

Νέα κριτήρια θεραπευτικής αντιμετώπισης της λευκοπλακίας στόματος

Λάσκαρης Χ. Γιώργος

Αν. Καθηγητής Στοματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επισκέπτης Καθηγητής Πανεπιστημίου Λονδίνου

Περίληψη

Η λευκοπλακία είναι η πιο συχνή προκαρκινική βλάβη του στόματος που έχει αυξημένο κίνδυνο εξαθλιγής σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, σε ποσοστό 5-6%. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της βλάβης αποτελεί ένα θέμα συζήτησης. Στην εργασία αυτή γίνεται ταξινόμηση των κλινικών και ιστοπαθολογικών κριτηρίων αξιολόγησης καθώς και των μοριακών δεικτών εξαθλιγής που πρέπει να συνεκτιμηθούν ώστε να επιλεγεί το καταλληλότερο και αποτελεσματικότερο θεραπευτικό σχήμα για κάθε περίπτωση λευκοπλακίας.

New Criteria for the treatment of Oral Leukoplakia

Laskaris G.

Summary

Oral leukoplakia is the most common premalignant lesion of the oral mucosa. Leu-koplakia is a heterogeneous group of lesions with varying risk for malignant transformation ranging from 4-10% or more in various studies. In this article we summarize the clinical, histological and molecular markers which must be evaluate for the best treatment of oral leukoplakia.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Προκαρκινική βλάβη, κλινικοί τύποι λευκοπλακίας, ιστολογικοί και μοριακοί δείκτες

KEY WORDS • Premalignant lesion, clinical types, histologic and molecular markers

Η λευκοπλακία αποτελεί την πιο συχνή και καλύτερα μελετημένη προκαρκινική βλάβη του στόματος. Η λευκοπλακία είναι όρος κλινικός, ο οποίος περιγράφει μια ανομοιογενή ομάδα λευκών πλακών, σταθερά προσκολλημένων στο στοματικό βλεννογόνο που με κλινικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια δεν μπορεί να ταξινομηθεί σε κάποια συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα.¹ Μικροσκοπικά, παρατηρείται ορθοκεράτωση ή παρακεράτωση με επιθηλιακή υπερπλασία ή υπερκεράτωση με επιθηλιακή δυσπλασία. Μερικές από αυτές τις βλάβες θεωρούνται δυνητικά προκαρκινικές, δηλαδή μορφολογικά και ιστολογικά τροποποιημένες και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξα-

λλαγής. Με κλινικά κριτήρια διακρίνουμε τρεις μορφές λευκοπλακίας:²

- **Ομοιογενής:** Είναι η πιο συχνή μορφή, που εκδηλώνεται ως ομοιογενής πλάκα λευκού χρώματος η οποία παρουσιάζει μειωμένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής.
- **Κοκκιώδης ή οζώδης:** Λιγότερο συχνή με αυξημένο όμως κίνδυνο εξαλλαγής που παρουσιάζεται ως επιφάνεια ερυθρού χρώματος με πολλαπλά μικρά λευκά οζίδια ή κηλίδες.
- **Μυρμηκιοδής:** Είναι σπάνια αλλά και επιθετική μορφή λευκοπλακίας με αυξημένο κίνδυνο εξαλλαγής. Χαρακτηρίζεται από ανώμαλη, εξωφυκική

λευκή πλάκα που συχνά υποτροπιάζει μετά από τη χειρουργική αφαίρεση.^{11,12,13}

Η λευκοπλακία απαντά κυρίως σε άτομα μέσης ηλικίας 40-60 χρόνων, σχεδόν εξ ίσου άνδρες και γυναίκες. Η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη, όμως προδιαθεσικοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση, εξέλιξη και στην πιθανότητα εξαλλαγής της. Πλήθος επιδημιολογικών ερευνών δίνουν πρωταγωνιστικό ρόλο στο κάπνισμα. Οι καπνιστές παρουσιάζουν έξι φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λευκοπλακίας στο στοματικό βλεννογόνο από τους μη καπνιστές.^{4,6,7}

Το αλκοόλ θεωρείται επίσης σημαντικός προδιαθεσικός και επιβαρυντικός παράγοντας κυρίως όταν συνδυάζεται με κάπνισμα.⁵ Η χρόνια χρήση οινοπνευματωδών, αυξάνει σημαντικά τη διαπερατότητα της μεμβράνης του στοματικού βλεννογόνου στα καρκινογόνα συστατικά του καπνού.⁶

Επιπρόσθετο επιβαρυντικό ρόλο έχουν η *Candida Albicans*, ιογενείς λοιμώξεις με τους ιούς των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV 16 και 18), ο χρόνιος τραυματισμός καθώς και γενετικοί και διατροφικοί παράγοντες.^{6,7} Όσον αφορά τους ιούς των θηλωμάτων του ανθρώπου, μια σημαντική έρευνα έδειξε την άμεση συμμετοχή των ιών HPV στο στοματικό βλεννογόνο κατά τη διαδικασία της καρκινογένεσης.²⁰

Ο κίνδυνος εξαλλαγής της λευκοπλακίας στηρίζεται στα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης και ειδικότερα στην ύπαρξη **επιθηλιακής δυσπλασίας**.⁸ Η επιθηλιακή δυσπλασία χωρίζεται σε 3 βαθμούς: 1) **ελαφρά**, 2) **μέτρια** και 3) **βαριά**.

Το ποσοστό εξαλλαγής της λευκοπλακίας κυμαίνεται από 6-36% ανάλογα με την περίοδο παρακολούθησης της βλάβης.⁹ Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στη μέτρια και βαριά μορφή επιθηλιακής δυσπλασίας είναι διπλάσιος σε σχέση με την ελαφρά μορφή.^{9,10} Η βαριά μορφή επιθηλιακής δυσπλασίας είναι συνώνυμη του καρκινώματος *in situ* και πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα.

Ο κύριος στόχος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της λευκοπλακίας του στοματικού βλεννογόνου είναι η ανίχνευση και η πρόληψη της κακοήθους εξαλλαγής. Τα παρακάτω κριτήρια πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη πριν από οποιαδήποτε απόφαση για τα ανάλογα θεραπευτικά βήματα.¹⁴

- Διάκριση ομοιογενούς ή μη ομοιογενούς μορφής λευκοπλακίας
- Το μέγεθος και η θέση της βλάβης
- Ιστοπαθολογική παρουσία επιθηλιακής δυσπλασίας

- Μοριακοί δείκτες (p53, HPV 16, 18, 33, απώλεια ετεροζυγωτίας, διαταραχές πλοϊδισμού)
- Καταμέτρηση και αξιολόγηση των προδιαθεσικών παραγόντων

Πρωταρχικό βήμα στην πρόληψη είναι η άρση των πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων, όπως άμεση διακοπή καπνίσματος, περιορισμός των οινοπνευματωδών ποτών, άρση κάθε τραυματογόνου παράγοντα κ.λπ.

Μια περίοδος 2 περίπου μηνών είναι απαραίτητο χρονικό διάστημα για την επαναξιολόγηση της βλάβης, όπου θα κριθεί εάν υπάρχει υποχώρηση μετά την άρση των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων.⁸

Στην περίπτωση που η βλάβη παραμένει αναλλοίωτη, προχωράμε σε βιοψία και ιστοπαθολογική εξέταση, που θα αποτελέσει οδηγό για τις θεραπευτικές αποφάσεις. Σε μικρού μεγέθους βλάβες, συνίσταται η βιοψία-εξαίρεση. Εάν η βλάβη είναι μεγαλύτερη, εκτός από τη βιοψία σημαντικό είναι να καθορίσουμε ανοσοϊστοχημικά το ογκοπροστατευτικό αντιγόνο p53, που συμμετέχει στην ανάπτυξη του καρκίνου του στόματος και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κακοήθους εξαλλαγής.^{6,10,15,16} Ο συνδυαστικός καθορισμός του p53, μαζί με άλλους μοριακούς δείκτες όπως απώλεια της ετεροζυγωτίας, η ανευπλοϊδία αποτελούν ίσως προϋμότερους δείκτες πιθανής εξαλλαγής.

Η ομοιογενής λευκοπλακία χωρίς ή με ελαφριά επιθηλιακή δυσπλασία μπορεί να παρουσιάσει μεγάλη βελτίωση και να είναι αναστρέψιμη στους 2-3 πρώτους μήνες μετά τη διακοπή του καπνίσματος, κυρίως όταν εντοπίζεται στο έδαφος του στόματος. Εάν όμως παραμένει ως έχει, τότε συνίσταται χειρουργική εξαίρεση.¹⁴

Για τις βλάβες εκείνες στις οποίες έχουμε υπερέκφραση του p53, ακόμα και χωρίς την ύπαρξη επιθηλιακής δυσπλασίας ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση.¹⁴

Σε πολλαπλές βλάβες όπου η χειρουργική αφαίρεση είναι δύσκολη, συνιστάται η χορήγηση ρετινοειδών (13-cis retinoid acid: 1 mg/kg καθημερινά για 2-3 μήνες). Δεν πρέπει να παραβλέψουμε πως η χρήση των ρετινοειδών είναι συνδεδεμένη με σημαντικό βαθμό τοξικότητας που περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά της υπερβιταμίνωσης Α όπως ξηροφθαλμία, ξηροδερμία, χηλίτιδα καθώς και έντονες μυαλγίες και τοξικότητα του ήπαρ.¹⁸ **Προσοχή χρειάζεται επίσης και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, όπου η χρήση των ρετινοειδών απαγορεύεται λόγω αυξημένου κινδύνου τετατογένεσης.**

Η ομοιογενής λευκοπλακία που παρουσιάζει μέτρια ή βαριά επιθηλιακή δυσπλασία, αντιμετωπίζεται άμεσα με χειρουργική εξαίρεση.

Η κοκκιώδης και μυρμηκιάδης μορφή λευκοπλακίας όπου ο κίνδυνος εξαλλαγής είναι αυξημένος, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν δεδομένα επιθηλιακής δυσπλασίας, η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση και πιο ριζική.

Αντιμετώπιση της λευκοπλακίας μικρού μεγέθους αποτελεί και η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) η οποία, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, παρουσιάζει ισοδύναμα αποτελέσματα με τη χειρουργική εξαίρεση της βλάβης.¹⁹

Παρά τις σημαντικές θεραπευτικές προσπάθειες στην αντιμετώπιση της λευκοπλακίας, ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής είναι υπαρκτός. Η παρακολούθηση των ασθενών, ανά τακτά χρονικά διαστήματα (ανά εξάμηνο) είναι επιβεβλημένη για 2-3 χρόνια.^{8,14}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg, JJ, et al. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46:518-539.
- Laskaris G. Color atlas of Oral Diseases. Thieme 2003.
- Van der Waal I, Schepman KP, Van der Meij EH, et al. Oral Leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997; 33:291-301
- Schepman KP, Bezemer PD, Van der Meij EH, Smeele LE, Van der Waal I. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Diseases* 2001; 7:25-27.
- Hashibe M, Sankaranarayanan R, Thomas G, Kurivilla B et al. Alcohol drinking, body mass index and the risk of oral leukoplakia in an Indian population. *Int J Cancer* 2000; 88:129-134.
- Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Invest* 2001; 5:207-213.
- Brad W Neville, Terry A Day. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:195-215.
- Vander Waal, Axell T. Oral Leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncology* 2002; 38:521-526.
- J Jack Lee, Waun Ki Hong, Li Mao, Steven E Benner, Jin S Lee et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: Ten years of translational research. *Clinical Cancer Research* 2000; 6:1702-1710.
- Scully C, Sudbo J, Speight P M. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:251-256
- H.Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to HPV. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28:922-927.
- Craig S Miller, Bryan M Johnstone et al. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 622-635.
- Fettig A, Pogrel MA, Silverman S, Bramanti TE et al. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90:723-730.
- Laskaris G. How to treat oral leukoplakia. *J EADV* 2000; 14:446-447.
- Cruz BI, Snijders JP, Meijer JC et al. P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1998; 184:360-368.
- Warnakulasuriya S. Lack of molecular markers to predict malignant potential of oral precancer. *J Pathol* 2000; 190:407-409.
- Thomson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:145-153.
- Ingeborg Klaassen, Boudewijn JM Braakhuis. Anticancer activity and mechanism of action of retinoids in oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2002; 38:532-542.
- Sieron A, Adamec M, Mazur S et al. Photodynamic therapy using topically applied 8-aminolevulinic acid for the treatment of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:330-336.
- Laskaris G, Bouda M, Gorgoulis V, Kastrinakis N, Kittas Chr et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal mucosa. *Mod Pathol* 2000; 13: 644-653.

Αθήνα: Γ. Λάσκάρης

Υψηλάντου 37, 10676 Αθήνα

Τηλ.: 210 7291667

E-mail: glaskari@yahoo.gr



HUMIRA[®]
adalimumab



A-00480

REVISE

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περιληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, Τ.Κ. 17456, Άλιμος, Τηλ.: 210 9985222
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:
12^ο χλμ. Νέας Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Νέων Μουδανιών,
Τ.Θ. 60682, Τ.Κ. 57001, Θέρμη, Τηλ.: 2310 810470

 **Abbott**
A Promise for Life