 40,8%) területén fordult elő leukoplakia. Ezt követte a nyelv (138/412, 33,5%), a bucca (130/412, 31,6%) és a szájfénék (46/412, 11,2%). Ritkább esetben írtak le leukoplakiát az ajak (19/412, 4,6%) és a száypad (36/412, 8,7%) területén. Bilateralis megjelenéssel 52 esetben találtak (52/412, 14,3%). Az anatómiai lokalizáció befolyásoló tényező lehet a rákos átalakulásra vonatkozóan is. Egy másik beteganyagunkon végzett kutatásunk alapján a leggyakrabban a gingiva területén volt jellemző a malignus transzformáció (46,1%). Megjegyzendő, hogy a fej-nyaki régióban a gége területén levő leukoplakiák esetén a leggyakoribb a malignus transzformáció (50%), azonban ezt a területet nem soroljuk a szájrégi leukoplakiák közé. Multifocalis megjelenés esetén szintén szignifikánsan gyakoribb a rákos átalakulás (47,4%) [2].

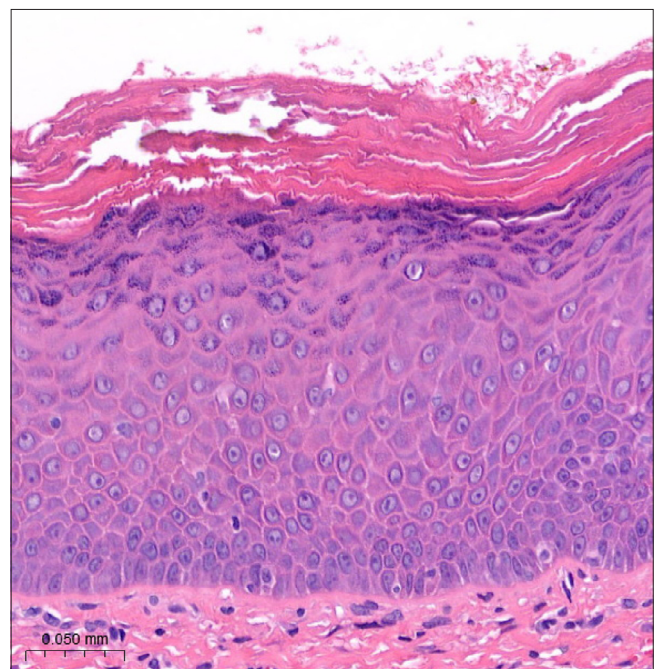
1. táblázat

Jellemzők	n (%)
Összes beteg	75
Nem	
férfi	35 (46,7%)
nő	40 (53,3%)
Életkor	
≤ 50	18 (24%)
> 50	57 (76%)
Dohányzás	
igen	32 (42,7%)
nem	43 (57,3%)
Lézió típusa	
homogén	61 (81,3%)
non-homogén	14 (18,7%)
Lokalizáció	
gingiva / fogatlan állcsontgerinc	26 (34,7%)
bucca	16 (21,3%)
szájfénék	12 (16%)
nyelv	11 (14,7%)
száypad	6 (8%)
ajak	2 (2,7%)
multifocalis	2 (2,7%)
Hisztopatológia	
hyperkeratosis	51 (68%)
enyhe dysplasia	19 (25,3%)
mérsékelt dysplasia	5 (6,7%)
súlyos dysplasia	0 (0%)

A leukoplakiák klinikai megjelenése szerint megkülönböztetünk homogén és non-homogén formákat, melyek közül a homogén esetek gyakoribbak. Tanulmányunk-

ban 61 homogén (81,3%) és 14 non-homogén (18,7%) esettel talákoztunk. Rubert és munkatársai nagy elemszámú vizsgálatában meglehetősen hasonló eredményekről számoltak be: homogén esetek 81,6% és non-homogén esetek 18,4% [11]. Egyes tanulmányok szerint a leukoplakia megjelenési formája (homogén vs. non-homogén leukoplakia) szerint eltérő lehet a gyakoriság az anatómiai lokalizációban, a homogén formák gyakoribbak a nyelv és szájfénék területén, míg a proliferatív formák a bucca és gingiva területén fordulnak elő gyakrabban [12]. Saját eredményeink alapján homogén esetek leggyakrabban a gingiva területén, míg non-homogén esetek leginkább a bucca és nyelv területén fordultak elő. A nem dysplasiás és dysplasiás betegcsoportokat tekintve szignifikánsan gyakrabban állt dysplasia az elváltozás mögött, amennyiben klinikailag non-homogén megjelenést mutatott a leukoplakia ($p = 0,0088$).

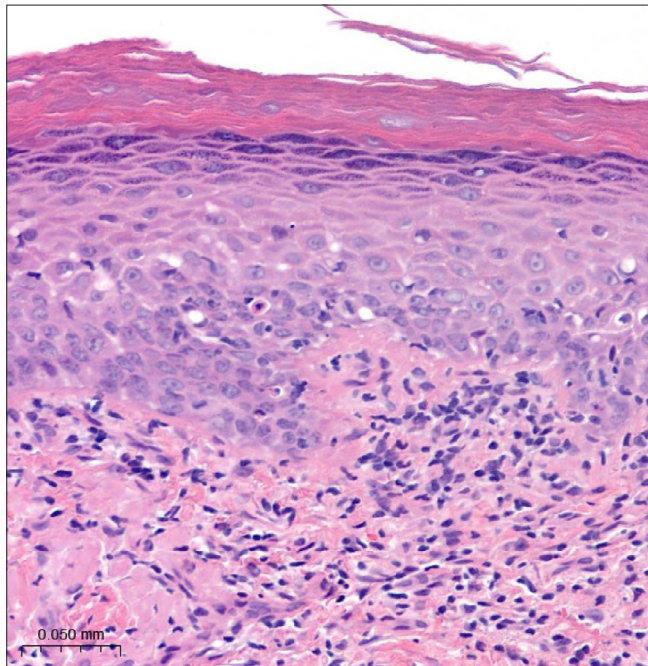
A szájrégi nyálkahártyából vett minták esetén normális esetben többrétegű el nem szarusodó laphámmal találkozunk. A szájrégi leukoplakiák esetén sok esetben találkozunk ettől eltérően, hyperkeratosis / orthokeratosis / parakeratosis véleményező leletekkel. Amennyiben atypiát mutató sejtek is jelen vannak a fokozott elszarusodást mutató sejtek mellett, úgy dysplasiáról beszélünk. Attól függően, hogy a hám rétegének mekkora területét érintik a dysplastikus sejtek, megkülönböztetünk enyhe, közepes (mérsékelt) és súlyos dysplasiás eseteket. Amennyiben a kóros sejtek a hám teljes vastagságát érintik, azonban nem törik át a basal membránt, in situ carcinomáról beszélünk. Invazív laphámrák esetén a basal membránt is áttörik a rákos sejtek. Saját beteganyagunkon a hisztopatológiai eredmény 51 esetben hyperkeratosis (dysplasia nélkül) (3. kép), 19 esetben enyhe dysplasia (4. kép), 5 esetben mérsé-



3. kép: Dysplasia nélküli szövettani kép, hyperkeratosis (HE festés, 40x nagyítás)

kelt dysplasia volt (5. kép). Súlyos dysplasiás esettel nem találkoztunk. Beteganyagunkon a hisztopatológiai vizsgálatok során bizonyos esetekben immunhisztokémiai vizsgálat is történt (p53, p16, ki67). A kis esetszámú vizsgálat miatt jelenleg nem áll rendelkezésre elég információ ahhoz, hogy következtetéseket tudjunk levonni, azonban ezen markerek elemzése fontos lehet az elváltozások prognózisának, terápiájának megítélésében, így ezekkel kapcsolatosan további vizsgálatokat tervezünk.

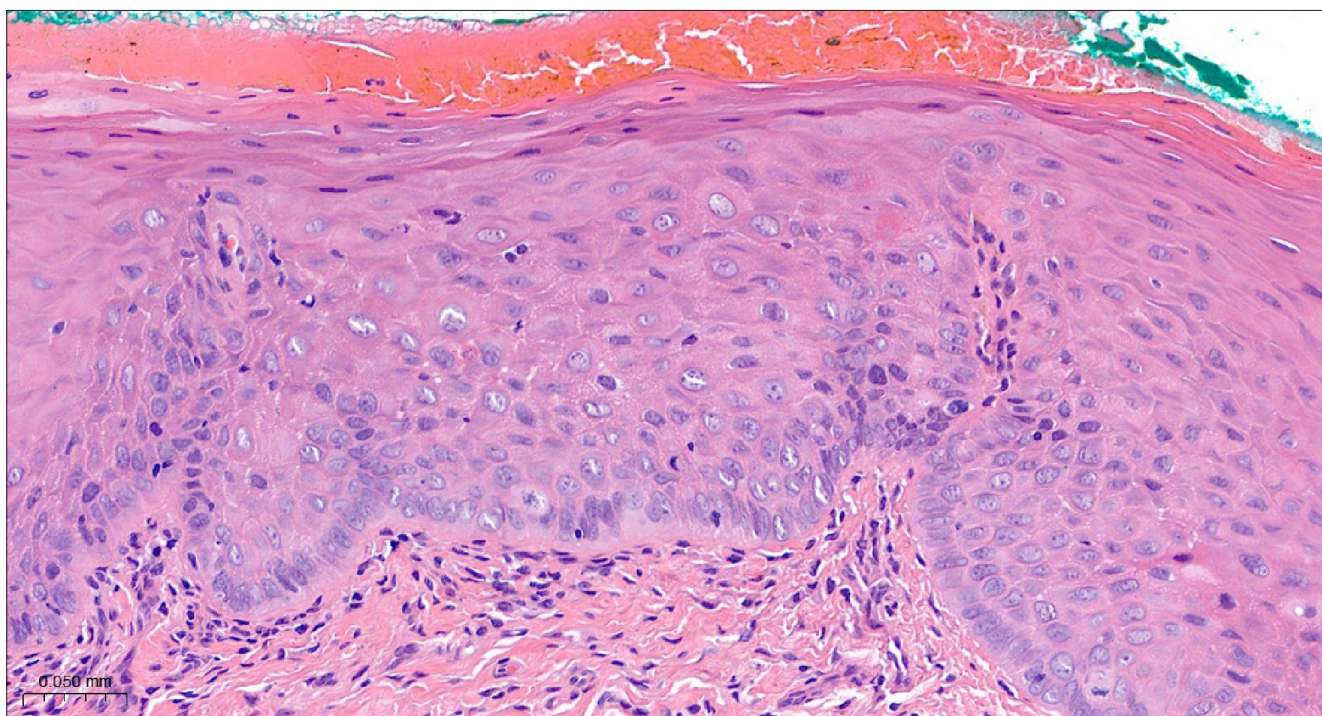
Betegeinket folyamatosan követjük féléves kontrollvizsgálatokkal. Átlagos követési idő: 17,4 hónap (tartomány: 1–38 hónap). Amennyiben az elváltozás klinikai megjelenése gyanússá válik, illetve dysplasia volt jelen az első alkalommal vett mintában, úgy ismételt szövettani mintavételt végzünk. Teljes remisszió csak az elváltozások teljes eltávolítása esetén volt, recidíva ezekben az esetekben nem alakult ki. Egy esetben (nyelvszélen levő, enyhe dysplasiát mutató leukoplakia) 2 éves követés után az elváltozás klinikai megjelenése változott, nagyobb területen vöröses komponenseket is mutatott (erythroplakia), így ismételt mintavétel történt, melynek eredménye in situ carcinoma lett. Erythroplakia esetén a szövettani eredmény nagyon gyakran nem csak dysplasia, hanem in situ vagy invazív carcinoma, így az elváltozás teljes eltávolítása szükséges [13].



4. kép: Enyhe dysplasiát mutató szövettani kép (HE festés, 40x nagyítás)

Következtetés

A fogorvosi–szájsebészeti klinikai gyakorlatban gyakran találkozhatunk leukoplakiás elváltozásokkal, mely esetekben fontos a megfelelő szakrendelésre irányítás, a szövettani mintavétel, a hisztopatológiai eredménynek megfelelő terápia, valamint a hosszú távú követés, szükség szerint ismételt szövettani mintavétellel kiegészítve. A klinikailag non-homogén esetek nagyobb rizikót jelentenek mind a dysplasia jelenlétére, mind a malignus átalakulás valószínűségére. A dysplasia jelenléte és foka emelkedett rizikót jelent a rákos átalakulásra.



5. kép: Mérsékelt dysplasiát mutató szövettani kép (HE festés, 40x nagyítás)

Irodalom

1. WARNAKULASURIYA S, ARIYAWARDANA A: Malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016; (45): 155–166. <https://doi.org/10.1111/jop.12339>
2. BUKOVSKY B, FODOR J, TÓTH E, KOCSIS SZS, OBERNA F, FERENCZI Ö, POLGÁR C: Malignant transformation and long-term outcome of oral and laryngeal leukoplakia. *J Clin Med* 2023; (12): 4255. <https://doi.org/10.3390/jcm12134255>
3. KAYALVIZHI EB, LAKSHMAN VL, SITRA G, YOGA S, KANMANI R, MEGALAI N: Oral leukoplakia: A review and its update. *J med radiol pathol surg* 2016; 2, 18–22. <https://doi.org/10.15713/ins.jmrps.52>
4. VAN DER WAAL I: Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19 (4): 386–390. <https://doi.org/10.4317/medoral.20205>
5. CHAU L, JABARA JT, LAI W, SVIDER PF, WARNER BM, LIN HS, RAZA SN, FRIBLEY AM: Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. *Oral Oncol* 2017; (67): 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.014>
6. HOLMSTRUP P, DABELSTEEN E: Oral leukoplakia-to treat or not to treat. *Oral Dis* 2016; 22 (6): 494–497. <https://doi.org/10.1111/odi.12443>
7. BROUNS ER, EVREN I, WILS LJ, POELL JB, BRAKENHOFF RH, BLOEMENA E, DE VISSCHER JGAM: Oral leukoplakia classification and staging system with incorporation of differentiated dysplasia. *Oral Dis* 2023; 29 (7): 2667–2676. <https://doi.org/10.1111/odi.14295>
8. BÁNÓCZY J: Oral Leukoplakia. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-7564-4>
9. SCHWIMMER E: A szájújr önszervi nyáktelepei. Leukoplakia buccalis. Budapest, 1878.
10. BUKOVSKY B: Rákos és rák megelőző állapotok története: szájüregi leukoplakia definíciók és klasszifikációk változása. *Kaleidoscope* 2022; 12/24: 245–254. <https://doi.org/10.17107/KH.2022.24.245-254>
11. RUBERT A, BAGÁN L, BAGÁN JV: Oral leukoplakia, a clinical-histopathological study in 412 patients. *J Clin Exp Dent* 2020; (12): 540–546. <https://doi.org/10.4317/jced.57091>
12. Woo SB: Oral epithelial dysplasia and premalignancy. *Head Neck Pathol* 2019; (13): 423–439. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01020-6>
13. SPEIGHT PM, KHURRAM SA, KUJAN O: Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125 (6): 612–627. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>

Original article

BUKOVSKY B, SIMONFFY L, GYULAI-GAÁL SZ, JÁKOB N, DOBÓ-NAGY Cs

Incidence and histopathological examination of oral leukoplakia

Introduction: Leukoplakia is one of the most common lesions of potentially malignant lesions of the oral cavity. It is important to clarify the histopathological diagnosis underlying cases clinically diagnosed as leukoplakia, which is crucial in determining the prognosis and the required therapy.

Material and Methods: 75 patients diagnosed with oral leukoplakia were histologically sampled between April 2021 and April 2024 at the Department of Oral Diagnostics, Department of Dento-alveolar Surgery, Semmelweis University. Histopathological analysis of the histopathological samples was performed on the basis of hematoxylin-eosin staining and in selected cases immunohistochemical analysis was performed at the Department of Pathology and Experimental Cancer Research.

Results and discussion: The 75 patients were classified according to the location of leukoplakia in decreasing order of frequency: gingiva/ edentulous jaw ridge (n = 26), buccal (n = 16), floor of the mouth (n = 12), tongue (n = 11), palate (n = 6), lip (n = 2). Multifocal appearance was also seen (n = 2). Histological sampling was usually a partial and not total excision of the lesion. Histopathological findings were hyperkeratosis (without dysplasia) in 51 cases, 19 cases with mild dysplasia, 5 cases with moderate dysplasia. There were no cases with severe dysplasia. In 61 cases were homogeneous and in 14 cases non-homogeneous leukoplakia. Dysplasia was significantly more frequent in clinically non-homogeneous leukoplakia (p = 0.0088). 32 of the 75 patients were smokers and 43 were non-smokers. Our results showed that smoking had no significant effect on the presence and severity of dysplasia. Patients were followed up continuously (6 months follow-up). Average follow-up time: 17.4 months (range: 1–38 months).

Conclusion: Patients diagnosed with oral leukoplakia require histopathological sampling for histopathological examination and long-term follow-up is recommended to prevent late malignant transformation.

Keywords: potentially malignant lesions, leukoplakia, dysplasia