

Pregledni članak

PROTOKOL ZA DIJAGNOZU I TERAPIJU ORALNE LEUKOPLAKIJE I ERITROPLAKIJE

Faruk Arifhodžić

Umirovljeni redovni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta Sarajevo

Autor za korespondenciju:
Faruk Arifhodžić
Kaptol 9, 71000 Sarajevo
arifhodzicfaruk@hotmail.com

Lektor za B/H/S: Zdenka Pejić
Lektor za engleski jezik: Naida Kaltak

Sažetak

Cilj: Prikaz detaljnih informacija o oralnoj leukoplakiji i eritroplakiji ima cilj približavanje stavova i uspostavljanje jedinstvenog protokola u dijagnozi i terapiji istih. *Pozadina:* Oralna leukoplakija i eritroplakija su dva različita oboljenja koja pripadaju premalignim lezijama oralne sluzokože. Njihov premaligni potencijal je različit. Oba oboljenja prati različit stepen displazije. *Metoda:* U metodološkom postupku korištena su vlastita klinička iskustva na pacijentima sa dijagnozama oralna leukoplakija i eritroplakija. Uz to je elaboriran limitirani broj aktuelnih referenci o tim kliničkim entitetima. *Rezultati i diskusija:* Oralna leukoplakija je oboljenje koje se rijetko javlja prije tridesete godine života, mada se može javiti i u mlađoj životnoj dobi u sredinama gdje se sa lošim navikama počinje rano. Oralna eritroplakija se javlja u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Oba oboljenja pripadaju premalignim oralnim lezijama sa jače izraženim malignim potencijalom kod eritroplakije. U otkrivanju ovih lezija neophodno je primijeniti detaljan anamnestički postupak i klinički pregled, a poznavanje diferencijalne dijagnoze i vlastito iskustvo važan su faktor u postavljanju dijagnoze. Od patohistološkog nalaza će zavisiti terapija i prognoza bolesti. U članku se raspravlja o etiološkim faktorima, protokolarnom postupku u postavljanju dijagnoze i terapiji. Istaknuta je važnost rane dijagnoze i terapije. *Zaključak:* U otkrivanju premalignih lezija veliku ulogu ima stomatolog koji uspješno može učestvovati u liječenju, vršiti kontrolu i otkrivati recidive.

Ključne riječi: oralna leukoplakija, oralna eritroplakija.

UVOD

Prekanceroznim lezijama usne šupljine, poznatim kao potencijalno maligne promjene, pripadaju različita oralna oboljenja, među kojima su leukoplakija i eritroplakija. Leukoplakija spada u grupu oboljenja koja se svrstavaju u bijele lezije, dok eritroplakija pripada grupi crvenih lezija oralne sluzokože. Dominantna bijela boja kod oralne leukoplakije i crvena kod eritroplakije ne pokazuje ništa o patofiziološkoj suštini oboljenja. Iako se leukoplakija i eritroplakija klinički, histopatološki i prognostički potpuno razlikuju, zajedničko im je da pripadaju grupi oralnih premalignih lezija. Kolaboracioni Centar za oralni karcinom i prekanceroze Svjetske zdravstvene organizacije preporučio je termin “*potential malignant*” za sve forme oralnih prekanceroza. Maligni potencijal kod oralne leukoplakije i eritroplakije nije isti. Dok maligni potencijal oralne leukoplakije zavisi od vrste lezije, dotle je on kod eritroplakije uvijek veoma visok. Pošto su leukoplakija i eritroplakija prekancerozne lezije, to je rano otkrivanje ovih promjena usne šupljine od najveće važnosti. U otkrivanju lezija usne šupljine najveću ulogu imaju stomatolozi, koji bi kod svakog pacijenta trebali izvršiti detaljni pregled sluzokože usne šupljine. Međutim, iako se skoro svi anketirani kliničari slažu da je kompletni pregled usne šupljine važan, ipak samo manje od jedne petine vrši ovaj pregled rutinski (1).

U pregledu i tretmanu usne šupljine učestvuju stomatolozi svih specijalnosti, ljekari opšte prakse, ORL specijalisti i dermatolozi. Iako se pregledom oralne sluzokože može posumnjati da neka lezija ima premaligni potencijal, siguran pokazatelj je histopatološki nalaz. Dijagnoza, prognoza i terapija zavise od stepena displazije. U suštini, kod oralne leukoplakije, bez obzira o kojoj se vrsti radi, uvijek je u pitanju pojačana keratinizacija, za razliku od eritroplakije, kod koje se gubi površinski keratinski sloj, a epitel pokazuje vrlo ozbiljne displastične promjene. Znatno broj orofaringealnih karcinoma nastao je iz potencijalno malignih lezija (2). Američko Udruženje za karcinom prognoziralo je novih 41.380 slučajeva oralnog i faringealnog karcinoma u 2013. godini, a od toga broja 7.900 slučajeva imat će fatalan ishod. Orofaringealni karcinom spada u grupu najmalignijih tumora, obzirom na podatak da je petogodišnje preživljavanje oko 50%. U potencijalno maligne lezije oralne sluzokože spadaju: leukoplakija, eritroplakija, submukozna fibroza, erozivni i atrofični oralni lihen, solarni heilitis, diskoidni lupus eritematosus, kongenitalna diskertoza i kseroderma pigmentosum. Ovaj pregledni članak prikazat će leukoplakiju i eritroplakiju, dva naizgled različita oboljenja sa sličnim etiološkim faktorima.

Cilj ove publikacije je usvajanje protokola rane dijagnoze i terapije oralne leukoplakije i eritroplakije.

METODA

U metodološkom postupku korištena su vlastita klinička iskustva na pacijentima sa dijagnozama oralna leukoplakija i eritroplakija. Uz to je elaboriran limitiran broj aktualnih referenci o tim kliničkim entitetima.

DISKUSIJA

Rasprava o leukoplakiji i eritroplakiji koncipirana je preko podataka o:

- epidemiologiji i etiologiji
- kliničkim specifičnostima
- patohistološkoj analizi
- dijagnostičkom postupku
- terapiji i
- protokolarnom pristupu dijagnozi i terapiji.

Epidemiologija i etiologija

Leukoplakija je klinički naziv za jednu od najčešćih premalignih lezija oralne sluzokože, koja spada u pet najčešćih hroničnih oboljenja usne šupljine. Prateći epidemiološke podatke u literaturi, primjećuje se da na učestalost leukoplakije djeluje niz faktora, među kojima geografski faktori i kulturološke navike. Opšta prevalenca leukoplakije kreće se od 0,6% - 4,6%. Bolest se rijetko javlja prije 30-te godine starosti. Najčešća je kod muškaraca srednje i starije dobi. Kod ženske populacije leukoplakija se javlja nešto rjeđe i obično ne prelazi 2%. Sa starošću prevalenca raste i do 30%. U Indiji, Pakistanu i Bangladešu, gdje se često žvače betel, prevalenca iznosi 0,2% - 4,9% već kod osoba starijih od 15 godina. U istraživanjima se uzima u obzir dobna skupina od 15 godina, jer korištenje duhana, betela i sličnih štetnih tvari u navedenim zemljama počinje vrlo rano. Tako je incidenca oralnog karcinoma u Indiji 12,6/100.000 stanovnika. Od 263.861 novih slučajeva oralnog karcinoma u svijetu registrovanih u toku 2008. godine, 65% oboljelih bili su muškarci (3).

Nije poznato da li se oralni karcinom uvijek razvija iz prethodno prisutne leukoplakije. Među sumnjive etiološke faktore u nastanku leukoplakije i eritroplakije navode se: duhan, alkohol, betel, kao i humani papillomavirus (HPV) (4). Poznato je da se u nekim kulturama osim pušenja, duhan može žvakati, ušmrkavati ili pak stavljati kao poseban pripravak u područje vestibuluma usne šupljine. Za razliku od zapadnih zemalja, gdje se uglavnom za uživanje koristi duhan, u nekim azijskim zemljama, često se koristi betel sam, ili u kombinaciji s duhanom. Tzv. "gutka" je mješavina duhana, posebne vrste oraha (areka nut) i raznih drugih dodataka. Upotreba betela dovodi do nesanice, euforije i pojačane salivacije, a u ustima uzrokuje submukoznu fibrozu. Pretjerana upotreba betela može izazvati DNA promjene. Zbog velikih migracijskih kretanja zloupotreba betela se sve češće sreće i u zemljama Zapada. Pušači koji istovremeno uživaju i alkohol i koji

već imaju neku od premalignih lezija usne šupljine, imaju i do 200 puta veću šansu za nastanak karcinoma usne šupljine (4). Pojava leukoplakije je šest puta češća kod pušača nego nepušača (4). Pušenje i svi oblici korištenja duhana su potencijalni riziko faktor, mada neki autori tvrde da leukoplakija nastala žvakanjem duhana nosi manji rizik za maligne transformacije od drugog oblika zloupotrebe duhana. Može se očekivati da će se iz leukoplakije razviti karcinom u 1% - 20% slučajeva unutar 10 godina. Od svih karcinoma oralne šupljine, 90% slučajeva pripada planocelularnom karcinomu. Prestanak pušenja može smanjiti rizik od pojave leukoplakije za 36%, a prestanak korištenja betela može prevenirati pojavu leukoplakije čak za 62% (5). Na ovaj način se može smanjiti rizik od nastanka orofaringealnog karcinoma, za ukupno 26% (5).

Eritroplakija je relativno rijetko oboljenje, čija se učestalost kreće od 0,02 - 0,08%. U Indiji, prevalenca eritroplakije je znatno veća i iznosi 0,2%. Javlja se najčešće kod pušača "chutte". Chutta je posebno pripremljen duhan koji se puši tako da se zapaljena cigareta ubaci u usta (obrnuti način pušenja). Ovaj način pušenja često koriste žene ruralnih područja Indije. Eritroplakija se češće javlja u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Etiologija eritroplakije je strogo vezana za korištenje duhana, alkohola, betela i raznih pripravaka koji oštećuju oralnu sluzokožu.

Iako je u nekim slučajevima kod eritroplakije potvrđeno prisustvo Epstein-Barr virusa, ovu informaciju treba uzeti s rezervom. HPV test je pozitivan u 40% slučajeva oboljelih od leukoplakije, mada je sličan procent utvrđen i u normalnoj oralnoj sluzokoži. U Sjedinjenim Američkim Državama ustanovljena je oralna HPV infekcija kod 6,9% osoba i to češće kod muškaraca nego žena (6). U slučaju oralnog karcinoma, HPV infekciju treba shvatiti ozbiljno (7). Kod osoba sa karcinomom korijena jezika i tonzilarnе lože, posebno kod nepušača i pacijenata koji ne konzumiraju alkohol, češće se otkrije infekcija HPV tip 16, dok je infekcija tip 18, 31, 33 rjeđe prisutna (7, 8).

Kliničke specifičnosti

Oralna leukoplakija je bijela lezija oralne sluzokože, koja se ne može sastrugati i koja klinički i histopatološki ne liči na bilo koje drugo oboljenje. To je klinički naziv koji podrazumijeva perzistentnu bijelu leziju, koja posjeduje maligni potencijal. Klinički, leukoplakija može biti homogena i nehomogena.

Homogena leukoplakija je bijela keratinska lezija koju osim blagih simptoma osjećanja žarenja u ustima, ne prati druga specifična simptomatologija. Homogena leukoplakija je bijela lezija ravne površine, na kojoj mogu biti prisutne vrlo plitke pukotine ili nabori. Epitel puca zbog gubitka elasticiteta. Klinički, homogena leukoplakija može biti solitarna ili multipla. Najčešće se nalazi u području obrazne sluzokože, sluzokože alveolarnog grebena, sluzokože poda usne šupljine, jezika, nepca i usana. Nehomogena leukoplakija može biti nodularna, verukozna i eritroleukoplakija, a karakteriše se bogatijom simptomatologijom. Nehomogena je dominantno bijela

ili bijelo-crvena lezija, koju prate subjektivne tegobe. Ova vrsta leukoplakije je iregularne površine, izbrazdana, protkana polipoidnim tvorevinama, nodulusima ili sitnim bradavičastim izdancima. Nekada se na periferiji i u pukotinama naprslog keratina uočava eritematozna zona. Iako u ovom slučaju dominiraju znaci leukoplakije, ovakve lezije poznate su kao eritroleukoplakija. Mada svi oblici leukoplakije mogu maligno alterirati, proliferativna verukozna leukoplakija, nodularna leukoplakija i eritroleukoplakija pokazuju viši stepen maligniteta. Osim toga, nehomogena leukoplakija je, također, veoma rezistentna na terapiju. Interesantno je napomenuti da leukoplakija koja se razvija na mjestu gdje je česta trauma i gdje je epitel deblji, pokazuje niži stepen displazije, nego leukoplakija koja se razvija na mjestima gdje je trauma slabije izražena.

Oralna eritroplakija se definiše kao bilo koja lezija oralne sluzokože plamenocrvene boje, glatke površine, koja klinički i patohistološki ne liči na bilo koju drugu prepoznatljivu bolest. Zbog toga što je eritroplakija relativno rijetka, poznavanje etiopatogeneze je veoma oskudno. Na prvi pogled imponira kao benigna lezija koju ne prate ozbiljne tegobe. Prvi opis eritroplakije datira iz 1911. godine, kada je de Queyrat sličnu promjenu na muškom spolovilu nazvao "erythroplasia". U usnoj šupljini eritroplakija je plamenocrvene boje u nivou ili nešto ispod nivoa sluzokože. Ako se promjena prošara hiperkeratozom, onda lezija dobija naziv eritroleukoplakija. Lezija kod eritroplakije je neodređene veličine, koja varira od 1 cm do preko 4 cm (9).

Iako se eritroplakija može javiti na bilo kojem dijelu usne šupljine, ipak je najčešća na mekom nepcu, podu usta i bukalnoj sluzokoži (9, 10). Pored ovih mjesta, eritroplakija se može javiti na ventralnoj strani jezika i tonzilarnoj loži. Crvena boja, vjerovatno nastaje zbog tanjeg keratinskog sloja i proširenih kapilara. Lezija je oštro ograničena, plamenocrvene boje, glatke plišane površine. Periferna induracija se javlja samo u slučaju transformacije u karcinom. Eritroplakija se lako previdi zbog oskudne simptomatologije, veličine lezije i jednostavnog izgleda. Eritroplakiju histopatološki uvijek prati umjerena ili vrlo jaka displazija epitela. Zbog toga, eritroplakija spada u grupu premalignih lezija, kod kojih se mogućnost maligne transformacije kreće od 14% - 50% (10). Zbog visokog malignog potencijala, rana dijagnoza eritroplakije je izuzetno važna (11).

Patohistološka analiza

Patohistološka karakteristika leukoplakije ogleda se u poremećaju keratinizacije, promjenama u vidu hiperkeratoze, parakeratoze, različitog stepena displazije (blaga, umjerena ili jaka), "carcinoma in situ" ili invazivnog karcinoma. Opšte karakteristike displazije su: promjena u papilarnom sloju, nuklearni hiperhromatizam, nuklearni pleomorfizam, povećana mitotička aktivnost, gubitak ćeljskog polariteta, duboka keratinizacija, gubitak ćeljske diferencijacije i gubitak međućeljskih veza. Histopatološka analiza je izuzetno važna, mada je u nekim

slučajevima teško razlikovati leukoplakiju od nekih drugih oboljenja (npr. oralni lihen). Prema tome, histopatološka dijagnoza ovih lezija je “*condition sine qua non*”, ne samo u postavljanju dijagnoze, nego služi kao metoda kojom se može isključiti viši stepen displazije, “*carcinoma in situ*” ili invazivni karcinom.

Histopatološkim nalazom, kod oralne eritroplakije utvrđena je blaga ili umjerena displazija u 9% slučajeva, “*carcinoma in situ*” u 40%, dok je invazivni karcinom ustanovljen u 51% slučajeva (10). Ovaj pokazatelj upozorava na značajan maligni potencijal i stoga važnost ranog otkrivanja eritroplakije.

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak je sličan kod leukoplakije i eritroplakije. Zbog velike sličnosti oralne lezije je nekada teško razlikovati. Najbolji primjer je histopatološki nalaz leukoplakije i hiperkeratotičnog oblika lihena.

Pored anamneze i kliničkog pregleda, u dijagnozi leukoplakije i eritroplakije koriste se različite metode i primjenjuju različita pomagala: bojenje oralne sluzokože (metilenplavo), oralna citologija, različiti optički instrumenti (Velscope, Identafi) i histopatološka analiza. U anamnestičkom postupku uzima se u obzir: spol, starost, sistemska oboljenja, infektivna stanja (HPV, HIV, EBV), imunodeficijentna stanja nastala terapijom, genetska predispozicija i dr.

U postupku dijagnosticiranja leukoplakije treba isključiti: oštećenje aspirinom i kemijskim sredstvima, opekotine, mehanička oštećenja, leukoedem, lineu albu, oralnu kandidijazu, oralnu dlakavu leukoplakiju, lupus eritematosus, papilome, eflorescence kod sekundarnog i tercijalnog sifilisa, oralni lihen i bijeli spužvasti nevus. Kada je eritroplakija u pitanju, u diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze: lokalne iritacije, oralna kandidijaza, oralna histoplazmoza, oralna tuberkuloza, atrofična forma oralnog lihena, lupus eritematosus, pemphigus, amelanotični melanom, hemangiom, teleangiektazije, lingvalni varikoziteti, Kaposijev sarkom, rani oblik karcinoma, reakcija na lijekove i zračenje i oralna purpura (10). Pored navedenih oboljenja, u diferencijalnoj dijagnozi navodi se i nehomogena leukoplakija, koja se nekada može pojaviti zajedno sa eritroplakijom.

Za procjenu rizika maligne transformacije leukoplakije treba uzeti u obzir sljedeće faktore: starost pacijenta, dužina trajanja lezije, lokalizacija (jezik, pod usne šupljine), veličina lezije, idiopatska leukoplakija kod nepušača, nehomogena leukoplakija (posebno eritroleukoplakija), hronična infekcija kandidom, epitelijalna displazija i familijarna istorija.

U zadnje vrijeme, veliki broj istraživačkih projekata usmjeren je na otkrivanje specifičnih markera pomoću kojih bi se mogla procjenjivati malignost lezije i uspjeh terapije (12-14). Određivanje tumorskih markera u krvi, urinu, pljuvački i tkivu je uz druge kliničke pretrage od velike pomoći u dijagnozi tumora. Tako je

ustanovljen visok stepen prisustva p⁵³ kod oralne eritroplakije i veća koncentracija IL-8 u prekanceroznim lezijama (14, 15). Činjenica da je oralna leukoplakija premaligna lezija, potvrđena brojnim studijama koje su pratile razvoj ovih lezija i pokazale da se 1-18% premaligniteta može transformirati u karcinom usne šupljine. Procent maligniteta je različit u određenim podtipovima leukoplakija. Kada govorimo o važnosti riziko- faktora za malignu transformaciju, generalno postoje tri glavna problema sa kojima se susrećemo u praksi: a) utjecaj subjektivnosti u dijagnozi ovih lezija, b) različit potencijal ka malignoj transformaciji displastičnih lezija i c) mogućnost razvoja maligniteta iz epitelijalnih displazija koje nisu dijagnostičirane u ranije urađenoj biopsiji. Iz toga razloga postoji stalna potreba za razvojem drugih, sigurnijih i pouzdanijih metoda pored biopsije, koje bi sa više sigurnosti mogle prognozirati malignu transformaciju. Molekularni biološki markeri mogli bi imati veliki značaj u dijagnozi i prognozi leukoplakičnih lezija. Marker tipični za epitelijalnu diferencijaciju, kao i genomski markeri, imaju danas značajan potencijal u sigurnijoj prognostičkoj evaluaciji premaligniteta usne šupljine. Ipak, mora se naglasiti da do danas mnogi markeri nisu sa sigurnošću determinisani. Za razliku od drugih bioloških markera, promjene u "tumor suppressor genu i p53", u smislu njihove ekspresivnosti ne samo u primarnom karcinomu, već i u recidivirajućem oralnom karcinomu, potvrđene su mnogim kliničkim studijama. Otkrivanjem cirkulirajućih p53 antitijela u pacijentata sa prekanceroznim promjenama, sugeriraju promjene u humoralnom imunom odgovoru i može poslužiti u ranoj detekciji oralne onkogeneze.

Kao i kod ostalih maligniteta pored prevencije, rana detekcija je od najveće važnosti za uspješnije liječenje, bolju prognozu i dulje preživljavanje. Razvoj malignih ćelija i njihova diferencijacija kontrolisana je faktorima rasta i receptorima na površini malignih ćelija. Epidermalni receptor faktora rasta (EGFR), receptor tirozin-kinaze (THR) koji pripada ErB familiji površinskih receptora, kao i biološki receptor epidermalnog faktora rasta (EGF), kao i tumorski faktor rasta – α (TGf α) najčešće su prisutni kod različitih solidnih tumora, uključujući i oralni karcinom (16). Tako je utvrđeno da maligni oralni keratinociti posjeduju 5 do 50 puta veću prisutnost EGFR nego normalni (17). Njegova važnost je i u tome što ovaj i drugi markeri omogućuju terapiju monoklonalnim antitijelima, obzirom da njihov nivo dobro korelira sa veličinom tumora, metastazama i dužinom preživljavanja (18).

Terapija

Terapija leukoplakije i eritroplakije djelimično se razlikuju. Kod leukoplakije terapija zavisi od vrste lezije, dok kod eritroplakije se uvijek poduzimaju vrlo radikalne mjere zbog visokog malignog potencijala. Terapija može biti hirurška i konzervativna. Hirurške metode su: hirurška ekscizija, CO2 laser-terapija i krioterapija.

Konzervativna terapija koristi: beta-karoten, likopen, askorbinsku kiselinu, tokoferol, retinoičnu kiselinu, fenretid, bleomicin i dr. Konzervativan tretman oralne leukoplakije moguć je u određenim slučajevima, kada se hirurški tretman, iako je indiciran, ne može izvršiti. To su slučajevi veoma obimne lezije, kao i medicinski riziko-pacijenti. Konzervativni tretman je jednostavan, ali ne daje uvijek zadovoljavajuće rezultate.

Beta-karoten je prekursor vitamin A koji se već duže vremena koristi u liječenju leukoplakije i u prevenciji karcinoma (19, 20). Pretpostavlja se da je antioksidativni efekt provitamina A razlog za djelimični uspjeh u terapiji leukoplakije. Uspjeh u liječenju i prevenciji leukoplakije kreće se od 4% - 54%, primjenjujući dnevnu dozu od 20 – 90 mg u periodu od 3 – 12 mjeseci.

Pored beta-karotena, likopen kao karotenoid bez provitamin A djelovanja, posjeduje antioksidantni kapacitet, koji može djelovati na prevenciju karcinoma. Vjeruje se, da se antikancerogeno djelovanje likopena ogleda u sposobnosti modifikacije intercelularnih veza (21).

Nagao i saradnici (22) u grupi oboljelih Japanaca sa oralnom leukoplakijom, ustanovili su nizak nivo beta-karotena i likopena u serumu tih bolesnika, zaključivši da povećanje nivoa ovih mikronutrienata može prevenirati nastanak oralne leukoplakije kod pušača. Koristeći likopen u različitim dozama (4mg – 8mg dnevno) u liječenju oralne leukoplakije, autori su ustanovili bolji rezultat u primjeni veće doze lijeka, mada rezultat nije bio statistički signifikantan.

Benner i saradnici (23) su koristili E-vitamin u trajanju od 24 nedjelje (400 IU/dnevno), postigavši zadovoljavajući rezultat u liječenju oralne leukoplakije i povišenju nivoa E-vitamina u serumu.

U liječenju oralne leukoplakije korišteni su retinoidi već više od 50 godina, lokalno i sistemski. Postoje četiri generacije retinoida koji se koriste u liječenju različitih oboljenja (akne, psorijaza, oralna leukoplakija, oralni lihen). U vezi sa pitanjem korištenja retinoida vlada određena skeptičnost, ne samo zbog evidentnih nuz-efekata, nego i u ograničenom terapijskom uspjehu. Lokalna primjena retinoida u vidu 0,05% tečnosti ili želea u liječenju oralne leukoplakije i drugih bolesti poremećene keratinizacije, pokazala je da su rezultati zadovoljavajući, ali su privremeni (24). Nakon prestanka terapije, obično vrlo brzo dolazi do recidiva. Sistemska primjena retinoida pokazala je, da je to djelimično efikasan lijek u liječenju oralnih leukoplakija. Doza se kreće od 0,5 – 1 mg/kg, mada ima i drugih eksperimentalnih variranja u doziranju retinoida. Rezultat liječenja je uvijek djelimičan, a recidivi veoma česti. Istraživanja koja su provedena primjenom vitamina A u dozi od 200.000 IU/nedjeljno na grupi pacijenata sa oralnom leukoplakijom pokazala su pozitivan rezultat u više od 50%. Bleomycin je antibiotik citotoksičnog efekta, koji se koristi u liječenju različitih tumora i potencijalno malignih lezija glave i vrata. Koristi se u liječenju oralne leukoplakije lokalnom

aplikacijom 0,5% rastvora bleomycin-sulfata u dimethyl sulfoksidu (DMSO). U jednoj studiji, nakon 12-15 dana lokalne aplikacije, leukoplakična promjena je nestala, a preostala lezija je epitelizirala unutar 2 nedjelje (25).

Kako eritroplakična lezija histološki redovno pokazuje displaziju ili “*carcinoma in situ*”, to je najbolje kirurški intervenirati. Patološki promijenjeno tkivo treba kompletno ukloniti, a što se tiče radikalnosti zahvata, tu je terapijski pristup različit. Treba uvijek imati na umu hirurški pristup dubljem subepitelnom tkivu, kako bi se procijenila invazivnost. Koristi se hirurški nož, laser ekscizija, elektrokoagulacija, krioterapija. Kontrola je potrebna svakih 3 mjeseca prve godine i svakih 6 mjeseci naredne 4 godine. Neki preporučuju kontrole nakon: 1-nog, 3, 6 i 12 mjeseci, a kasnije jedanput godišnje tijekom života. Treba navesti, da eritroplakiju često prati infekcija kandidom, koja nestane poslije primjene antifungalne terapije. Međutim, neki autori su pokazali korelaciju između stepena displazije i infekcije gljivicama (26).

Protokolarni pristup dijagnozi i terapiji

Oralna leukoplakija i eritroplakija spadaju među najčešće potencijalno-maligne lezije oralne sluzokože. Iako se oba oboljenja klinički, histopatološki i prognostički potpuno razlikuju, zajedničko im je jedino da pripadaju grupi oralnih premalignih lezija. Dominantna bijela boja kod oralne leukoplakije i crvena kod eritroplakije ne pokazuje ništa o patofiziološkoj suštini oboljenja.

Premaligni potencijal kod oralne leukoplakije i oralne eritroplakije nije isti. Dok premaligni potencijal oralne leukoplakije zavisi o vrsti lezije, dotle je on kod eritroplakije uvijek veoma visok. Pošto je znatan broj orofaringealnih karcinoma nastao iz potencijalno malignih lezija, to je izuzetno važno njihovo rano otkrivanje i liječenje.

Neki oblici oralne leukoplakije (nehomogena leukoplakija) i eritroplakija zahtijevaju jedinstven pristup dijagnozi i terapiji, baziran na rezultatima naučnih istraživanja, kao i zasnovan na iskustvu. Poznavanje diferencijalne dijagnoze važan je moment u postavljanju konačne dijagnoze.

Pošto su oralna leukoplakija i eritroplakija premaligne lezije, dijagnostičkom postupku treba pristupiti postupno. U definitivnom dijagnostičkom postupku i kasnije planiranoj terapiji, mogu učestvovati samo eksperti iz ove oblasti. Svaka lezija oralne sluzokože koja traje duže od dvije nedjelje i kod koje nema poboljšanja nakon primijenjene adekvatne terapije, zahtijeva biopsiju. Naravno da se mora misliti na recidivirajuća oboljenja, kao što je npr. aftozni stomatitis, koji i pored terapije može trajati duže od navedenog vremena. Da bi se postavila dijagnoza, na prvom mjestu preporučuje se eliminisanje potencijalnih etioloških faktora. Treba isključiti konzumiranje duhana, alkohola, betela i svih drugih duhanskih pripravaka. Ako je utvrđena infekcija kandidom, dijagnoza će se moći

postaviti “*ex juvantibus*”. Ako je u pitanju homogena leukoplakija, smatra se da je šest nedjelja dovoljno vrijeme da dođe do poboljšanja kliničkog izgleda lezije. Kliničaru se dozvoljava sloboda da na osnovu lične procjene ili procjene tima pristupi patohistološkoj provjeri lezije. Ako nakon određenog vremena ne nastane vidno poboljšanje, preporučuje se biopsija. Ekscizionna biopsija se vrši kod manjih lezija, a kod većih se pravi mapa, da bi se uzorci uzimali sa više sumnjivih mjesta. Ako se histopatološki ne ustanovi displazija, onda se pristupa terapiji (medikamentozna). Preporučuje se kontrola svakih 6 mjeseci dugotrajno.

Ukoliko se histopatološki otkrije displazija oralnog epitela (blaga, umjerena ili jaka), ili “*carcinoma in situ*” odnosno invazivni karcinom, onda se napravi timska procjena i pristupi liječenju.

U slučajevima kada se ne može utvrditi etiološki faktor, a leukoplakična lezija perzistira, preporučuje se biopsija.

Svi tipovi nehomogene leukoplakije zahtijevaju biopsiju, a na osnovu histopatološkog nalaza preporučuje se terapija. Ako se radi o “*carcinoma in situ*” ili invazivnom karcinomu, onda se pristupa nekom od invazivnih metoda terapije: klasični hirurški zahvat, laser-terapija, krioterapija i dr. Nakon terapije određuje se kontrola svakih 3 mjeseca prve godine nakon operacije i svakih 6 mjeseci naredne 4 godine. Neki preporučuju kontrole nakon: 1, 3, 6, 12 mjeseci, a kasnije jedanput godišnje. U dijagnozi i terapiji eritroplakije pristup je drugačiji. Svaka lezija koja traje više od dvije nedjelje, a ima izgled eritroplakije, zahtijeva histopatološku analizu. Na osnovu rezultata histopatološke analize, pristupa se terapiji. Treba imati na umu, da eritroplakija ima veliki maligni potencijal i da je već na početku u fazi maligne transformacije. Početna lezija zahvata malu površinu, pa se preporučuje biopsija ekscizijom. Na osnovu histopatološkog nalaza pristupa se daljnjem tretmanu i kontroli. Kontrola se vrši kao i kod nehomogene leukoplakije.

ZAKLJUČAK

Većina orofaringealnih karcinoma nastaje od premalignih lezija zbog čega je vrlo važno njihovo rano otkrivanje. Najveći premaligni potencijal u ustima imaju leukoplakija, eritroplakija i submukozna fibroza. Premaligni potencijal leukoplakije zavisi o vrsti, a kod eritroplakije je uvijek isti.

Zbog visokog malignog potencijala kod nehomogene leukoplakije i eritroplakije vrlo je važna njihova rana detekcija, postavljanje dijagnoze i što ranija terapija. Treba uvijek misliti da je petogodišnje preživljavanje kod oralnog karcinoma 50%. Zato treba primijeniti sva raspoloživa sredstva za rano otkrivanje i što efikasniju terapiju, kako bi spriječili lokalnu invaziju, metastaziranje i osigurali što duže preživljavanje.

Veliku ulogu u otkrivanju, dijagnosticiranju, praćenju uspjeha terapije i recidiva ima stomatolog čijoj se trajnoj edukaciji iz ovog područja mora posvetiti veća pažnja.

Reference

1. Morgan R, Tsang J, Harington N, Fook L. Survey of hospital doctors attitudes and knowledge of oral conditions in older patients. *Postgrad Med J*. 2001;77(908):392-4.
2. Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M. Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *J Dent Res Clin Dent Prospects*. 2014;8(1):6-14.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
4. Cianfriglia F, Gregorio DA, Cianfriglia C, Marandino F, Perrone Donnoroso R, Vocaturo A. Incidence of human papillomavirus infection in oral leukoplakia. Indications for viral aetiology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006;25(1):21-5.
5. Shiu MN, Chen TH, Chang Sh, Hahn LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer*. 2000;82(11):1871-4.
6. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, Mc Conkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systemic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013;35(5):747-55.
7. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-20.
8. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV- associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(6):665-73.
9. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*. 2010;46(6):423-5.
10. Reichart PA, Philipsen HP. Oral Erythroplakia-a review. *Oral Oncol*. 2005;41(6):551-61.
11. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J*. 2011;56(3):253-6.
12. Feng JQ, Mi JG, Wu L, Ma LW, Shi LJ, Yang X, et al. Expression of podoplanin and ABCG2 in oral erythroplakia correlated with oral cancer development. *Oral Oncol*. 2012;48(9):848-52.
13. Chimenos-Kunstner E, Font-Costa I, Lopez-Lopez J. Oral cancer risk and molecular markers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(5):381-4.
14. Qin GZ, Park SY, Lazarus P. A high prevalence of p⁵³ mutatioze in pre-malignant oral erythroplakia. *Int J Cancer*. 1999;80(3):345-48.
15. Paniany SR, Sathawane RS. Salivary level of interleukin-8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2013;17(2):517-24.
16. Brailo V, Vučićević-Boras V, Cekić-Arambašin A, Alajbeg IZ, Milanović A, Lukač J. The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alfa in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2006;42(4):370-3.

17. Mahendra A, Shreedhar B, Kamboj M, Singh A, Singh A, Agrawal A, et al. Epidermal growth factor receptor protein: A biological marker for oral precancer and cancer. *J Dent Surg.* 2014; Article ID 158709:7 pages. doi: 10.1155/2014/158709.
18. Nanda KD, Ranganathan K, Devi U, Joshna E. Increased expression of CK₈ and CK₁₈ in leukoplakia, oral submucous fibrosis and oral cell carcinoma: an immunohistochemistry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(2):245-53.
19. Garewal HS, Meyskens FL Jr, Killen D, Reeves D, Kiersch TA, Elletson H, et al. Response of oral leukoplakia to beta-carotene. *J Clin Oncol.* 1990;8(10):1715-20.
20. Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, et al. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(12):1305-10.
21. Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Amer College Nutrit.* 2000;19(5):563-9.
22. Nagao T, Ikeda N, Warnakulasuriya S, Fukano H, Yuasa H, Yano M, et al. Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol.* 2000;36(5):466-70.
23. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, Poland J, Hansen KS, Luna MA, et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(1):44-7.
24. Gorsky M, Epstein JB. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. *Cancer.* 2002;95(6):1258-64.
25. Winnen P. Interfocal bleomycin injection in florid oral papillomatosis. *Z Hautkr.* 1983;15:58(10):733-41.
26. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis.* 1998;4(1):26-31.

A PROTOCOL FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ORAL LEUKOPLAKIA AND ERYTHROPLAKIA

Abstract

Aim: Detailed information about oral leukoplakia and erythroplakia has the aim to improve the knowledge and establish the unique protocol for diagnosis and treatment of these diseases. *Background:* The oral leukoplakia and erythroplakia are two different disorders belonging to precancerous lesions of oral mucosa. Leukoplakia and erythroplakia have different potential to malignant transformation. Both diseases possess different stage of dysplasia. *Method:* In this article we are presenting our own clinical views of our own patients with these diseases, as well as the recent literature data. *Results and Discussion:* The oral leukoplakia is a disease which rarely occurs before the age of 30. However, in some Asian countries with typical cultural habits, this disease can occur much earlier. On the other hand, the oral erythroplakia, occurs later in life. Both diseases belong to the group of precancerous lesions, although this is much more manifested in erythroplakia. For diagnosis of these diseases the detailed clinical history and clinical findings as well as differential diagnosis are very important. However, the treatment and the survival prognosis are highly dependant on the type of pathohistological finding. In this article we also include the current protocol for diagnosis and treatment and the importance of an early diagnosis. *Conclusion:* In daily practice a dentist can make a major contribution to overall treatment of these diseases.

Key words: Oral Leukoplakia, Oral Erythroplakia.