

Suun levyepiteelidysplasiat

Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksen histologisen laboratorion näytteet 1982–2011

Suupatologian ja suurradiologian oppiaineen
syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Sanna Korpinen

Ohjaajat:
HLT, EHL, yliopistonlehtori Jaana Willberg
HLL, väitöskirjatutkija Riikka Ellonen

26.04.2023

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Hammaslääketieteen laitos

KORPINEN, SANNA: Suun levyepiteelidysplasiat – Turun hammaslääketieteen laitoksen histologisen laboratorion näytteet 1982–2011

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.
Suupatologia ja suurradiologia
Huhtikuu 2023

Suuontelon ja kielen syövästä valtaosa on levyepiteelikarsinoomia, joita edeltää usein histologisesti havaittava epiteelin dysplasia. Dysplasia on yhdistelmä epiteelin solutason muutoksia ja arkkitehtonisia muutoksia ja se voi esiintyä kliinisesti terveellä limakalvolla tai suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävien muutosten ja tilojen yhteydessä. Tämän syventävien opintojen tutkielman tarkoituksena on kuvailla vuosina 1982–2011 Turun yliopiston histopatologisen laboratorion näytteistä diagnosoituja suun levyepiteelidysplasioita.

Tutkimuksen aineistona on 681 potilasta, joiden kudospäätteestä on diagnosoitu levyepiteelidysplasia Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksen histopatologisessa laboratoriossa vuosina 1982–2011. Aineistosta on suljettu pois potilaat, joilla oli samanaikaisesti tai aiemmin esiintynyt levyepiteelikarsinoma.

Levyepiteelidysplasia diagnosoitiin keskimäärin 60-vuotiaana, miehillä aiemmin kuin naisilla. Potilaista 60 % oli naisia. Selvä enemmistö diagnosoituista dysplasioista oli luokiteltu lieväksi, kohtalaisia tai vakavia oli vain kolmasosa dysplasioista. Tyypillisimmät sijaintipaikat olivat kieli ja suun ja posken limakalvo. Lähes puolessa tapauksista dysplasian tarkkaa sijaintia ei ollut määritetty. Vakavaa dysplasiaa havaittiin eniten kielessä ja suun pohjassa. Levyepiteelidysplasian lisäksi näytteistä oli yleisimmin diagnosoitu epiteelin hyperplasia, hyperkeratoosi, haavauma tai punajakälä. Aineiston potilaista 7,5 %:lla diagnosoitiin myöhemmin suusyöpä.

Tämän tutkimuksen ja kirjallisuuden perusteella suun ja hampaiston tutkimukseen kuuluva limakalvojen tutkimus on syytä tehdä huolellisesti yli 55-vuotiailla ja kiinnittää erityistä huomiota kieleen. Epiteelin dysplasian malignisoitumisriski on merkittävästi kohonnut kohtalaisten ja vakavien dysplasioiden kohdalla, joten niitä tulee seurata säännöllisesti ja ottaa herkästi uusia koepaloja. Levyepiteelidysplasian diagnostiikassa on tärkeää huomioida epiteelin muutosten laaja kirjo ja hyödyntää suupatologian erityisosaamista.

Avainsanat: levyepiteelidysplasia, suusyöpä, suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävä muutos

Sisällysluettelo

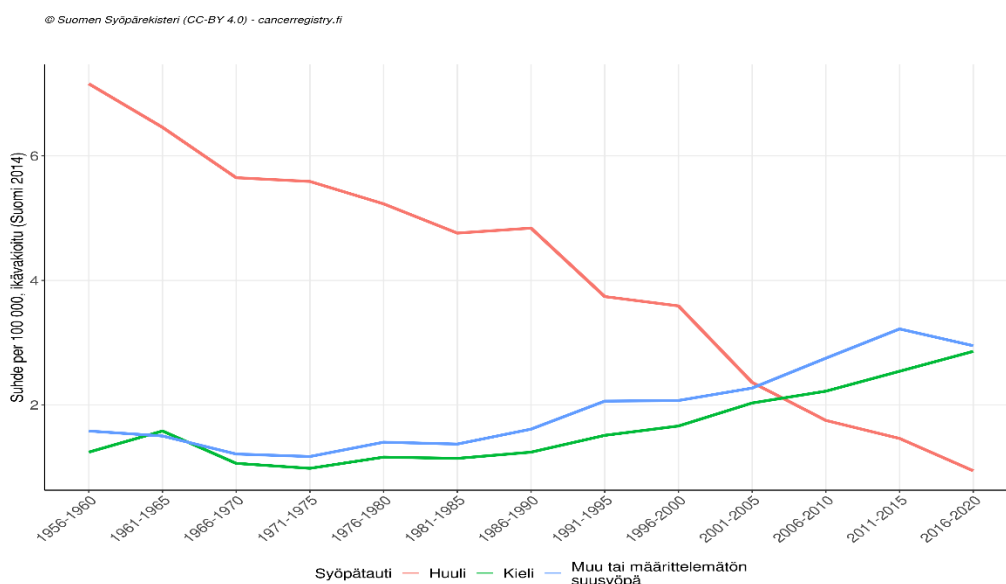
1	Johdanto	4
1.1	Suusyöpä	4
1.2	Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävät muutokset ja tilat	5
1.3	Levyepiteelidysplasia	7
1.3.1	Dysplasian kriteerit ja luokittelu	7
1.3.2	Dysplasian yhteys syöpäriskiin	9
1.3.3	Dysplasian seuranta	10
2	Aineisto ja menetelmät	11
2.1	Aineisto	11
2.2	Digipatologia	12
3	Tulokset	14
3.1	Dysplasian esiintyvyys	14
3.2	Ikä ja sukupuoli	14
3.3	Dysplasian aste ja sijainti	14
3.4	Suusyövän kehittyminen	16
4	Pohdinta	17
	Lähteet	20

1 Johdanto

1.1 Suusyöpä

Suuontelon tai huulen syöpä on maailman 16. yleisin syöpä (WHO Cancer today 2020). Suuontelon syövistä noin 90 % on levyepiteelikarsinomia, joita edeltää usein kudoksenäytteestä histologisesti havaittava epiteelin dysplasia.

Suusyövän maailmanlaajuinen esiintyvyys vuonna 2020 oli 4,1 tapausta 100000 henkilöä kohden ja kuolleisuus 0,79 kuollutta 100000 tapausta kohden. Maantieteellisesti suuontelon tai huulen syöpää esiintyy paljon Etelä-Aasiassa, Australiassa ja Oseaniassa sekä Keski- ja Itä-Euroopassa. Miehillä suusyövän esiintyvyys on lähes kolminkertainen naisiin verrattuna. (WHO Cancer today 2020.) Vuonna 2020 Suomessa todettiin 175 kielisyöpää, 49 huulisyöpää ja 173 muuta suusyöpää. Kaikkia näitä kolmea syöpää esiintyi enemmän miehillä kuin naisilla. Suun alueen syövistä kielisyövän ja suusyövän ilmaantuvuus on Suomessa nousut viimeisen 30 vuoden aikana ja huulisyövän ilmaantuvuus puolestaan laskenut (kuva 1). Vuosina 2016–2020 kuolleisuus Suomessa kielisyöpään oli 0,84 ja muuhun suusyöpään 1,1 100000 asukasta kohden. (Suomen Syöpärekisteri 2020.)



Kuva 1 Suusyövän ilmaantuvuus Suomessa (Suomen syöpärekisteri 2020)

Suusyövän tärkeimmät riskitekijät ovat tupakka ja alkoholi. Myös HPV-infektio suurentaa suusyövän riskiä, mutta riskin suuruus on vielä osittain epäselvä. Korkean riskin tyyppien HPV16 ja HPV18 DNA:ta havaitaan noin 30 % suusyöpätapauksista, mutta niitä voidaan havaita myös terveeltä limakalvolta (Syrjänen ym. 2011). Aktiivista HPV-infektiota voidaan osoittaa noin 2–16 %:ssa suuontelon karsinoomista (De la Cour ym. 2018).

1.2 Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävät muutokset ja tilat

Kliinisesti voidaan tunnistaa useita suusyöpävaaraa mahdollisesti lisääviä muutoksia ja tiloja (*oral potentially malignant disorders, OPMDs*), joihin liittyy vaihteleva riski suuontelon tai huulen syövän kehittymisestä joko itse kliinisen muutoksen alueelle tai muualle suun limakalvolle. Useat näistä muodostavat punaisia, valkoisia tai täplikkäitä muutoksia suun limakalvoille. Yleisin suusyöpävaaraa lisäävä muutos on leukoplakia, jota käytetään kliinisenä diagnoosina valkoiselle limakalvomutokselle, jota ei voi diagnosoida miksikään muuksi sairaudeksi. Leukoplakian esiintyvyys maailmanlaajuisesti on 1–4 %. (Reibel ym. 2017, Odell ym. 2022.)

Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävät muutokset ovat suusyövän tavoin yleisempiä miehillä kuin naisilla ja esiintyvyys on suurinta Aasiassa (Mello ym. 2018). Tupakkatuotteiden käyttö on etiologisena tekijänä monien syöpäriskiä mahdollisesti lisäävien muutosten taustalla (Reibel ym. 2017, Odell ym. 2022). Maantieteellisesti tarkasteltuna voidaan erottaa kulttuurisia riskitekijöitä, kuten Etelä-Aasian maissa yleinen tapa pureskella betel- eli areca -palmun pähkinöitä päihdyttävässä tarkoituksessa ja käänteinen tupakointi, jota esiintyy erityisesti osassa Intiaa (Warnakulasuriya ym. 2021).

Taulukkoon 1 on koottu suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävät muutokset ja tilat WHO:n uusimman vuoden 2022 luokituksen mukaan. Aiempaan vuoden 2017 luokitukseen verrattuna uutena on otettu mukaan suun likenoidit muutokset ja käänteishyljintäsairaus. Krooninen kandidoosi, syfilikseen liittyvä glossiitti ja huulen aktiinikeratoosi on jätetty luokittelusta pois.

Taulukko 1 OPMDs (Odell ym. 2022)

Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävät muutokset ja tilat
Erytroplakia
Erytroleukoplakia
Leukoplakia
Proliferatiivinen verrukoottinen leukoplakia
Submukoosi fibroosi
Käänteiseen tupakointiin liittyvät suulaen leesiot
Suun likenoidit leesiot
Suun punajäkälä (lichen planus)
Savuttoman tupakan aiheuttama keratoosi (riski vaihtelee tupakkatyypin mukaan)
Suun käänteishyljintäsairaus (<i>graft versus host disease</i>)
Punahukka (lupus erythematosus)
Periytyvät syöpäoireyhtymät, kuten Fanconin anemia, Li-Fraumenin syndrooma, synnynnäinen dyskeratoosi

Suun limakalvolla olevien muutosten diagnostiikka perustuu kliinisen tutkimuksen lisäksi biopsiaan ja sen histopatologiseen analyysiin. Eriasteista levyepiteelin dysplasiaa löydetään 15 % muutoksista (Warnakulasuriya ym. 2011). Erytroplakian esiintyvyys on alle 0,1 %, mutta sen yhteydessä havaitaan lähes aina vakavaa dysplasiaa tai karsinoomaa (Odell ym. 2022).

Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävät kliiniset muutokset ovat heterogeeninen ryhmä ja niiden eteneminen syöväksi vaihtelee 1,4–49,5 % välillä. Keskimäärin malignisoitumisriski on 7,9 %. (Iocca ym. 2020.) Pahanlaatuistumista ennustavia tekijöitä ovat muun muassa muutoksen kliininen kuva ja sijaintipaikka, potilaan ikä, sukupuoli ja elintavat sekä levyepiteelin dysplasia-aste (Speight ym. 2018). Demografisista tekijöistä riskiä lisäävät naissukupuoli ja yli 65 vuoden ikä (Warnakulasuriya ym. 2011). Leukoplakioista noin 1,56 % etenee vuosittain karsinoomaksi kokonaisriskin ollessa 9,5 %, kun taas proliferatiivisen verrukoottisen leukoplakian ja erytroplakian kohdalla syöpä kehittyy 30–50 prosentille (Iocca ym. 2020, Warnakulasuriya ym. 2021). Ioccan ym. (2020) meta-analyysin mukaan punajäkälästä malignisoituu 1,4 % ja likenoideista leesioista 3,8 %.

1.3 Levyepiteelidysplasia

1.3.1 Dysplasian kriteerit ja luokittelu

Suun levyepiteelidysplasiolla tarkoitetaan geneettisten muutosten kasautumisesta johtuvia epiteelin arkkitehtonisia ja sytologisia muutoksia, jotka voidaan yhdistää suurentuneeseen suun levyepiteelikarsinooman kehittymisen riskiin. Usein epiteelin dysplasiaa havaitaan suusyöpää vaaraa lisäävässä kliinisessä muutoksessa, mutta sitä voi esiintyä myös kliinisesti terveellä limakalvolla. (Warnakulasuriya ym. 2021, Muller ym. 2022.)

Levyepiteelidysplasian taustalla on epiteelisolujen epänormaali proliferaatio, kypsyminen ja erilaistuminen. WHO:n vuoden 2022 luokittelussa epiteelin dysplasian diagnostisiksi piirteiksi mainitaan arkkitehtonisista muutoksista muun muassa epiteelin epäsäännöllinen järjestäytyminen, tyvisolujen polariteetin häviäminen ja niiden kasaantuminen, pisaranmuotoiset reteharjanteet ja mitoosien esiintyminen korkealla epiteelissä. Solutason muutoksia ovat tumien ja solujen koon ja muodon epänormaali vaihtelu, tuman koon kasvu suhteessa sytoplasman määrään ja tumien voimakas värjäytyminen eli hyperkromasia. Dysplasian diagnostiikassa painotetaan yksittäisten muutosten sijaan eri tekijöiden määrää ja niiden yhdistelmiä. HPV:hen liittyvä dysplasia on tunnistettavissa sille tyypillisten histologisten tekijöiden sekä DNA/RNA-hybridisaation perusteella ja uusimmassa WHO:n luokittelussa se on erotettu omaksi kokonaisuudeksi erilleen epiteelin dysplasiasta. (Muller ym. 2022.) Kaikki WHO:n luokittamat levyepiteelidysplasian diagnostiset tekijät on koottu taulukkoon 2.

Taulukko 2 Dysplasian diagnostiset kriteerit (Muller ym. 2022)

Arkkitehtoniset tekijät	Sytologiset tekijät
Epiteelin epäsäännöllinen järjestäytyminen	Tumakoon epänormaali vaihtelu
Tyvisolujen polariteetin häviäminen tai epäjärjestys	Tuman muodon epänormaali vaihtelu
Pisaranmalliset reteharjanteet	Solukoon epänormaali vaihtelu
Tyvisolujen kasaantuminen	Solun muodon epänormaali vaihtelu
Proliferaatiokerroksen laajentuminen	Lisääntynyt mitoottinen aktiivisuus
Mitoosien esiintyminen korkealla epiteelissä	Solukoon kasvu
Mitooseja kypsävissä soluissa	Suurentunut tuma:sytoplasma -suhde
Yleistynyt enneaikainen keratinisaatio	Epätypilliset mitoosit
Reteharjanteiden keratiinihelmet	Nukleolien määrän ja koon kasvu
Vähentynyt keratiinisolujen koheesio	Yksittäisen solun keratinisaatio
Epiteelin keratinisaation muutos kyseisellä anatomisella alueella	Tumien hyperkromasia
Verrukoottinen tai papillaarinen rakenne	Apoptoottiset mitoosit
Muutosten esiintyminen myös sylkirauhastiehyissä	
Muutosten tarkka rajautuminen	
Useat dysplasian eri piirteet	
Monella alueella esiintyvää tai paikkaa vaihtavat muutokset	

Suun levyepiteelidysplasian luokittelussa on yleisesti käytetty WHO:n kolmiportaista asteikkoa, joka jakaa dysplasiat lieviin, kohtalaisiin ja vakaviin. Lievissä dysplasioissa solullinen atypia rajoittuu epiteelin tyvikerroksesta katsottuna alimpaan kolmannekseen. Kohtalaisissa dysplasioissa sytologinen atypia ulottuu keskimmäiseen kolmannekseen ja vakavissa ylimpään kolmannekseen. (Reibel ym. 2017.) Vakavaa dysplasiaa esiintyy erityisesti erytroplakioissa, joista vakaviksi voidaan luokitella 40 % ja lieviksi tai keskivaikeiksi 9 %. Jäljelle jäävä 50 % erytroplakioista on levyepiteelikarsinomia. (Reichart ja Philipsen 2005.) Kolmiportaisen luokittelumallin lisäksi levyepiteelidysplasioita voidaan luokitella kaksiosaisella mallilla matala-asteiseen ja korkea-asteiseen dysplasiaan. Korkea-asteisessa epiteelin dysplasiassa, jossa potentiaalinen riski pahanlaatuisuuden kehittymiseen on suuri, voidaan erottaa vähintään neljä arkkitehtonista ja viisi sytologista muutosta (Kujan ym. 2006).

Perinteinen kolmiportainen luokittelu muutosten sijainnin mukaan voi yksinkertaistaa vakavuusasteen arviointia liikaa. Solullisten muutosten sijainnin lisäksi luokittelussa tuleekin

ottaa huomioon kaikki havaittavat arkkitehtoniset ja sytologiset muutokset ja käsittää dysplasia epiteelin muutosten kirjona. (Muller ym. 2022.) Sytologisiin muutoksiin perustuva luokittelu soveltuu huonosti verrukoottisten ja papillaaristen leesioiden arviointiin, koska esimerkiksi proliferatiivisessa verrukoottisessa leukoplakiassa muutokset voivat olla pelkästään arkkitehtonisia. Epiteelin dysplasiaan liittyy usein likenoidi T-soluvälitteinen immuunivaste, joka havaitaan histologisesti nauhamaisena lymfosyytti-infiltraattina ja tyvisolujen tuhoutumisena. Tämä vaikeuttaa dysplasian erottamista punajäkälästä, jonka diagnostiikassa dysplasian esiintyminen on poissulkukriteeri. (Odell ym. 2021.)

Suun levyepiteelidysplasioista voidaan havaita HPV-infektiota (Jayaprakash ym. 2011, De la Cour ym. 2020). De La Cour ym. (2020) meta-analyysissä papilloomaviruksen DNA:ta oli havaittavissa 27 %:ssa suun epiteelidysplasioista. Näistä lähes 70 %:ssa esiintyi HPV16-tyyppiä. Samankaltaisiin tuloksiin päätyivät myös Jayaprakash ym. (2011) omassa meta-analyysissään, jossa HPV16 tai HPV18 oli havaittavissa 25 %:ssa suun levyepiteelidysplasioista.

1.3.2 Dysplasian yhteys syöpäriskiin

Suun limakalvon levyepiteelidysplasian esiintyminen on merkittävin suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävien muutosten tai tilojen pahanlaatuistumista ennustava tekijä (Warnakulasuriya ym. 2011, Reibel ym. 2017). Suusyöpävaaraa lisäävä muutos voi kehittyä suusyöväksi kuitenkin myös ilman merkkejä epiteelin dysplasiasta (Muller ym. 2022). Keskimäärin 12 % dysplasioista pahanlaatuistuu levyepiteelikarsinoomaksi (Mehanna ym. 2009, Sperandio ym. 2013). Levyepiteelidysplasian asteen yhteyttä suun limakalvomutoksen pahanlaatuistumiseen on havaittu monessa tutkimuksessa.

Warnakulasuriyan ym. (2011) tekemässä 1357 potilaan seurantatutkimuksessa syövän kehittymisen riski oli vakavan dysplasian osalta 35 %, kohtalaisen 18 % ja lievän 6 %. Iocan ym. (2020) meta-analyysissä kohtalaisen tai vakavan dysplasian malignisoitumisriski oli 2,4-kertainen verrattuna lievään dysplasiaan. Lievistä epiteelidysplasioista 1,7 % ja kohtalaisista tai vakavista 3,6 % eteni vuosittain suusyöväksi (Iocca ym. 2020). Myös kaksiportaisen luokittelun ennustustarkkuutta on tutkittu meta-analyysillä, jossa korkea-asteisen dysplasian malignisoitumisriski oli kuusinkertainen matala-asteiseen verrattuna. Matala-asteisista dysplasioista 12,7 % ja korkea-asteisista 57,9 % kehittyi syöväksi. (Yan ym. 2020.) Odell ym. (2021) toteavat, että dysplasian esiintyvyys yhdessä paikassa suun limakalvolla nostaa syöpäriskiä muualla suuontelossa riippumatta dysplasian vakavuusasteesta. Alkoholin

riskikäyttäjillä ja tupakoitsijoilla riski on kohonnut myös nielun ja ylempien hengitysteiden alueella.

1.3.3 Dysplasian seuranta

Suusyövän Käypä hoito -suosituksessa dysplasiamuutosten seurannan ohjeistus perustuu vakavuusasteen luokitteluun. Lievää dysplasiaa voidaan seurata kliinisesti perusterveydenhuollossa 3–6 kuukauden välein ja ottaa uusi koepala tarvittaessa. Muutoksen poistoa tulee harkita, mikäli siihen liittyy riskiä lisääviä tekijöitä, kuten leukoplakoidien kohdalla tupakoimattomuus ja muutoksen ei-homogeeninen kliininen kuva tai suuri koko. Kohtalaiset ja vakavat dysplasiamuutokset tulee ohjata erikoissairaanhoidon, jossa muutokset poistetaan ja kliinistä seuranta tehdään tiheämmin. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2017.) Dysplasiamuutoksen kirurginen poisto vähentää syövän kehittymisen riskiä, mutta ei poista sitä, joten kliinistä seuranta on jatkettava ja otettava tarvittaessa uusia koepaloja (Mehanna ym. 2009). Dysplasioilla on suuri riski uusiutua poistosta huolimatta ja tupakoinnin ja alkoholinkäytön on havaittu lisäävän dysplasian kehittymisriskin lisäksi myös niiden uusiutumisen riskiä (Tilakaratne ym. 2019, Jaber ym. 2020).

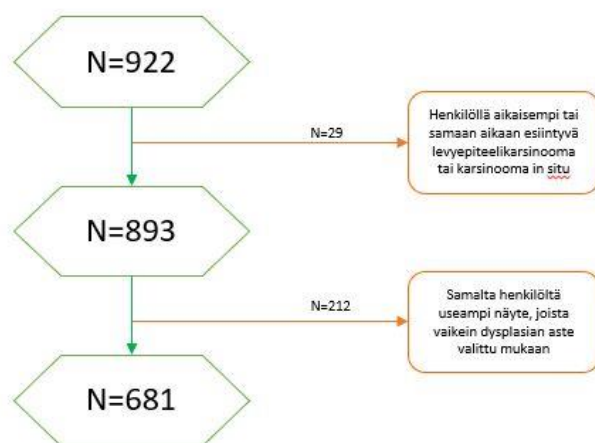
Sekä kolmi- että kaksiportaisen luokittelun avulla voidaan ennustaa dysplastisen muutoksen malignisoitumisriskiä. Kolmiportainen luokittelun ennustetarkkuus on parempi ja tarkkuutta voidaan parantaa käyttämällä dysplasian luokittelussa samanaikaisesti molempia malleja. (Sperandio ym. 2022.) Seurannan ja hoidon suunnittelussa tulisi kuitenkin ottaa dysplasian asteen lisäksi huomioon muut riskitekijät, kuten potilaan tupakointi ja alkoholin käyttö, ikä, sukupuoli, leesion sijainti, koko ja kliininen näkymä sekä siinä mahdollisesti tapahtuvat muutokset, erityisesti haavautuminen ja kovettuminen. Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävästä muutoksesta ei välttämättä havaita epiteelin dysplasiaa, mutta pahanlaatuistumisriski on kuitenkin olemassa ja muutosta tulee seurata. (Odell ym. 2021.)

Tämän opinnäytetyön tarkoitus on kuvailla vuosina 1982–2011 Turun yliopiston histopatologisen laboratorion näytteistä diagnosoituja suun levyepiteelidysplasioita. Kuvailtavia tekijöitä ovat dysplasian esiintyvyys, potilaiden ikä ja sukupuoli, dysplasian aste ja sijaintipaikka sekä dysplasian kehittyminen syöväksi.

2 Aineisto ja menetelmät

2.1 Aineisto

Tutkimuksen aineistona on Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksella vuosina 1982–2011 diagnosoidut kudoksenäytteet, joiden diagnoosi on suun levyepiteelidysplasia. Aineiston muodostavat kudoksenäytteet on otettu pääosin Varsinais-Suomen alueella Turun yliopistollisen keskussairaalan suu- ja leukasairauksien klinikalla, terveystieteiden keskuksissa ja yksityisvastaanotoilla. Mainitulla ajanjaksolla hammaslääketieteen laitoksella diagnosoitiin 922 suun levyepiteelidysplasiaa. Näistä 29 henkilöllä oli samaan aikaan tai aiemmin esiintynyt levyepiteelikarsinooma tai karsinooma in situ. Aineistovuosien aikana 212 henkilöltä on useampi näyte, joten yksittäisiä potilaita, jotka ovat saaneet diagnoosin suun levyepiteelidysplasiasta ilman samanaikaista tai aiempaa karsinoomaa, on 681. Aineiston muodostuminen on esitetty alla vuokaaviona.



Kuva 2 Vuokaavio aineiston muodostumisesta

Levyepiteelidysplasioiden PAD-lähetteisistä on kerätty potilaiden sukupuoli ja ikä, histopatologiset diagnoosit, muutoksen sijainti sekä dysplasian aste. Seurantatieto syövän kehittymisestä on haettu Suomen Syöpärekisteristä.

Aineiston käytölle on rekisterinpitäjänä toimivan Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksen ja VSSH:n eettisen toimikunnan lupa (ETMK Dnro: 811180112019;324).

Aineiston näytekannan ollessa laaja ja osin 30 vuotta vanha, Valvira on myöntänyt luvan kudoksenäytteiden käytölle, koska yksittäisten potilaiden tavoittaminen luvan saamiseksi ei ole

mahdollista (Dnro V/3081612019). Valvira on myöntänyt myös luvan hakea tiedot potilaiden syöpään sairastumisesta Suomen Syöpärekisteristä (Dnro V/3081612019).

Osana syventävien opintojen tutkielmaa, kirjoittaja on kerännyt aineiston muodostavat näytteet Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksen histologisen laboratorion arkistosta ja ne on skannattu digitaaliseen muotoon uutta tarkastelua varten.

2.2 Digipatologia

Teknologian kehittyminen on johtanut digitaalisen kuvantamisen käytön yleistymiseen patologian alalla. Erityisesti tähän on vaikuttanut tietokoneiden suorituskyvyn, tiedonsiirtonopeuksien ja pilvipalveluiden kehittyminen. Histologisten näytteiden digitalisointi perustuu WSI (whole slide imaging) -teknologiaan, josta usein käytetään nimitystä virtuaalimikroskopointi. WSI on kaksivaiheinen prosessi, jossa ensin näytelasista luodaan erityisen skannerin avulla suuri ja tarkka digitaalinen kuva, jonka tarkasteluun ja analysointiin tarvitaan jälkimmäisessä vaiheessa sitä varten kehitetty ohjelma. (Farahani ym. 2015.)

Digipatologian merkittäviä hyötyjä perinteiseen mikroskopointiin verrattuna ovat työskentelyn paikkasidonnaisuuden poistuminen, nopea konsultaatiomahdollisuus, hyödynnettävyys opetuksessa ja kustannustehokkuus. Tieto on nopeasti saatavilla eikä näytelasien siirtämiseen ja jakeluun kulu aikaa ja resursseja. Toisaalta digitaalisten aineistojen käyttö voi aiheuttaa ylimääräisiä toisen mielipiteen kyselyjä ja sitä kautta lisätä työmäärää. Teknisesti on huomattava, että näytelasien skannauksessa laite kuvaa ensin yleiskuvan lasista matalalla resoluutiolla ennen varsinaista skannausta ja pienet yksityiskohtat saattavat jäädä lopullisesta kuvasta pois. Lisäksi näytelasien skannaus tehdään tavallisesti vain yhdessä tarkennustasossa, joten yksityiskohtien havainnoiminen voi olla vaikeampaa kuin useaa tarkennustasoa käyttävässä perinteisessä optisessa mikroskopoinnissa. Virtuaalimikroskopoinnin tiedostot ovat suuria ja vaativat paljon suojattua tallennustilaa. (Jahn ym. 2020.)

Tässä tutkimuksessa näytteiden digitalisointiin käytettiin Turun yliopistollisen keskussairaalan patologian osaston Hamamatsu NanoZoomer S60 -skanneria ja NDP.scan 3.2 -ohjelmaa. Näytteiden tarkastelussa käytössä oli NDP.view2-ohjelma.

Digitalisoidut näytteet analysoitiin uudestaan kahden suupatologian alueelle painottuneen erikoishammaslääkärin toimesta. Uudelleen analysointi on osa HLL Riikka Ellosen väitöskirjaan tähtävää tutkimusta, jonka tavoitteena on selvittää, kuinka paljon HPV-infektiota esiintyy vuosina 1982–2011 Turun hammaslääketieteen laitoksella diagnosoiduissa kudoksenäytteissä, joiden diagnoosi on levyepiteelidysplasia. Uudelleen analysoinnissa diagnooseista muuttui noin kolmasosa, pääosin lievemmän vaikeusasteen suuntaan.

3 Tulokset

3.1 Dysplasian esiintyvyys

Vuosina 1982–2011 Turun yliopiston hammaslääketieteen laitoksella diagnosoitiin 922 suun levyepiteelidysplasiaa. Näistä 29 henkilöllä oli samaan aikaan tai aiemmin esiintynyt levyepiteelikarsinooma tai karsinooma in situ. Aineistovuosien aikana 212 henkilöltä on useampi näyte, joten yksittäisiä potilaita, jotka ovat saaneet diagnoosin suun levyepiteelidysplasiasta ilman samanaikaista tai aiempaa karsinoomaa, on 681.

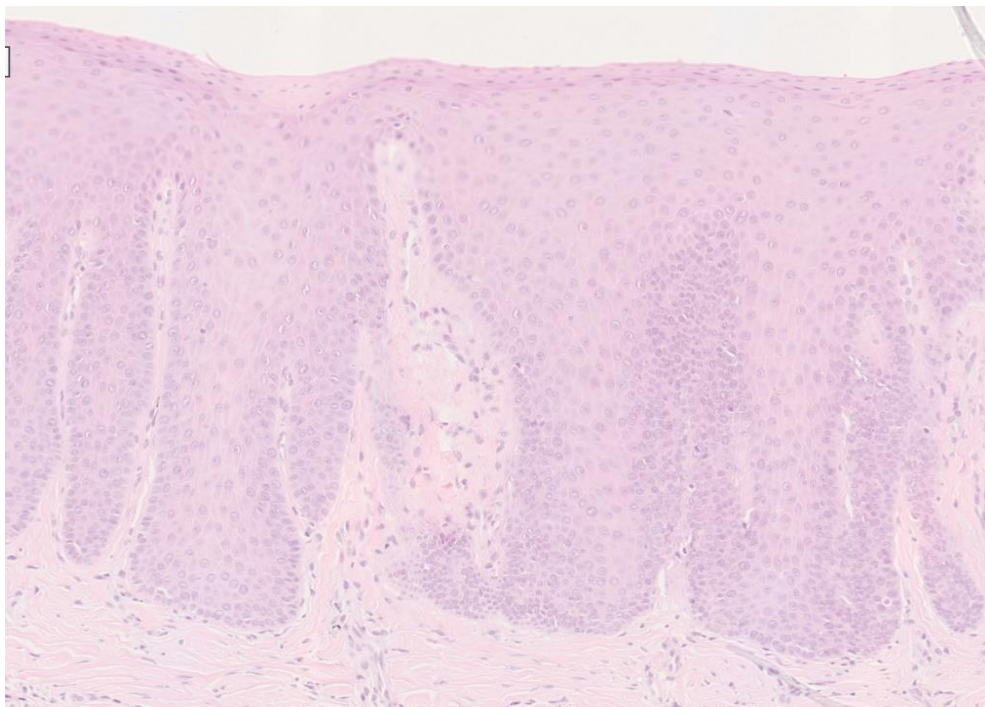
Varsinais-Suomen keskiväkiluku vuosina 1982–2011 oli 437728 asukasta (Tilastokeskus 2022), joten suun levyepiteelidysplasian esiintyvyys maakunnassa oli 0,16 %.

3.2 Ikä ja sukupuoli

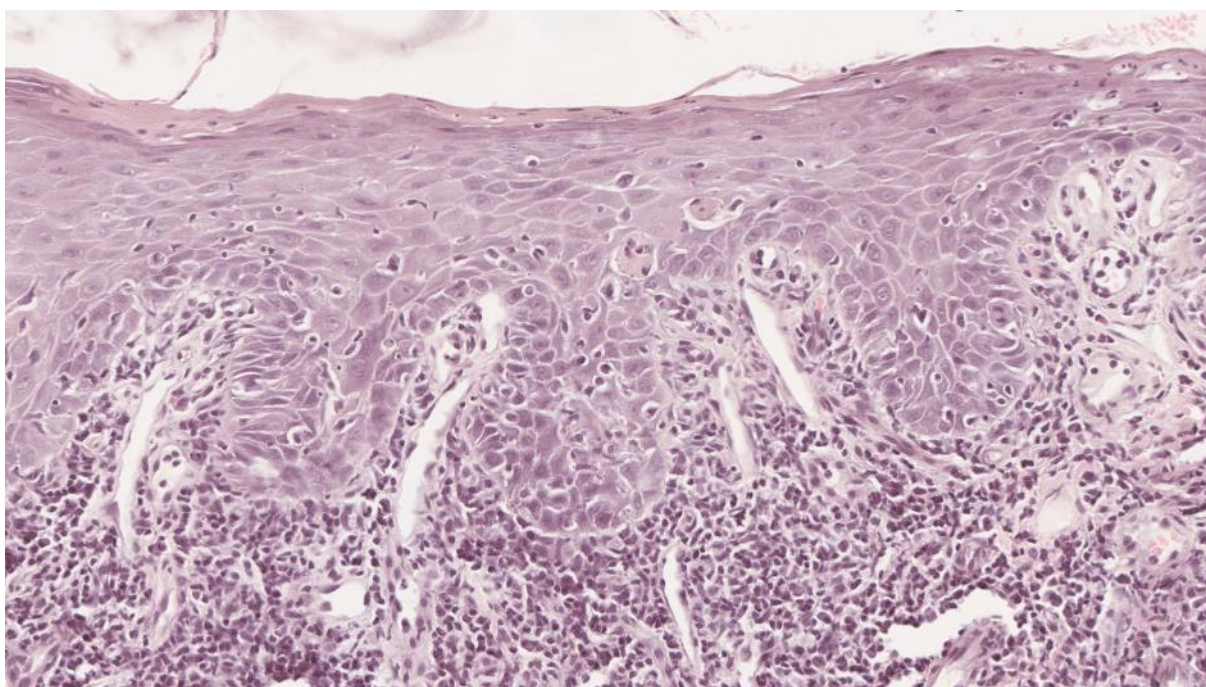
Levyepiteelidysplasia diagnosoitiin keskimäärin 59,8-vuotiaana, mediaani-ikä ollessa 60 vuotta. Ikäjakauma on 14,8–93,5 vuotta. Naisilla keskimääräinen diagnosointi-ikä oli 62 vuotta ja miehillä 56 vuotta. Potilaista enemmistö, 59,8 %, oli naisia.

3.3 Dysplasian aste ja sijainti

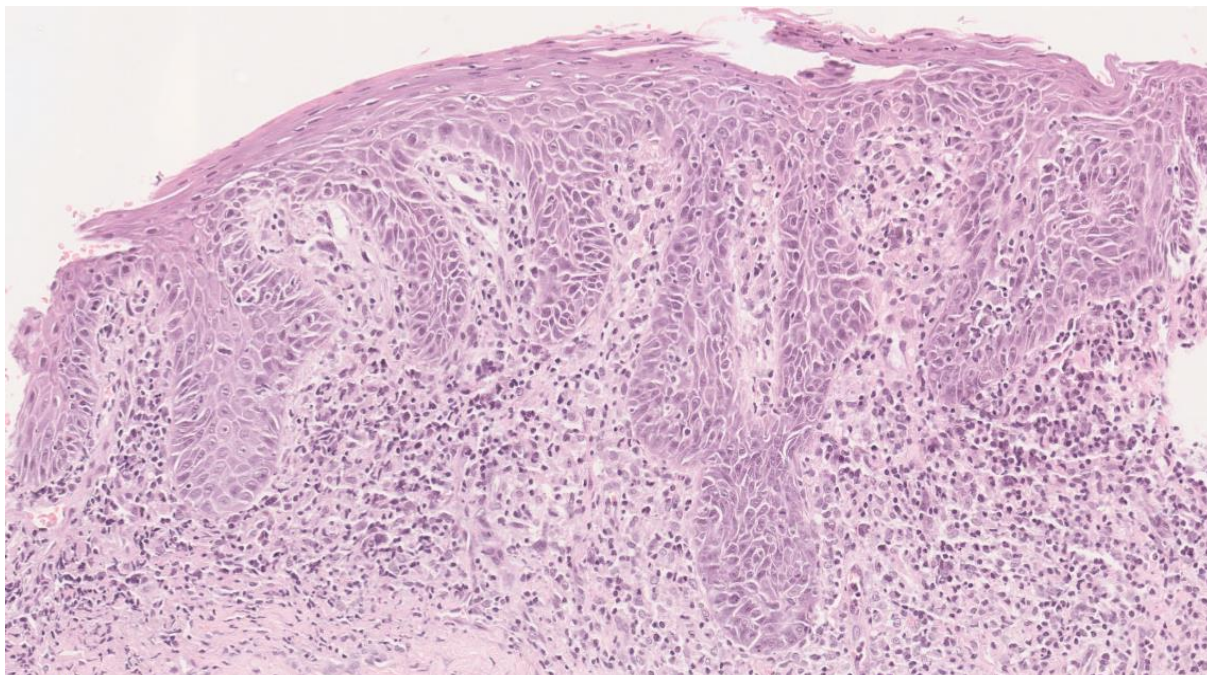
Diagnosoiduista dysplasioista lieviä oli 62,4 %, kohtalaisia 29,1 % ja vakavia 3,2 %. Lähes puolessa (46 %) tapauksista levyepiteelidysplasian tarkkaa sijaintia ei ollut määritelty. Yleisin määritelty sijainti oli kieli, 21,8 % tapauksista. Kielen jälkeen dysplasian yleisimmät sijainnit olivat suun ja posken limakalvo, joita molempia oli noin 15 % tapauksista. Vakavien dysplasioiden osalta yleisimmät määritellyt sijainnit olivat kieli (31,8 %) ja suun pohja (22,7 %). Kuvissa 1–3 on nähtävissä esimerkit aineistossa esiintyvistä eriasteisista epiteelin dysplasioista eri sijainneissa.



Kuva 3 Lievä dysplasia, matala riski, sijaintipaikkana ikenen limakalvo (TYHL histologisen laboratorion arkisto)



Kuva 4 Kohtalainen dysplasia, korkea riski, sijaintipaikkana bukkalainen limakalvo (TYHL histologisen laboratorion arkisto)



Kuva 5 Vakava dysplasia, korkea riski, sijaintipaikka kieli (TYHL histologisen laboratorion arkisto)

Aineistossa ei ole tietoa muutosten kliinisestä kuvasta, mutta dysplasian lisäksi aineiston näytteistä oli histopatologisessa tarkastelussa diagnosoitu yleisimmin epiteelin hyperplasiaa (22,9 %), hyperkeratoosia (19,2 %), haavauma (14,2 %) ja punajäkälää (11,2 %). Sieni-infektio on havaittu 6,6 %:ssa näytteistä.

3.4 Suusyövän kehittyminen

Suun levyepiteelidysplasia -diagnoosin saaneista henkilöistä 7,5 %:lla diagnosoitiin myöhemmin suusyöpä. Heistä naisia oli 62,7 % ja miehiä 37,3 %. Suusyöpään myöhemmin sairastuneista 51 henkilöstä kahdella (3,9 %) oli diagnosoitu vakava levyepiteelidysplasia, valtaosalla dysplasia oli luokiteltu joko lieväksi (51,0 %) tai kohtalaiseksi (39,2 %). Tämän tutkimuksen aineistossa ei ollut tietoa syövän kehitymisajasta.

4 Pohdinta

Tässä aineistossa enemmistö, 60 % epiteelidysplasia-diagnoosin saaneista oli naisia. Jaberin ym. (2003) tutkimuksessa 630 dysplasiapotilaasta miehiä oli 56 % ja naisia 44 %. Suusyöpää esiintyy kuitenkin miehillä enemmän, maailmanlaajuisesti lähes kolminkertaisesti naisiin verrattuna. Todennäköisesti eron taustalla on naisten aikaisempi hakeutuminen hoitoon, jolloin dysplasia diagnosoidaan varhaisemmassa vaiheessa. Suomessa naiset myös käyvät miehiä todennäköisemmin hammaslääkärillä suun ja hampaiden tutkimuksessa (Finterveys 2017), jossa limakalvomutokset voidaan havaita. Kansanterveydellisenä haasteena voidaan nähdä miesten tietoisuuden lisääminen suunterveyden ja yleisterveyden yhteydestä, mikä saattaisi madaltaa kynnystä hakeutua suun ja hampaiden tutkimukseen.

Levyepiteelidysplasia diagnosoidaan keskimäärin 60-vuotiaana, miehillä hieman aiemmin kuin naisilla. Suusyövän ilmaantuvuus on korkeimmillaan yli 55-vuotiailla (Syöpä 2020). Suun ja hampaiston tutkimukseen kuuluu suun limakalvojen ja kielen tutkiminen, joka yli 55-vuotiailla tulisi tehdä erityisen huolellisesti. Tutkimuksessa havaittavista löydöksistä, erityisesti kliinisistä suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävistä muutoksista tulee ottaa koepala diagnoosin varmistamiseksi ja mahdollisen epiteelin dysplasian havaitsemiseksi. Suun tutkimuksessa korostuu myös huolellinen anamneesin tekeminen potilaalta, koska tupakkatuotteiden ja alkoholin käyttö on tärkeimpiä suusyövän riskitekijöitä ja tupakointi lisäksi merkittävä etiologinen tekijä suusyöpävaaraa mahdollisesti lisäävien muutosten taustalla. Limakalvojen tutkimuksessa erityistä huomiota tulee kiinnittää kieleen, joka on levyepiteelidysplasian yleisin sijaintipaikka ja jossa havaitaan eniten vakava-asteista dysplasiaa. Myös kielisyöpä on lisääntynyt Suomessa viimeisen 30 vuoden aikana.

Tämän tutkimuksen aineistossa diagnosoiduista dysplasioista selvä enemmistö, yli 60 % oli luokiteltu lieviksi. Myös Jaberin ym. (2002) tutkimuksessa lieviä dysplasioita oli lähes puolet tutkituista. Kaikki todetut dysplasiat eivät välttämättä ole todellisia. Dysplasian diagnostiikka perustuu laajaan kirjoon muutoksia epiteelin arkkitehtuurissa ja solurakenteessa ja diagnoosi on tutkivan patologin subjektiivinen näkemys. Diagnostiikan toistettavuus on vaihtelevaa sekä saman että eri tutkijoiden välillä, varsinkin kun kyseessä ovat lievät dysplastiset muutokset. Vakavuusasteen luokittelussa useamman patologin näkemys voi parantaa luotettavuutta, mutta toisaalta Speightin ym. (2015) tutkimuksessa jopa 30 % tapauksista kaksi tutkijaa ei päätenyt samaan diagnoosiin. (Speight ym. 2015, Muller ym. 2022.). Epiteelin arkkitehtonisia muutoksia ja soluatypiaa, kuten hyperkromasiaa ja mitosiaktiivisuutta,

havaitaan usein limakalvon tulehdusten, kuten Candida-infektion ja haavojen paranemisen yhteydessä (Muller 2018), mikä saatetaan sekoittaa lievään dysplasiaan. Lievien dysplasioiden suuri osuus aineistossa voi selittyä histopatologisen analyysin subjektiivisuudella ja sen virhelähteillä, mutta myös kudoksenäytteiden edustavuudella voi olla merkitystä, koska näytteitä on otettu laajasti eri klinikoiden toimesta sekä perusterveydenhuollossa että yksityisellä sektorilla. Lisäksi lähetetiedot voivat vaihdella kliinisten oireiden kuvailun osalta, millä on merkitystä esimerkiksi punajakälän erotusdiagnostiikassa.

Suusyöpävaaraa mahdollisesti lisääviin muutoksiin liittyy vaihteleva malignisoitumisriski, keskimäärin noin 8 %. Eriasteista epiteelin dysplasiaa löydetään noin 15 % muutoksista. (Warnakulasuriya ym. 2011, Iocca ym. 2020.) Jaberin ym. (2020) tutkimuksessa dysplasian kliininen kuva oli useimmiten valkoinen tai punavalkoinen muutos, mutta syöpä kehittyi useimmiten dysplasioihin, jotka ilmenivät limakalvolla erytroplakiana tai erytroleukoplakiana. Tässä tutkimusaineistossa ei ollut käytettävissä tietoa muutosten kliinisestä kuvasta, joten vertailuja dysplasia-asteen ja kliinisen näkymän välillä ei voitu tehdä. Lievien dysplasioiden suurta osuutta olisi voinut osaltaan selittää leukoplakioiden ja likenoidien muutosten vallitsevuus aineistossa.

Tässä tutkimuksessa dysplasia-diagnoosin saaneista 7,5 %:lle kehittyi suun levyepiteelikarsinooma. Jaberin ym. (2020) tutkimuksessa syöpä kehittyi 5,5 %:lle dysplasiapotilaista keskimäärin 5,2 vuodessa. Malignisoitumisriski on olemassa kaikissa dysplasioissa vakavuusasteesta riippumatta, mutta riski on merkittävästi kohonnut kohtalaisten ja vakavien dysplasioiden kohdalla. Näitä tulee seurata säännöllisesti ja ottaa herkästi uusia koepaloja, koska dysplasia yhdellä alueella suun limakalvolla nostaa syöpäriskiä myös muualla suun alueella (Odell ym. 2021). Erityistä huomiota on kiinnitettävä riskipotilaisiin, kuten tupakoitsijoihin ja paljon alkoholia käyttäviin.

Dysplasian diagnostiikan ja luokittelun haasteena on toistettavuus, koska diagnoosi on patologin subjektiivinen näkemys havaitusta epiteelin arkkitehtonisista ja sytologisista muutoksista sekä niiden laajuudesta. Suupatologille kehittyvä hyvä näkemys nimenomaan suun levyepiteelidysplasian diagnostisista tekijöistä, koska hän katsoo paljon juuri tämän alueen limakalvonäytteitä. Onkin tärkeää, että suupatologian erityisosaamista hyödynnetään suun epiteelidysplasian diagnostiikassa. Digipatologian yleistyminen helpottaa patologien

keskinäistä konsultaatiota, koska näytteiden tarkastelu ei ole enää paikkasidonnaista, vaan ne voidaan siirtää ja tallentaa digitalisesti.

Lähteet

- De la Cour, C.D., Sperling, C.D., Belmonte, F. ym. 2020. Prevalence of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 42, 2975–2984.
- Farahani N, Parwani A, Pantanowitz L. 2015. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. *Pathology and Laboratory Medicine International*. 2015: 7, 23–33
- Iocca, O., Sollecito, T.P., Alawi, F. ym. 2020. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar, 4: 3, 539–555.
- Jaber, M.A., Porter, S.R., Speight, P., Eveson, J.W., Scully, C. 2003. Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents. *Oral Oncology*, 39, 589–596.
- Jaber M.A., Elameen, E.M. 2020. Long-term follow-up of oral epithelial dysplasia: A hospital based cross-sectional study. *Journal of Dental Sciences*. 2021: 16, 304–310.
- Jahn, S. W., Plass, M., Moinfar, F. 2020. Digital Pathology: Advantages, Limitations and Emerging Perspectives. *Journal of clinical medicine*, 9: 11, 3697.
- Jayaprakash, V., Reid, M., Hatton, E. ym. 2011. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985–2010. *Oral Oncology*, 47, 1048–1054.
- Koponen, P., Borodulin, K., Lundqvist, A., Sääksjärvi, K. ja Koskinen, S. toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017-tutkimus. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL), Raportti 4/2018, 236 sivua. Helsinki 2012.
- Kujan, O., Oliver, R.J., Khattab, A. ym. 2006. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncology* 42, 987–993.
- Mehanna H.M., Rattay T., Smith J., McConkey C.C. 2009. Treatment and follow-up of oral dysplasia – a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 31, 1600-9.
- Mello, F.W., Miguel, A.F.P., Dutra, K.L., ym. 2018. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018: 47, 633–640.
- Muller, S. 2018. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 125: 6, 591–602.

- Muller, S., Odell, E.W., Tilakratne, W.M., Lingen, M. 2022. Oral epithelial dysplasia. Teoksessa Who Classification of Tumours Editorial Board. Head and Neck Tumours. (Internet: beta version ahead of print). Lyon, France. International Agency for Research of Cancer, 2022. (viitattu 08.12.2022) WHO Classification of tumours series, 5th ed., vol. 9. <https://publications.iarc.fr>
- Odell, E., Kujan, O., Warnakulasuriya, S., Sloan, P. 2021. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Diseases*, 27: 8, 1947-1976.
- Odell, E.W., Muller, S., Tilakratne, W.M. 2022. Oral potentially malignant disorders. Teoksessa Who Classification of Tumours Editorial Board. Head and Neck Tumours. (Internet: beta version ahead of print). Lyon, France. International Agency for Research of Cancer, 2022. (viitattu 08.12.2022) WHO Classification of tumours series, 5th ed., vol. 9. <https://publications.iarc.fr>
- Reibel, J., Tilakaratne, W.M., Gale, N. ym. 2017. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. Teoksessa El-Naggar, A.K. Chan, J.K.C., Grandis, J.R. ym. (toim.) *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. S. 112–113. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Reichart, P.A., Philipsen, H.P. 2005. Oral erythroplakia: review. *Oral Oncology*, 41: 6, 551–561.
- Speight, P.M., Abram, T.J., Floriano, P.N. ym. 2015. Interobserver agreement in dysplasia grading: toward an enhanced gold standard for clinical pathology trials, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120: 4, 474–482.
- Speight, P.M., Khurram, S.A., Kujan, O. 2018. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 125: 6, 612–626.
- Sperandio, M., Brown, A.L., Lock, C. ym. 2013. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Cancer Prev Res (Phila)* 6: 822–831.
- Sperandio, M., Warnakulasuriya, S., Borges Soares, A. ym. 2022. Oral epithelial dysplasia grading.: Comparing the binary system to the traditional 3-tier system, an actuarial study with malignant transformation as outcome. *J Oral Pathology Medicine*. 2022, 1–8.
- Suomen Syöpärekisteri: Syöpätalastosovellus. Uudet syövät (ilmaantuvuus) 2020. [Viitattu 2.1.2023] Saantitapa: [https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/?_inputs_&value_type="inc.obs"&submit=](https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/?_inputs_&value_type=)

7&tabset_panel="2"&value_theme="theme_inc"&tabu="inc_latest1"&table_cells_selected=[]&language="fi"&in.subset.sites=["3L","4L","6L"]&in.subset.sex=["0L","1L"]&in.subset.area="-

1L"&table_view="v2"&table_rows_selected=null&table_columns_selected=null&

Suomen virallinen tilasto (SVT): Väestörakenne [verkojulkaisu].

ISSN=1797-5379. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 24.1.2022].

Saantitapa: <http://www.stat.fi/til/vaerak/meta.html>

StatFin/Väestö/Väestörakenne/11s1/Keskiväkiluku iän ja sukupuolen mukaan alueittain 1981–2020

Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 05.03.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Syrjänen, S., Lodi, G., Bültzingslöwen, von, I. ym. 2011. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Diseases* 2011: 11, 58–72.

Tilakaratne, W.M., Jayasooriya, P.R., Jayasuriya, N.S, De Silva, K.R. 2019. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges. *Periodontology* 2000, 2019: 80, 126–147.

Yan, F., Reddy, P.D., Nguyen, S.A. ym. 2020. Grading systems of oral cavity pre-malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277: 11, 2967–2976.

Warnakulasuriya, S., Kovacevic, T., Madden, P. ym. 2011. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2011: 40, 677–683.

Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J.M. ym. 2021. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*, 27: 8, 1862–1880.