

# Dijagnostika i liječenje premalignih lezija usne šupljine

---

Ivanković, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:368936>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Hrvoje Ivanković

**DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE  
PREMALIGNIH LEZIJA USNE ŠUPLJINE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren u:                   Katedra za otorinolaringologiju Stomatološkog fakulteta  
  Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada:                         izv. prof. dr. sc. Davor Vagić, Katedra za otorinolaringologiju  
  Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika:         Mia Filajdić, prof. hrv. jezika i knjiž.

Lektor engleskog jezika:         Irena Tomić, prof. njem. jezika i knjiž. i eng. jezika i knjiž.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži:    40 stranica  
                  5 slika  
                  1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano, uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Davoru Vagiću na pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i bližnjim osobama na potpori i svemu pozitivnom što su mi pružili tijekom studiranja i tijekom cijelog života.

Hvala!

## DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE PREMALIGNIH LEZIJA USNE ŠUPLJINE

### Sažetak

Premaligne lezije usne šupljine promjene su oralne sluznice koje imaju mogućnost zloćudne preobrazbe u oralni karcinom. Uključuju leukoplakiju, eritroplakiju, oralni lichen planus i aktinički cheilitis. Leukoplakija je naziv za bijelu promjenu na oralnoj sluznici koju nije moguće svrstati među druge oralne promjene i koja se ne može ukloniti struganjem. Razlikuju se nekoliko oblika kao što su homogena, nehomogena i vlasasta leukoplakija. Poseban je oblik kandidijalna leukoplakija nastala infekcijom gljivice *Candida albicans*. Eritroplakija je naziv za leziju usne šupljine crvene boje izrazito velikog potencijala za malignu transformaciju. Oralni lichen planus naziv je za kroničnu mukokutanu autoimunu bolest oralne sluznice koja se klinički može primijetiti u šest različitih oblika: papilarni, retikularni, plakozni, atrofični, erozivni i bulozni. Atrofični i erozivni oblici imaju veći rizik od zloćudne transformacije u usporedbi s drugima. Aktinički cheilitis upalna je promjena u području usnice nastala kao posljedica prekomjerne izloženosti ultraljubičastim (UV) zrakama. Dijagnostika premalignih lezija uključuje detaljno provođenje anamneze i kliničkog pregleda, oralno-laboratorijske testove, laboratorijske pretrage i toluidinski test. Pravilno postavljena dijagnoza omogućuje pravilan izbor terapije. Liječenje uključuje redovito praćenje napretka lezije, nekiruršku terapiju medikamentoznim preparatima i kirurško uklanjanje. Uloga je doktora dentalne medicine pravodobno otkrivanje i zbrinjavanje lezija te sprječavanje mogućeg nastanka oralnog karcinoma koji bitno mijenja kvalitetu života bolesnika.

**Ključne riječi:** premaligne lezije, leukoplakija, eritroplakija, oralni lichen planus, aktinički cheilitis, dijagnostika, liječenje

## **DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PREMALIGNANT LESIONS OF THE ORAL CAVITY**

### **Summary**

Premalignant lesions of the oral cavity are changes in the oral mucosa that have the potential for malignant transformation into oral cancer. These include leukoplakia, erythroplakia, oral lichen planus and actinic cheilitis. Leukoplakia is the name for a white change on the oral mucosa that cannot be classified among other oral changes and that cannot be removed by scraping. There are several forms such as homogeneous, nonhomogeneous and hairy leukoplakia. A special form is candidal leukoplakia caused by an infection with the fungus *Candida albicans*. Erythroplakia refers to a red lesion of the oral cavity with extremely high potential for malignant transformation. Oral lichen planus is the name for a chronic mucocutaneous autoimmune disease of the oral mucosa that can be clinically observed in six different forms: papillary, reticular, plaque, atrophic, erosive and bullous. Atrophic and erosive forms have a higher risk of malignant transformation compared to others. Actinic cheilitis is an inflammatory change in the lip area caused by excessive exposure to ultraviolet rays. Diagnosis of premalignant lesions includes detailed anamnesis and clinical examination, oral - laboratory tests, laboratory tests and toluidine test. Properly made diagnoses allow for the right choice of therapy. Treatment includes regular monitoring of lesion progress, non-surgical drug therapy, and surgical removal. The role of dentists is the timely detection and care of lesions and the prevention of possible oral cancer, which significantly changes the quality of life of patients.

**Key words:** premalignant lesions, leukoplakia, erythroplakia, oral lichen planus, actinic cheilitis, diagnosis, treatment

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. DIJAGNOSTIČKE METODE.....	3
2.1. Anamneza .....	4
2.2. Klinički pregled .....	5
2.3. Toluidinski test .....	5
2.4. Oralno-laboratorijski testovi.....	5
2.5. Laboratorijske pretrage.....	6
3. LIJEČENJE .....	8
3.1. Redovito praćenje .....	9
3.2. Nekirurška terapija .....	9
3.3. Kirurška terapija .....	10
4. LEUKOPLAKIJA .....	12
4.1. Etiologija .....	13
4.2. Klinička slika.....	13
4.3. Histopatološka slika.....	14
4.4. Maligna transformacija.....	14
4.5. Dijagnostika.....	15
4.6. Liječenje .....	16
5. ERITROPLAKIJA .....	18
5.1. Etiologija .....	19
5.2. Klinička slika.....	19
5.3. Histopatološka slika.....	19
5.4. Dijagnostika.....	20
5.5. Liječenje .....	20
6. ORALNI LICHEN PLANUS .....	22
6.1. Etiologija .....	23
6.2. Klinička slika.....	23
6.3. Histopatološka slika.....	24
6.4. Maligna transformacija.....	25
6.5. Dijagnostika.....	25
6.6. Liječenje .....	25
7. AKTINIČKI CHEILITIS .....	28

7.1. Etiologija .....	29
7.2. Klinička slika.....	29
7.3. Histopatološka slika.....	29
7.4. Maligna transformacija.....	29
7.5. Dijagnostika.....	30
7.6. Liječenje .....	30
8. RASPRAVA .....	31
9. ZAKLJUČAK .....	33
10. LITERATURA.....	35
11. ŽIVOTOPIS .....	39



## Popis skraćenica

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

cm – centimetar

mm – milimetar

KKS – kompletna krvna slika

DKS – diferencijalna krvna slika

CRP – C-reaktivni protein

GUK – glukoza u krvi

MCV – prosječni volumen eritrocita (eng. *mean corpuscular volume*)

MCH – prosječna koncentracija hemoglobina (eng. *mean corpuscular hemoglobin*)

MCHC – prosječna vrijednost staničnog hemoglobina (eng. *mean corpuscular hemoglobin concentration*)

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

Nd:YAG – eng. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*

Er:YAG – eng. *erbium-doped yttrium aluminium garnet laser*

Er,Cr:YSGG – eng. *erbium, chromium-doped yttrium, scandium, gallium and garnet*

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus*)

EBV – Epstein-Barrov virus

OLP – oralni lichen planus

GVHD – eng. *graft versus host disease*

UV – ultraljubičasto (eng. *ultraviolet*)

nm – nanometar



Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), premaligne lezije usne šupljine su “morfološki promijenjeno tkivo u kojem se kancerizacija pojavljuje s mnogo većom vjerojatnošću nego u naizgled nepromijenjenoj oralnoj sluznici kontralateralne strane” (1). One uključuju leukoplakiju, eritroplakiju, lichen planus i aktinički cheilitis. Mogu se podijeliti na prave i potencijalne premaligne lezije. Prave su premaligne lezije promjene koje pokazuju početni maligni razvoj u vidu različitog stupnja epitelne displazije. Potencijalne premaligne lezije svojim razvojem mogu dovesti do maligne preobrazbe, no nemaju displastične promjene kao prave. Epitelna displazija stanje je epitela sluznice u kojem proces pojačane keratinizacije počinje od bazalnog sloja, gdje stanice pokazuju povećanu mitotičku aktivnost, nepravilnost oblika i promijenjenu staničnu polarnost s atipičnim jezgrama. Dolazi do poremećaja normalnog sazrijevanja stanica i gubi se normalna epitelna slojevitost. Najteži oblik displazije naziva se *carinoma in situ* u kojem je epitel displastičan cijelom svojom širinom uz očuvanu bazalnu membranu i označava početno stanje oralnog karcinoma (1, 2). Svrha je ovog rada prikazati sve oblike premalignih lezija usne šupljine te opisati dijagnostičke i terapijske metode njihovog zbrinjavanja.

## **2. DIJAGNOSTIČKE METODE**

## 2.1. Anamneza

Anamneza je naziv za postupak kojim se prikupljaju informacije o zdravstvenom stanju bolesnika. Može se prikupljati tiskanim obrascima koje bolesnik sam ispunjava, razgovorom s doktorom dentalne medicine ili njihovom kombinacijom. Time je omogućeno praćenje općeg i oralnog zdravstvenog stanja bolesnika, procjena mogućih utjecaja sistemnih bolesti na oralnu šupljinu, potreba za odgovarajućom terapijom i prognoza tijeka bolesti. Dijelovi anamneze su: medicinska anamneza, obiteljska anamneza, socijalna anamneza, stomatološka anamneza i glavna tegoba zbog koje bolesnik dolazi (1, 3).

Medicinskom anamnezom prikupljaju se podaci o značajnim bolestima od kojih pacijent boluje ili je bolovao, hospitalizacijama, transfuzijama, alergijama, trenutnim medikamentnim liječenjima i trudnoći. Doktoru dentalne medicine važno je dobiti uvid u bolesti pojedinog organskog sustava te utvrditi boluje li bolesnik od nasljedne, infektivne ili imunološke bolesti zbog kojih se liječi. Potrebno je zabilježiti alergije i alergijske reakcije koje je bolesnik doživio. Popis lijekova koje bolesnik koristi pomaže u izbjegavanju neželjenih međudjelovanja sa stomatološkim lijekovima ili u otkrivanju moguće ijtrogene reakcije. Trudnice zahtijevaju posebnu pažnju prilikom propisivanja lijekova ili izlaganja ionizirajućem zračenju (1, 3).

Obiteljska anamneza uključuje podatke o bolestima članova obitelji bolesnika zbog genetski nasljednih i zaraznih bolesti (1, 3).

Socijalnom anamnezom dobivaju se podaci o bračnom statusu, mjestu stanovanja, zanimanju i dr. Najbitnije su informacije o štetnim navikama bolesnika kao što su pušenje i konzumacija alkohola. Poznato je da su duhan i alkohol jedni od glavnih štetnih čimbenika koji mogu dovesti do nastanka velikog broja patoloških stanja usne šupljine, uključujući i većinu premalignih lezija (1, 3).

Stomatološkom anamnezom prikupljaju se podaci o oralnoj higijeni, prošlim stomatološkim pregledima i zahvatima, mogućim komplikacijama, razlozima gubitka zubi i dr. Ovaj dio anamneze iznimno je važan kod osoba sa složenim sustavnim poremećajima kojima je potrebna daljnja oralna sanacija (1, 3).

Glavna tegoba zbog koje se bolesnik javlja bilježi se točno onako kako ju bolesnik opiše svojim riječima. Daljnjim postavljanjem potpitanja doktor dentalne medicine dobiva informacije o tijeku nastanka tegobe, vremenu trajanja, početku nastanka, o tome pojačava li se ili smanjuje u određenim situacijama i je li liječena u prošlosti (1, 3).

Cjelokupnu anamnezu potrebno je detaljno provesti i dobiti informacije o mogućim uzrocima nastanka premalignih lezija usne šupljine te njihovom potencijalnom nastanku u sklopu neke sistemske bolesti (1, 3).

## **2.2. Klinički pregled**

Klinički pregled neizostavan je dio dijagnostičkog postupka u dentalnoj medicini. Potrebno ga je obavljati kod svakog pacijenta koji dolazi na prvi pregled i ponavljati ga najmanje jednom godišnje. Intraoralne i ekstraoralne rendgenske snimke služe kao pomoć u dijagnostici promjena tvrdih tkiva usne šupljine (3).

Uz zaštitne rukavice i masku, najprije se kreće s ekstraoralnim pregledom gdje se promatraju promjene kao što su asimetrija lica, otekline, rane i ožiljci, boja kože, pigmentacije i anomalije krvnih žila. Nastavlja se s palpacijom limfnih čvorova i utvrđuje postoje li povećanja i otvrdnuća. Slijedi intraoralni pregled po utvrđenom i ponovljivom redoslijedu koji se obavlja drvenom špatulom, stomatološkim ogledalcem i sondom. Promatra se boja sluznice, glatkoća površine, otekline, rane i moguće patološke promjene na sluznici usne šupljine u području usnica, obraza, gingive, vestibuluma, tvrdog i mekog nepca, jezika, dna usne šupljine i ždrijela. Usnice se palpiraju kako bi se provjerilo postoje li otekline ili odebljanja. Jezik se pregledava pridržavanjem njegovog vrška gazom i inspekcijom sluznice dorzalno, ventralno i sa strane. Dok je jezik podignut, pregledava se dno usne šupljine (3).

Detaljnim kliničkim pregledom potrebno je zabilježiti svaku promjenu na sluznici usne šupljine koja odudara od normalnog izgleda. Promjene u rizičnom području nastanka premalignih lezija potrebno je dalje ispitati i utvrditi radi li se o potencijalnoj leziji koja ima mogućnost maligne transformacije.

## **2.3. Toluidinski test**

Toluidinska boja, tolonij klorid, vitalno je bojilo koje se učinkovito veže za deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK). Koristi se kao diferencijalno dijagnostičko sredstvo za razlikovanje oralnih ulceracija i erozija od malignih promjena. Budući da maligne promjene sadrže veći broj stanica u diobi, a time i veće količine nukleinskih kiselina, toluidinska boja će se većim afinitetom vezati na njih. Toluidinski test uključuje 1 %-tnu otopinu octene kiseline i 1 %-tnu otopinu toluidinskog modrila. Najprije se suspektna lezija premazuje štapićem umočenim u 1 %-tnu otopinu octene kiseline kroz 20 sekundi, nakon čega se 10 sekundi nanosi 1 %-tna otopina toluidinskog modrila. Višak reagensa ispiri se istom otopinom octene kiseline i na kraju vodom. Pozitivan rezultat pokazuje promjena koja je nakon završnog ispiranja obojena intenzivno plavom bojom i dobro ograničena od neobojenog zdravog tkiva (1, 4).

## **2.4. Oralno-laboratorijski testovi**

Oralno-laboratorijski testovi uključuju testove u kojima se uzima određeni uzorak bolesnika u ordinaciji nakon čega se šalje u laboratorij gdje se dalje obrađuje. Tu spadaju mikrobiološka, patohistološka i citološka pretraga.

Mikrobiološkom pretragom dijagnosticiraju se uzročnici infektivnih promjena usne šupljine. U ordinaciji se sa sluznice bolesnika uzima obrisak i u epruveti šalje u laboratorij gdje se različitim metodama može otkriti prisutnost mikroorganizma. Mikroskopska metoda uključuje razmaz obriska na predmetnom stakalcu koji može biti nativan ili obojen određenim postupkom bojenja nakon kojega se preparat pregledava mikroskopom i identificira uzročnik. Drugi je postupak kultura stanica gdje se obrisak sa sluznice nanese na hranjivu podlogu u kojoj mikroorganizmi imaju mogućnost daljnjeg razmnožavanja i stvaranja kolonija koje onda potvrđuju njihovu prisutnost (1).

Patohistološka pretraga je detaljna analiza uzorka sluznice uzetog biopsijom koja se rutinski provodi za dokazivanje oralnih bolesti i suspektnih malignih promjena. Tanki se sloj uzorka pregledava mikroskopom i utvrđuje se postoje li bilo kakve abnormalne promjene stanica epitela (1).

Biopsija je kirurški postupak uzimanja uzorka sluznice. Postoji nekoliko tehnika uzimanja uzorka biopsijom među kojima su incizijska, ekscizijska, punch i brush biopsija. Incizijskom biopsijom uzima se samo manji dio promijenjene sluznice i indicirana je za nehomogene lezije koje su proširene na različite dijelove sluznice i veće od 1 cm u promjeru, pa ih je teško odstraniti u cijelosti. Bitno je da se uzorak uzme s ruba lezije, izbjegavajući pritom nekrotično središte. Za razliku od incizijske biopsije, ekscizijskom biopsijom uklanja se lezija u cijelosti i indicirana je za lezije manje od 1 cm u promjeru. Zajedno s lezijom uklanja se 2 do 3 mm okolnog zdravog tkiva. Punch biopsija je tehnika uzimanja uzoraka posebnim instrumentom koji izrezuje tkivo u obliku cilindra. Manje lezije uklanja u cijelosti, a veće po principu incizijske biopsije. Poseban oblik biopsijske tehnike jest brush biopsija. U ordinaciji se posebnom četkicom prikupljaju stanice iz svih slojeva epitela lezije (1, 5, 6).

Citološka pretraga uključuje metode mikroskopske analize stanica prikupljenih brush biopsijom s površine promijenjene sluznice ili punkcijom unutarnjih dijelova promjene. Uzorci se stavljaju u sterilnu epruvetu ili razmažu na predmetno stakalce uz fiksaciju 95 %-tnim alkoholom i šalju u laboratorij gdje se detaljno analiziraju (1, 5)

## **2.5. Laboratorijske pretrage**

Laboratorijske pretrage krvi, tkivnih tekućina i tkiva potrebne su za dijagnosticiranje mogućih sistemnih bolesti koje mogu uzrokovati promjene sluznice usne šupljine uključujući i premaligne lezije. Najčešći testovi koji se rade su: kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna

krvna slika (DKS), sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein (CRP), imunološka testiranja, glukoza u krvi (GUK) i testovi jetrene i bubrežne funkcije (1).

Kompletna krvna slika (KKS) rabi se u dijagnosticiranju različitih oblika anemija i policitemija. Sastoji se od nalaza eritrocita, hemoglobina, prosječnog volumena eritrocita (MCV), prosječne koncentracije hemoglobina (MCH) i prosječne vrijednosti staničnog hemoglobina (MCHC) (1). Diferencijalna krvna slika (DKS) pomaže u dijagnostici upalnih stanja sluznice usne šupljine. Određuju se vrijednosti leukocita, neutrofila, bazofila, eozinofila, limfocita i monocita koje su promijenjene u slučaju imunoloških poremećaja, alergijskih reakcija te infekcija uzrokovanih bakterijama ili virusima (1).

Sedimentacija eritrocita i CRP dodatni su pokazatelji upalnih stanja i bolesti (1).

Imunološki testovi uključuju testove celularne i humoralne imunološke funkcije. Imaju veliki značaj u dijagnostici brojnih stanja imunološkog sustava kao i imunološke reakcije na druge podražaje (1).

Glukoza u krvi (GUK) pokazatelj je koncentracije glukoze u krvi koja može odudarati od normalnih vrijednosti u slučaju sistemnih bolesti kao što je dijabetes ili u slučaju kroničnih oralnih infekcija, osobito oralne kandidijaze (1).

Test jetrene funkcije radi se u slučaju kliničkog nalaza oralnih promjena koje mogu nastati kao posljedica jetrenog oštećenja. Određuju se koncentracije jetrenih enzima, albumina i bilirubina (1).

Test bubrežne funkcije provodi se u slučaju kroničnih upalnih promjena oralne šupljine. Određuje se koncentracija mokraćne kiseline, kreatinina, kreatina i ureje (1).



### **3. LIJEČENJE**

Prvi je korak u liječenju bolesnika s premalignom oralnom lezijom otkrivanje i uklanjanje mogućih štetnih čimbenika koji mogu dovesti do njenog nastanka. Ako lezije nastaju kao posljedice sistemnih stanja, potrebno je pravilno liječiti bolesnika sistemnom terapijom. Lokalne iritacije kao što su jaki začini, određena hrana, nepravilni ispuni, neadekvatni protetski nadomjesci i kovine koje uzrokuju nastanak reakcije na sluznici moraju biti uklonjeni i adekvatno sanirani. Lijekovi koje bolesnik koristi mogu biti uzrok nastanka lezije i u dogovoru sa specijalistom zaduženim za njihovo ordiniranje mora se naći adekvatna zamjena. Bolesniku se mora objasniti štetan učinak navika kao što su pušenje i konzumacija alkohola (1, 3).

Nakon uklanjanja lokalnih i sistemnih štetnih čimbenika velik broj lezija nestaje. U slučaju tvrdokornijih lezija, daljnje liječenje bolesnika se može podijeliti u tri kategorije (7):

- redovito praćenje
- nekirurška terapija
- kirurška terapija.

### **3.1. Redovito praćenje**

Benigne oblike premalignih lezija dovoljno je redovito pratiti čestim kliničkim pregledima. Asimptomatske su prirode i rijetko smetaju pacijentima, stoga se čestim kliničkim pregledima procjenjuje njihovo stanje i mogućnost maligne progresije (7).

### **3.2. Nekirurška terapija**

Liječenje premalignih lezija uključuje primjenu različitih vrsta kemoterapeutika čijom se upotrebom omogućava zaustavljanje ili usporavanje malignog napredovanja rizičnih promjena, smirivanje upalnih stanja i normalna funkcija stanica epitela. Lijekovi koji se najčešće koriste su kortikosteroidi i vitamini različitih skupina, uključujući retinoide i beta-karoten (7, 8).

Kortikosteroidni spojevi obuhvaćaju endogene hormone nastale iz kore nadbubrežne žlijezde i sintetske proizvode za farmakoterapijsku primjenu. Terapeutsko djelovanje očituje se u protuupalnim i imunosupresivnim svojstvima koja omogućuju učinkovito upravljanje upalnim promjenama oralne sluznice. Takav učinak postiže se ometanjem rada bijelih krvnih stanica, inhibicijom aktivacije plazminogena te smanjenjem sinteze upalnih medijatora kao što su prostaglandini i leukotrieni. Betametazon, fluocinolon, klobetazol kortikosteroidni su preparati koji se koriste za lokalnu primjenu, dok se za sistemska primjenu koristi prednizon (3, 8).

Vitamini koji se koriste u terapiji premalignih oralnih lezija su vitamini A, C i E. Njihova antioksidativna uloga sprječava stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva čime se izbjegava oštećenje DNK-a i potencijalna maligna transformacija stanice. Retinoidi, spojevi vitamina A,

prodiru u stanicu, metaboliziraju se unutar nje i prelaze u jezgru gdje sudjeluju u velikom broju procesa, uključujući procese proizvodnje keratina, ekspresije faktora rasta, proizvodnje kolagenskog matriksa, apoptoze i dr. Lokalno se primjenjuju  $\beta$ -all trans retinoična kiselina, etretinat i izotretinoin. Njihovom uporabom dolazi do smanjenja retikularnih i pločastih lezija, no ukidanjem terapije većina lezija recidivira. Za sistemnu primjenu koristi se temaroten. Beta-karoten prekursor je vitamina A čija se upotreba preporučuje za prevenciju nastanka malignih promjena (3, 9).

Neki antineoplastični lijekovi poput bleomicina i 5-fluorouracila mogu se primijeniti u terapiji premalignih lezija. Topikalni preparat citotoksičnog antibiotika bleomicina smanjuje veličinu bijelih lezija znatnom redukcijom keratinizacije i displazije. 5-fluorouracil citostatik je koji se koristi kao kemoterapija u liječenju malignih promjena glave i vrata. Topikalno se primjenjuje za liječenje aktiničkih keratoza (3, 10).

Fotodinamska je terapija neinvazivna metoda upotrebe svjetlosnog zračenja. Bazira se na fotokemijskoj reakciji fotoaktivne tvari u prisutnosti kisika i izvora svjetlosti. Laserskim obasjavanjem svjetla određene valne duljine, fotoaktivator, prethodno nakupljen u ciljanom tkivu, aktivira se i prenosi energiju na kisik, što dovodi do stvaranja slobodnih radikala. Oni djeluju citotoksično i uzrokuju oštećenje staničnih dijelova. Fotoaktivna se tvar može primijeniti intravenozno, oralno ili topikalno, a neki su predstavnici hematoporfirin i 5-aminolevulinska kiselina (10, 11).

### **3.3. Kirurška terapija**

Kirurška terapija uključuje nekoliko metoda uklanjanja premalignih lezija: standardna kirurška ekscizija, elektrokauterizacija, krioterapija i laserska ablacija.

Standardna kirurška ekscizija najčešći je način uklanjanja oralnih prekanceroza. Zahvat započinje submukoznom anestezijom. Nakon što anestezija počne djelovati, skalpelom se radi eliptični rez u zdravo tkivo oko lezije. Pincetom se lagano odigne lezija kako bi se mogao napraviti dubinski rez za odvajanje lezije od površine okolne sluznice. Slijedi hemostaza i šivanje rane kirurškim koncem (12).

Elektrokauterizacija kirurška je terapija kojom se tkivo uklanja pomoću topline stvorene električnom energijom. Zagrijava se posebni nastavak čijom se primjenom omogućuje rezanje tkiva uz jaku koagulaciju. Potreban je poseban uređaj koji se naziva elektrokauter (13).

Krioterapija je terapijska metoda koja uključuje smrzavanje stanica oralnih lezija. Dolazi do stvaranja ledenih kristalića unutar i izvan stanice što uzrokuje oštećenje stanične membrane i

proteina, inhibiciju enzima, oticanje stanice i rupturu. Smrzavanje uzrokuje i ishemične promjene koje dovode do nekroze tretiranog tkiva. Koriste se preparati tekućeg dušika i snijega ugljičnog dioksida koji se nanose na leziju sprejem ili pomoću aplikatora. Terapija se može provesti i pomoću posebnih uređaja (14).

Laserska je ablacija metoda uklanjanja tkiva pomoću posebnih uređaja – lasera. Princip njihovog rada jest stvaranje monokromatske i koherentne zrake svjetlosti sposobne za interakciju s biološkim tkivom. Dodirom zrake s tkivom može se dogoditi disperzija, refleksija i apsorpcija zračenja. Apsorbirana svjetlost uzrokuje nastanak topline u tkivu čime dolazi do ireverzibilnog oštećenja stanica (15). Najčešće je korišten CO<sub>2</sub> laser zbog jednostavnosti i sigurnosti operativnog zahvata. Drugi laseri koji se mogu koristiti su Nd:YAG, Er:YAG i Er,Cr:YSGG laseri (16).

#### **4. LEUKOPLAKIJA**

Oralna leukoplakija naziv je za bijelo obojenu promjenu na oralnoj sluznici koju nije moguće svrstati među druge oralne promjene i koja se ne može ukloniti struganjem. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) definirana je kao “bijeli plak sumnjivog rizika koji isključuje (druge) poznate bolesti ili poremećaje koji ne povećavaju rizik za rak” (17). Relativno je česta bolest zrele i starije životne dobi (1).

#### 4.1. Etiologija

Nastanak oralne leukoplakije multifaktorijalan je, no brojni su slučajevi idiopatskog porijekla, tj. uzročnik im nije poznat. Poznati uzročnici koji povećavaju mogućnost nastanka leukoplakije mogu se podijeliti na lokalne i sisteme. Lokalni uzročnici uključuju dugotrajne i učestale mehaničke, kemijske i termičke iritacije oralne sluznice te infekcije virusima i gljivicom *Candida albicans*. Neki su od mehaničkih čimbenika destruirani zubi, nepravilno prilagođeni protetski nadomjesci, oralne parafunkcije i sl. Kemijske iritacije mogu biti jaki začini, spojevi katrana, alkohol te dim duhana koji ima i termičko djelovanje na površinu sluznice. Sistemni uzročnici razvoja leukoplakije uključuju hiperkolesterolemiju, sideropeničnu disfagiju, nedostatak vitamina A i B-kompleksa, hormonalne promjene u menopauzi i postmenopauzi kod žena, III. stadij sifilisa i drugi (1, 18). Leukoplakija može nastati i u lichenoidno promijenjenim područjima oralne sluznice što karakterizira lichen planus i lichenoidnu reakciju kao jedan od etioloških faktora nastanka (19).

#### 4.2. Klinička slika

Prvi su simptomi nastanka oralne leukoplakije crvenilo i blagi edem sluznice. Progresijom lezije crvenilo se gubi, sluznica odebljava, gubi elastičnost i postaje osjetljiva na traumu. Površina sluznice postaje rožnata, može biti glatka ili naborana te se može nalaziti u razini zdrave okolne sluznice ili iznad nje. Najčešće je lokalizirana na obraznoj sluznici i jeziku, no može se nalaziti i u drugim područjima usne šupljine. Uzimajući u obzir raznovrsnost kliničke slike, oralna leukoplakija se prema klasifikaciji SZO-e može podijeliti na (1):

- homogena leukoplakija
- nehomogena leukoplakija
- vlasasta leukoplakija.

Homogenu leukoplakiju (Slika 1.) obilježava bijela promjena koja može biti oblika plaka ili bijele linije u razini ili blago iznad razine sluznice. Mogućnost maligne transformacije mala je, no potrebno je kontinuirano praćenje (1, 20).

Nehomogena leukoplakija obuhvaća nekoliko oblika lezije. Najčešći je oblik pjegavi mješoviti izgled s bijelim promjenama i područjima eritema u obliku malih točkastih ili velikih nepravilnih mrlja. Nodularni oblik uključuje male crvene ili bijele polipoidne izrasline, dok verukozni oblik poprima izgled veruke odnosno bradavice. Proliferativna verukozna leukoplakija podvrsta je verukozne i odnosi se na višestruka područja sluznice s egzofitičnim i proliferativnim izraslinama. Obilježava ju agresivan rast i otpornost na sve vrste terapije te recidivira nakon kirurškog uklanjanja. Nehomogena leukoplakija ima veći potencijal za malignu transformaciju od homogene leukoplakije (1, 20).

Vlasasta leukoplakija oblik je leukoplakije koja se javlja u osoba s teškom imunodeficijencijom, najčešće bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV), no opisani su i slučajevi kod bolesnika nakon transplantacije organa. Uzrokovana je infekcijom Epstein-Barrovim virusom (EBV), a tipična su lokalizacija lezije rubovi i vrh jezika, iako se može naći i na drugim mjestima oralne sluznice (1).

Poseban oblik leukoplakije je kandidijalna leukoplakija (Slika 2.) uzrokovana gljivicom *Candida albicans*. Najčešće je nalazište lezije u području kutova usana gdje se može naći uzdignuta hiperkeratotična naslaga oko koje ponekad bude prisutan eritematozni rub, odnosno erozija. Moguće je nalazište i na jeziku, usnama te na alveolarnim nastavcima bezubih pacijenata. Klinički je nemoguće razlikovati kandidijalnu leukoplakiju od drugih oblika leukoplakija, no lako se može razlikovati od drugih oblika kandidijaza (1, 3, 18).

#### **4.3. Histopatološka slika**

Tipična histopatološka slika benigne oralne leukoplakije uključuje hiperkeratozu, akantozu i kronični upalni infiltrat. Hiperkeratoza je zadebljanje kornealnog sloja epitela nastalo povećanjem broja keratiniziranih slojeva. Akantozu je zadebljanje spinoznog sloja epitela sluznice koje nastaje razmicanjem dezmosomalnih mostića između stanica. Kronični upalni infiltrat lamine proprije sadrži mnoštvo limfocita uz prisutnost plazma stanica (21, 22). Maligni tip oralne leukoplakije, tj. prave premaligne lezije, uz navedena histološka obilježja ima i displastičnu sastavnicu (22).

#### **4.4. Maligna transformacija**

Potencijal maligne transformacije oralne leukoplakije u karcinom usne šupljine ovisi o nekoliko čimbenika kao što su dob, spol, štetne navike, oblik leukoplakije, dužina trajanja lezije, lokalizacija i stupanj displazije. Prevalencija leukoplakije veća je u osoba starije životne dobi, točnije između pedeset i šezdeset godina starosti, dok je rizik od maligne transformacije najveći

u osoba između šezdeset i sedamdeset godina. Brojna istraživanja govore u prilog veće mogućnosti nastanka karcinoma u muškaraca, no u novije vrijeme povećana je prevalencija nastanka oralnog karcinoma u žena. Štetne navike kao što su pušenje, uživanje u alkoholu i njihova kombinacija mogu povećati rizik za malignu transformaciju čak i do 15 % (1). Lokalizacija leukoplakije u području jezika i dna usne šupljine ima veći maligni potencijal od ostalih dijelova oralne sluznice i smatra se rizičnim čimbenikom (20, 22). S obzirom na veličinu, lokalizaciju i klinički oblik leukoplakije, razlikujemo leukoplakiju niskog i visokog rizika. Leukoplakiju niskog rizika obilježava odsutnost ili blagi oblik displazije, niskorizična lokalizacija, veličina manja od 200 mm i homogeni klinički oblik. Leukoplakiju visokog rizika obilježava viši stupanj displazije, rizična lokalizacija, veličina veća od 200 mm i nehomogeni klinički oblik (20). Prisutnost epitelne displazije i njezin stadij izrazito su važni za dijagnosticiranje mogućnosti maligne transformacije. Klasifikacija displazije uključuje ukupno pet stadija: epitelna hiperplazija, blaga displazija, umjerena displazija, teška displazija i *carcinoma in situ*. *Carcinoma in situ* označava leziju čiji je epitel displastičan cijelom svojom širinom uz očuvanu bazalnu membranu (2).

#### 4.5. Dijagnostika

Pravilnom dijagnostikom potrebno je oralnu leukoplakiju razlikovati od drugih bijelih lezija kao što su lichen planus, morsikacija, nikotinski stomatitis, leukoedem i bijeli spužvasti nevus. Nakon detaljno provedene anamneze slijedi klinički pregled usne šupljine gdje se po određenom redoslijedu provodi detaljna inspekcija oralne sluznice. U svrhu dokazivanja kliničkog nalaza, razlikovanja od drugih oralnih promjena i određivanja stupnja malignosti koriste se daljnji testovi koji uključuju mikrobiološke, patohistološke i imunološke pretrage. Mikrobiološka pretraga uključuje kulturu brisa oralne sluznice radi dokazivanja gljivice *Candida albicans* u slučaju sumnje na kandidijalnu leukoplakiju. Vitalno bojenje tkiva toluidinskim modrilom daje uvid u moguću malignost lezije usne šupljine (3). Patohistološkom pretragom bioptiranog uzorka određuje se histološka slika lezije te uznapredovalost i stupanj displazije (3, 23). U slučaju erozivnog tipa leukoplakije, indicirana je ekfolijativno-citološka pretraga. Dokazivanje sistemskih uzročnika oralne leukoplakije omogućeno je laboratorijskim pretragama koje uključuju nalaz KKS-a i serumskog željeza, nalaz kolesterola u krvi, razinu spolnih hormona i testove za dokazivanje sifilisa. Imunološkim pretragama određuju se razine imunoglobulina IgA i IgG koje su u slučaju oralne leukoplakije povećane, dok razina imunoglobulina IgM ostaje konstantna (1).



#### 4.6. Liječenje

Liječenje oralne leukoplakije ovisi o samom karakteru lezije, zbog čega se odgovarajuće terapijske mjere mogu razlikovati. Najprije je potrebno ukloniti sve potencijalne uzročnike iritacija. Bolesniku sa štetnim navikama, osobito pušačima, treba objasniti posljedice koje one donose i potrebu za njihovim smanjivanjem i prestankom. Bitno ga je uputiti i na održavanje kvalitetne oralne higijene i zdrave prehrane. Antimikotska terapija potrebna je u slučaju dokaza gljivice *Candida albicans* kao uzročnika lezije dok važnu etiološku ulogu mogu imati i virusi koji zahtijevaju primjenu antivirusnih sredstava. Ako se leukoplakija nakon početnih mjera ne povuče, slijedi daljnja terapija. Upalni simptomi koji se mogu uočiti u početnim stadijima leukoplakije liječe se antiupalnom terapijom koja uključuje korištenje antiseptičkih otopina i kortikosteroidnih preparata. Nakon saniranja upale, kreće se s medikamentoznom terapijom koja uključuje korištenje keratolitika, primjerice derivata retinoične kiseline i preparata salicilne kiseline (1, 24). Niskorizične leukoplakije dovoljno je dalje pratiti te češće naručivati pacijente na kontrolne preglede kako bi se provjerila progresija lezije i prepoznale moguće maligne transformacije. Visokorizične leukoplakije potrebno je kirurški odstraniti zbog visoke mogućnosti nastanka oralnog karcinoma. Kirurška terapija može se provesti ekscizijom, laserskom ablacijom, elektrokauterizacijom ili krioterapijom (1, 3, 25). S ciljem prevencije nastanka recidiva, potrebno je uključiti sistemnu terapiju preparatima vitamina A, E i B-kompleksa (1, 3).



Slika 1. Homogena leukoplakija. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta (ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Vlahe Braila)



Slika 2. Kandidijalna leukoplakija. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta (ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Vlahe Braila)

## **5. ERITROPLAKIJA**

Oralna eritroplakija naziv je za leziju usne šupljine crvene boje izrazito velikog potencijala za malignu transformaciju. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) definirana je kao “crvena lezija koja se ne može klinički niti patološki okarakterizirati kao bilo koja druga poznata promjena” (1, 26).

### **5.1. Etiologija**

Uzročnici nastanka oralne eritroplakije nisu još točno definirani no smatra se da glavnu ulogu imaju pušenje i konzumiranje alkohola. Dokazano je štetno djelovanje duhana iz cigarete koji u kombinaciji s alkoholom štetno djeluje na sluznicu oralne šupljine. Dugotrajno pušenje i velika konzumacija alkohola znatno povećaju rizik nastanka premaligne eritroplakične lezije (26). Isto kao i oralna leukoplakija, eritroplakija može nastati iz lichenoidno promijenjene oralne sluznice čime se lichen planus može okarakterizirati kao prekursor njezina nastanka (19).

### **5.2. Klinička slika**

Oralna eritroplakija u usnoj šupljini može imati različita klinička svojstva, uključujući glatku, baršunastu ili zrnatu površinu lezije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) može se podijeliti na dva klinička oblika (1):

- homogena eritroplakija
- nehomogena eritroplakija.

Homogena je eritroplakija asimptomatska, dobro ograničena lezija koja može biti lagano uzdignuta ili u razini okolne sluznice (19). Žarkocrvene je boje, glatke ili baršunaste površine i meke konzistencije. Najčešće je lokalizirana na bukalnoj sluznici i sluznici mekog nepca, no može se naći i na jeziku te u dnu usne šupljine (1, 26).

Nehomogena eritroplakija (Slika 3.) lezija je crvene boje prošarana leukoplakičnim područjima. Nepravilnih je rubova, a površina može biti granulirana ili nodularna. Dno usne šupljine i jezik najčešće su lokalizacije nehomogene leukoplakije, a rjeđe se može naći u retromolarnom području te na bukalnoj sluznici (1, 26).

### **5.3. Histopatološka slika**

Histopatološki nalaz oralne eritroplakije uključuje tanki i atrofični epitel s nedostatkom površinskog keratiniziranog sloja te s povećanom subepitelnom vaskularnošću i upalom. Subepitelne vezivne papile protežu se visoko u epitel i razlog su zašto lezija poprima crvenu boju. Svi oblici eritroplakije sadrže i displastičnu komponentu koja određuje mogućnost maligne transformacije. Oralna eritroplakija visoko je rizična premaligna lezija usne šupljine

budući da patohistološki nalazi najčešće potvrđuju tešku epitelnu displaziju ili *carcinoma in situ* (1, 19, 26).

#### **5.4. Dijagnostika**

Detaljna anamneza i klinički pregled oralne sluznice početne su mjere dijagnostike oralne eritroplakije. Vitalno bojenje toluidinskim modrilom može pomoći pri određivanju potencijalno maligne promijenjene lezije i dalje uputiti na potrebu za patohistološkom pretragom. Patohistološka pretraga biopsijskog uzorka nužna je radi potvrde mogućeg nalaza teško displastično promijenjene lezije, *carcinoma in situ* ili početnog karcinoma koji može zahvaćati sluznicu i subepitelno tkivo (1, 3, 27).

#### **5.5. Liječenje**

Liječenje oralne eritroplakije trebalo bi slijediti ista načela koja vrijede za oralnu leukoplakiju. Najprije je potrebno ukloniti sve moguće izvore iritacija koje mogu dovesti do nastanka promjene i napraviti vitalno bojenje toluidinskim modrilom. Bolesnik se prati kroz jedan do dva tjedna i ako lezija regredira, a ponovljeni toluidinski test pokazuje negativne rezultate, daljnja terapija nije potrebna. U protivnom, potrebno je napraviti daljnju patohistološku pretragu kako bi se odredio stupanj displazije nakon čega se ordinira kirurško uklanjanje promjene. Kirurško uklanjanje može se napraviti konvencionalno ili drugim metodama kao što su laserska ablacija, elektrokauterizacija ili krioterapija. Nakon uklanjanja lezije, bolesnika je potrebno pratiti zbog moguće pojave recidiva (1, 3, 27).



Slika 3. Nehomogena eritroplakija. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta (ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Vlahe Braila)

## **6. ORALNI LICHEN PLANUS**

Oralni lichen planus (OLP) naziv je za kroničnu mukokutanu autoimunu bolest oralne sluznice. Najčešće nastaje izolirano na sluznici oralne šupljine, no u otprilike 28 % slučajeva (3) može se pojaviti udružena s promjenama na koži. Javlja se u osoba srednje i starije životne dobi s većom učestalošću u žena nego u muškaraca (1, 3).

### 6.1. Etiologija

Uzroci nastanka OLP-a do danas nisu točno definirani. Poznato je da nastaje kao posljedica imunološkog poremećaja koji dovodi do degeneracije stanica bazalnog sloja epitela. Mehanizam oštećenja bazalnih stanica povezan je sa stanično-posredovanim imunološkim procesom citotoksičnih T-limfocita koji djeluju na razaranje bazalnih stanica (3, 28). Ista imunološka reakcija nastaje i u nekim drugim autoimunim bolestima kao što su reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom, autoimuni hepatitis, sarkoidoza, sklerodermija, vitiligo te u reakciji presatka protiv domaćina (GVHD, eng. *graft versus host disease*) (3, 29). Genetska predispozicija mogući je faktor nastanku OLP-a, no njezina uloga još nije u potpunosti istražena. Stres, dijabetes, hepatitis C i trauma nisu dokazani etiološki faktori, no smatra se da mogu povećati rizik za nastanak u osjetljivih bolesnika (29). Upotreba lijekova kao što su tiazidi, diuretici, penicilamini, betablokatori, salicilna kiselina, fenotiazini, ketokonazol i streptomycin mogu biti uzrok nastanka promjena koje klinički i histološki izgledaju kao OLP (1). Isto tako, drugi čimbenici koji uključuju određenu hranu, kemikalije i kovine kao npr. amalgam mogu uzrokovati nastanak istih. Takve promjene nazivaju se lichenoidne reakcije (3)

### 6.2. Klinička slika

Lichen planus klinički se pojavljuje kao lezija koja se može naći na sluznici usne šupljine i na koži. Izolirani slučajevi lichen planusa na koži javljaju se u 1 % slučajeva (3), a nalikuju oblicima plosnatih papula ili plakova ljubičaste boje ljuskave površine. Predilecijsko mjesto nastanka su fleksorne strane podlaktica i šaka, a može biti zahvaćena koža potkoljenica, trbuha i donjeg dijela leđa. Oralni lichen planus češći je i javlja se u otprilike 72 % slučajeva (3). Karakterizira ga pojava različitih kliničkih oblika koji otežavaju postavljanje pravilne dijagnoze. Klinički podtipovi OLP-a koji se mogu naći pojedinačno ili u kombinaciji su (28):

- papularni
- retikularni
- plakozni
- atrofični
- erozivni ili ulcerozni



– bulozni.

Papularni lichen planus prepoznatljiv je po malim bijelim hiperkeratotičnim papulama koje je moguće previdjeti prilikom kliničkog pregleda (28).

Retikularni oblik pojavljuje se najčešće i obilježavaju ga prstenaste lezije izdignutih bijelih pruga u obliku čipke ili mrežice (Wickhamove strije). Tipične su lokalizacije obostrano na obraznoj sluznici i jezik, a rjeđe se mogu naći na usnici, gingivi, u dnu usne šupljine i na nepcu (28).

Plakozni lichen planus (Slika 4.) klinički nalikuje na leukoplakiju i izgleda kao blago uzdignuta glatka, bijela, homogena lezija (28).

Atrofični oblik pojavljuje se difuzno na sluznici usne šupljine u obliku crvenih mrlja s vrlo diskretnim bijelim strijama. Upaljena sluznica prekrivena je tankim atrofičnim epitelom. Najčešće je lokaliziran u području pričvrstne gingive te se taj klinički oblik naziva deskvamativni gingivitis (28).

Erozivni lichen planus (Slika 5.) drugi je po učestalosti nalaza OLP-a. Lezije, bolne na dodir, nepravilnog su oblika i prekrivene pseudomembranom u području erozija. Smatra se da samo atrofični i erozivni OLP ima potencijal maligne transformacije, a razlog tomu je atrofična priroda sluznice u tim oblicima (28).

Bulozni OLP rijedak je oblik koji se pojavljuje kao mala vezikula ili bula koja lako puca. Veličine je od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru. Nakon pucanja nastaje ulcerirana površina bolna na dodir (28).

### 6.3. Histopatološka slika

Histopatološka slika uglavnom je jednaka za sve oblike OLP-a. Nastaje hiperkeratoza s ortokeratozom u rožnatom sloju. Zrnati je sloj odebljan, što se klinički uočava kao pojava Wickhamovih strija. Prisutna je akantozna spinoznog sloja i intercelularni edem. Epitelni produžeci poprimaju nazupčani izgled zbog čega su nazvani *zupcima pile*. U području bazalnog sloja dolazi do likvefakcijske nekroze bazalnih stanica i nakupljanja upalnog infiltrata u subepitelnom području nalika na vrpču. Formiranje upalnog infiltrata započinje povećanjem broja Langerhansovih stanica nakon čega dolazi do nakupljanja limfocita. Oni uzrokuju nekrozu bazalnih stanica epitela koje s vremenom prelaze u koloidna nitasta tjelešca nazvana *Civatte bodies*. S obzirom na oblik OLP-a, upalni infiltrat može imati drugačiju lokalizaciju. Kod retikularnog oblika upalni je infiltrat smješten subepitelno, dok kod erozivnog infiltrira duboko u vezivno tkivo (1, 3, 28).

#### **6.4. Maligna transformacija**

Iako je oralni lichen planus svrstan u skupinu premalignih lezija, rizik od maligne transformacije još je uvijek predmet rasprave. Jedini oblici koji imaju potencijal za malignu transformaciju atrofični su i erozivni lichen planus. Njihov potencijal proizlazi iz tvrdnje da teži oblik upalne imunološke reakcije može izazvati genetske promjene epitelnih stanica i uzrokovati njihovu malignu promjenu. Veća učestalost nastanka OLP-a u žena starije životne dobi uzrokuje i povećanu incidenciju maligne transformacije u odnosu na muškarce. Najčešće su lokalizacije na kojima dolazi do transformacije jezik i bukalna sluznica (1, 3, 30).

#### **6.5. Dijagnostika**

Detaljnou dijagnostičkom obradom treba isključiti niz drugih lezija sličnih OLP-u kao što su leukoplakija, kandidijaza, pemfigus, pemfigoid, lijekovima uzrokovane lezije, kontaktna preosjetljivost, multiformni eritem, reakcija presatka protiv domaćina (GVHD) i dr. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu bolesnika kojom se dobije uvid u moguće uzročnike nastanka lezije ili sistemske bolesti u sklopu kojih ona može nastati, a čijim isključivanjem ili korekcijom može doći do regresije i nestanka promjene. Kliničkim pregledom određuje se oblik lezije, veličina, stupanj upale i hiperkeratoze. Kliničku dijagnozu potvrđuje patohistološka pretraga biopsijskog uzorka na kojem se potvrđuje histološka slika OLP-a i doznaje postoji li displastična komponenta. Laboratorijskim pretragama određuje se reaktivnost upalne reakcije koja ovisi o samoj sistemske bolesti i očituje se kao povećana brzina sedimentacije eritrocita i povećana koncentracija C-reaktivnog proteina. Oštećenje jetre i nekontrolirani dijabetes mogu biti razlog nastanka OLP-a pa je potrebno odrediti jesu li razine jetrenih enzima, odnosno glukoze povećani. Imunofluorescentne pretrage omogućuju razlikovanje od drugih vezikulobuloznih promjena. Direktnom imunofluorescencijom u slučaju OLP-a vide se vrpčasta nakupina fibrinogena u području bazalne membrane i višestruka citoidna tjelešca, najčešće smještena u epitelnim papilama (1, 3, 29).

#### **6.6. Liječenje**

Ako je razlog nastanka lihenoidne reakcije utvrđen, terapija se zasniva na otklanjanju štetnog čimbenika. Određeni lijekovi, začinjena hrana, mehaničke iritacije i kovine poput amalgama moraju se ukloniti, nakon čega lezija nestaje. U slučaju asimptomatskih oblika OLP-a kojima nije utvrđen uzrok nastanka, liječenje nije potrebno, već samo praćenje redovitim kontrolama, dva do četiri puta godišnje. Terapija je nužna za atrofične, erozivne i bulozne oblike zbog njihovog potencijalnog rizika za malignu transformaciju i zbog ublažavanja bolnih simptoma.

Liječenje se provodi topikalnim kortikosteroidima koji imaju imunosupresivno i protuupalno djelovanje. Najčešći predstavnici su 0,05 %-tni fluocinolon i 0,05 %-tni klobetazol koji se kao preparati u orabazi nanose na promijenjenu sluznicu (3). U slučaju erozivnog oblika, koji je izrazito bolan za bolesnika, može se napraviti perilezijska instilacija kortikosteroida u kombinaciji s topikalnim anestetikom. Sistemna primjena kortikosteroida indicirana je ako uz oralne manifestacije bolesti postoje i kožne promjene, ako tvrdokorna lezija ne odgovara na lokalnu terapiju i ako dođe do pogoršanja postojeće situacije (28). Kortikosteroid koji se u tu svrhu koristi jest prednizon u dozi od 40 do 80 mg dnevno, ne dulje od 10 dana, ovisno o samom stanju bolesti pojedinog bolesnika. U terapiji s topikalnim kortikosteroidima mogu se koristiti i retinoidi koji uključuju retinoičnu kiselinu, etretinat i izotretion. Njihovom primjenom retikularni i plakozni oblici OLP-a regradiraju, no prestankom njihove uporabe često dolazi do recidiva. Za sistemnu primjenu koristi se temaroten koji za razliku od drugih retinoida ne uzrokuje niz nuspojava u obliku heilitisa, jetrenog oštećenja i teratogenog učinka (3). Kirurška terapija indicirana je samo u slučajevima kada je u leziji prisutna displazija. Metode koje se preporučuju su krioterapija i laserska ablacija. Nakon terapije, bolesnika je potrebno pratiti redovitim kontrolama. (3, 28).



Slika 4. Plakozni lichen planus. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta (ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Vlahe Braila)



Slika 5. Erozivni lichen planus. Preuzeto iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta (ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Vlahe Braila)

## **7. AKTINIČKI CHEILITIS**

Aktinički cheilitis naziv je za upalnu promjenu u području usnice nastalu kao posljedica prekomjerne izloženosti ultraljubičastim (UV) zrakama. Češće se javlja u osoba svjetlije puti s većom prevalencijom u muškaraca nego u žena. Smatra se da je to posljedica povećanog rada muškaraca na suncu i smanjenim korištenjem zaštitnih preparata za usnice (31).

### **7.1. Etiologija**

Glavni je razlog nastanka aktiničkog cheilitisa prekomjerna izloženost UV zračenju. Drugi faktori rizika uključuju dugotrajan rad na otvorenom, starija životna dob, posebno preko 60 godina, svjetlija put i genetski poremećaji hipopigmentacije poput albinizma uzrokovanog smanjenim stvaranjem pigmenta melanina čija je uloga zaštita epitelne stanice od štetnog zračenja (1, 31).

### **7.2. Klinička slika**

Rub vermilion donje usnice, odnosno prijelazno područje sa sluznice usana na kožu, zbog svoje je anatomske strukture najčešća lokalizacija nastanka aktiničkog cheilitisa. U tom je području epitel tanak, nema dlačnih folikula za stvaranje dlaka koje prekrivaju površinu i smanjen je broj melanocita koji luče zaštitni pigment melanin. Klinički se najčešće vidi bijeli plak ili krsta hrapave površine veličine manje od 1 cm. Prekomjerna izloženost UV zrakama dovodi do početne upale usnice koja postaje suha, edematozna i eritematozna s početnom ekfolijacijom epitela. Epitel postaje atrofičan i počinju se stvarati bijela područja keratinizacije upaljenog ruba. Dolazi do gubitka vidljive granice između vermilion usnice i kože. U težim oblicima atrofični epitel ulcerira, što može označavati ili gubitak epitelne elastičnosti ili nastanak maligne transformacije (1, 31, 32).

### **7.3. Histopatološka slika**

Histopatološka slika aktiničkog cheilitisa prikazuje hiperkeratozu rožnatog sloja epitela, solarnu elastoza i perivaskularnu upalu. Solarna elastoza homogeno je amorfnu promijenjen kolagen u lamini propriji nastao nakupljanjem nepravilnih gustih vlakana elastina i fibrilina. Teži slučajevi mogu imati povećani stupanj displazije, čime se povećava mogućnost nastanka maligne promjene (1, 31).

### **7.4. Maligna transformacija**

UV zračenje se s obzirom na valnu duljinu može podijeliti na UV-A (314 – 400 nm), UV-B (280 – 315 nm) i UV-C (100 – 280 nm) zrake. Zemljina atmosfera ne propušta UV-C zrake i

zbog toga one nisu štetne za čovjeka, za razliku od UV-A i UV-B zraka. Povećani rizik za nastanak aktiničkog cheilitisa i njegovog napretka u malignu promjenu imaju osobe dugotrajno izložene većoj količini zračenja. Ono nije svugdje jednako zastupljeno pa se tako razlikuje s obzirom na nadmorsku visinu, doba dana, doba godine te po geografskoj blizini ekvatoru gdje je zračenje povećano. Poljoprivrednici, ribari, građevinari i druge osobe čije zanimanje uključuje dugotrajan boravak i rad na suncu rizična su skupina (32, 33).

### 7.5. Dijagnostika

Druge slične lezije kao što su drugi oblici cheilitisa, leukoplakija, keratoakantom, *herpes labialis*, diskoidni *lupus erythematosus*, maligni melanom i planocelularni karcinom potrebno je razlikovati od aktiničkog cheilitisa, što se postiže detaljnom dijagnostikom. Anamnezom je potrebno saznati količinu vremena provedenog na suncu i trajanje same lezije. Kliničkim pregledom dobiva se uvid u lokalizaciju, veličinu i stanje lezije. Patohistološka pretraga biopsijskog uzroka radi se kod perzistentnih lezija kojima se opetovano pojavljuju ulceracije i kraste te na lezijama koje imaju zadebljanu bijelu površinu (1, 3, 31).

### 7.6. Liječenje

Izbjegavanje dugotrajne izloženosti sunčevim zrakama i zaštita od zračenja korištenjem zaštitnih preparata s UV faktorom metode su prevencije nastanka aktiničkog cheilitisa. U svrhu liječenja, već uznapredovaloj leziji može se pristupiti nekirurškom i kirurškom terapijom. Nekirurška terapija uključuje topikalnu upotrebu preparata kortikosteroida kao što su betametazon i dipropionat ili preparata 5-fluorouracila kojim se postiže uredan klinički nalaz usnice, ali sa zadržanom displazijom (3). Laserskom terapijom CO<sub>2</sub> i Erbium laserima postiže se veliki postotak uspješnosti s malim brojem recidiva. Kirurška terapija aktiničkog cheilitisa provodi se u slučaju težih lezija koje ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju. U tu svrhu može se napraviti vermilionektomija, krioterapija i elektrokauterizacija. Bolesnika je nakon terapije potrebno pratiti redovitim kontrolnim pregledima najmanje svakih šest mjeseci u prve dvije godine (1, 31).





Učestalost nastanka premalignih oralnih lezija i njihova maligna preobrazba razlikuju se za pojedinu leziju.

Provedena su brojna istraživanja o prevalenciji oralne leukoplakije u različitim državama svijeta i na njihovu temu Bokor-Bratić objavljuje pregledni članak u kojemu analizira prikupljene epidemiološke podatke. Dolazi do zaključka da se prevalencija u svijetu kreće između 0,6 i 4,6 % (34). Češće se javlja u muškaraca poslije četrdesete, a u žena nakon pedesete godine života. Pušači imaju šest puta veći rizik za nastanak leukoplakije, dok se u kombinaciji s alkoholom mogućnost nastanka povećava čak petnaest puta (34). Mnogim istraživanjima ispitala se maligna transformacija i dobiveni podaci govore da se stopa transformacije kreće između 0,13 i 17,5 % (35). Ovisno o obliku leukoplakije terapija može biti praćenje lezije, nekirurška i kirurška terapija. Pojava recidiva nakon uspješno uklonjene lezije moguća je i javlja se u oko 15 % slučajeva (36).

Za razliku od oralne leukoplakije, eritroplakija ima manju prevalenciju nastanka i iznosi između 0,02 i 0,83 % (26) po podacima koje je prikupio Reichart iz različitih izvora. Isto tako navodi da je stopa maligne transformacije eritroplakije znatno veća od ostalih premalignih lezija i raspona je između 14 i 50 % (26). To se može objasniti činjenicom da većina eritroplakija tijekom patohistološke pretrage pokazuje visok stupanj epitelne displazije ili čak pojavu karcinoma *in situ* zbog čega im je indicirana kirurška terapija (3).

Učestalost oralnog lichenusa planusa kreće se između 0,5 i 2,0 % (37). Transformacija u karcinom događa se po stopi od 3,2 do 3,5 % (30). Različiti oblici OLP-a različitog su kliničkog tijeka. Andreasen je istraživanjem u kojemu je pratio tijek 115 slučajeva lichenusa utvrdio da retikularni oblik u 41 % cijeli spontano, dok je za 12 % atrofičnih, 7 % plakoznih i sve erozivne oblike potrebna terapija (38).

Prevalencija aktiničkog cheilitisa ne se može sa sigurnošću utvrditi. Brojna istraživanja temeljena su na praćenju rizičnih skupina ljudi kao što su ribari, sakupljači šećerne vune i radnici specifičnih geografskih položaja. Rodríguez-Blanco i suradnici prikupili su podatke tih istraživanja uključujući i vlastito i odredili raspon prevalencije od 0,9 do 43,24 % (39). Maligna transformacija javlja se u 3,07 % slučajeva (32).



Pravilno uzimanje anamneze i detaljno proveden klinički pregled oralne sluznice primarne su dijagnostičke metode koje se moraju provesti kod svakog pacijenta. Time se dobivaju informacije o promjenama oralne sluznice različite etiologije i patologije. Posebna pozornost mora se usmjeriti prema potencijalno premalignim lezijama s kojima bi svaki liječnik trebao biti upoznat. Uloga je doktora dentalne medicine pravodobno otkrivanje i zbrinjavanje lezija te sprječavanje moguće maligne transformacije koja bitno mijenja kvalitetu života bolesnika. Dijagnostičkim metodama, kao što su toluidinski test, oralno-laboratorijski testovi i laboratorijske pretrage, dobiva se uvid u narav samih premalignih lezija, otkrivaju se mogući etiološki čimbenici nastanka i određuje se postoji li povećana mogućnost maligne alteracije. Patohistološka je pretraga glavna metoda koja potvrđuje sumnju na premalignu leziju bioptiranog uzorka kojom se dijagnosticiraju patološke promjene njene histološke građe. Najvažniji histološki pokazatelj veće mogućnosti maligne transformacije jest epitelna displazija. Liječenje započinje odstranjivanjem mogućih lokalnih ili sistemnih čimbenika, nakon čega dolazi do regresije velikog broja lezija. Benigne asimptomatske lezije poput homogene leukoplakije i retikularnog lichen planusa dovoljno je dalje pratiti redovitim kontrolnim pregledima. One lezije kojima je dokazana displastična komponenta zahtijevaju daljnju terapiju. Najprije se pristupa nekirurški topikalnim preparatima, kortikosteroidima, vitaminima i njihovim derivatima, dok se u slučaju aktiničkog cheilitisa mogu koristiti i preparati antineoplastika. Teže oblike displazije koji se često nalaze u slučajevima eritroplakije, atrofičnog i erozivnog lichen planusa te uznapredovalog aktiničkog cheilitisa potrebno je liječiti kirurškom terapijom. Standardna ekscizija najčešća je kirurška metoda. Druge su metode kojima se uspješno odstranjuju premaligne lezije elektrokauterizacija, krioterapija i laserska ablacija. Nakon uspješne terapije i povlačenja ili odstranjivanja premalignih lezija, nužno je dalje pratiti bolesnika redovitim kontrolnim pregledima zbog mogućnosti pojave recidiva i potrebe za ponovnim liječenjem.



1. Cekić-Arambašin A. Oralna medicina. Školska knjiga; 2005 Jan 1.
2. Speight PM. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head and neck pathology*. 2007 Sep 1;1(1):61-6.
3. Greenberg MS, Glick M. *Burketova oralna medicina, dijagnoza i liječenje*. Hrvatsko izdanje, Medicinska naklada Zagreb. 2006.
4. Mendes SF, Ramos GD, Rivero ER, Modolo F, Grando LJ, Meurer MI. Techniques for precancerous lesion diagnosis. *Journal of oncology*. 2011;2011.
5. Avon SL, Klieb HB. Clinical Review-Oral Soft-Tissue Biopsy: An Overview. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2012;78(4):233.
6. Logan RM, Goss AN. Biopsy of the oral mucosa and use of histopathology services. *Australian dental journal*. 2010 Jun;55:9-13.
7. Gillenwater A, Papadimitrakopoulou V, Richards-Kortum R. Oral premalignancy: new methods of detection and treatment. *Current oncology reports*. 2006 Apr 1;8(2):146-54.
8. Kiran MS, Vidya S, Aswal GS, Kumar V, Rai V. Systemic and topical steroids in the management of oral mucosal lesions. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2017 Nov;9(Suppl 1):S1.
9. Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *International journal of dentistry*. 2010;2010.
10. Singh SK, Gupta A, Sahu R. Non-surgical Management of Oral Leukoplakia. *J Dent Scien*. 2013;2(2):39-47.
11. Maloth KN, Velpula N, Kodangal S, Sangmesh M, Vellamchetla K, Ugrappa S, Meka N. Photodynamic therapy—a non-invasive treatment modality for precancerous lesions. *Journal of lasers in medical sciences*. 2016;7(1):30.
12. Masthan KM, Sankari SL, Babu NA, Rajguru JP. How to help the oral pathologist in making an accurate diagnosis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013 Jan;7(1):181.
13. Mehrotra D. *Fundamentals of Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2019 Jun 25.
14. Yu CH, Lin HP, Cheng SJ, Sun A, Chen HM. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014 May 1;113(5):272-7.
15. Schena E, Saccomandi P, Fong Y. Laser ablation for cancer: past, present and future. *Journal of functional biomaterials*. 2017 Jun;8(2):19.
16. Vučićević Boras V, Gabrić D. Comparison of different lasers in the treatment of precancerous lesions of the oral cavity. *Libri Oncologici: Croatian Journal of Oncology*. 2016 Dec 28;44(2-3):37-43.

17. Shanbhag VK. New definition proposed for oral leukoplakia. *Dental research journal*. 2017 Jul;14(4):297.
18. Parlatescu I, Gheorghe C, Coculescu E, TOVARU S. Oral leukoplakia—An update. *Maedica*. 2014 Mar;9(1):88.
19. Holmstrup P. Oral erythroplakia—What is it?. *Oral diseases*. 2018 Mar;24(1-2):138-43.
20. Deliverska EG, Petkova M. Management of oral leukoplakia-analysis of the literature. *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers*. 2017 Mar 26;23(1):1495-504.
21. Soares AB, Perschbacher K, Perez-Ordenez B. Oral potentially malignant disorders. *Diagnostic Histopathology*. 2018 May 1;24(5):161-5.
22. Vučković N, Bokor-Bratić M, Vučković D. Histological characteristics of oral leukoplakia. *Medicinski pregled*. 2004;57(3-4):140-3.
23. Carrard VC, Van der Waal I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; a guide for dentists. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2018 Jan;23(1):e59.
24. Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *International journal of dentistry*. 2010;2010.
25. van der Waal I. Oral Leukoplakia: Present Views on Diagnosis, Management, Communication with Patients, and Research. *Current Oral Health Reports*. 2019 Mar 1;6(1):9-13.
26. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia—a review. *Oral oncology*. 2005 Jul 1;41(6):551-61.
27. Arifhodžić F. Protokol za dijagnozu i terapiju oralne leukoplakije i eritroplakije. Posebna izdanja Akademije nauka i umjetnosti BiH. 2016(3):25-37.
28. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *British Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2000 Aug 1;38(4):370-7.
29. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of dermatological research*. 2016 Oct 1;308(8):539-51.
30. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association*. 2014 Jan 1;145(1):45-56.
31. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. InStatPearls [Internet] 2019 Nov 23. StatPearls Publishing.
32. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2018 Nov;9(4):e12343.

33. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential Diagnosis of Cheilitis—How to Classify Cheilitis?. *Acta Clinica Croatica*. 2018 Jun 1;57(2):342-51.
34. Bokor-Bratić M. Prevalence of oral leukoplakia. *Medicinski pregled*. 2003;56(11-12):552-5.
35. Amagasa T, Yamashiro M, Ishikawa H. Oral leukoplakia related to malignant transformation. *Oral Science International*. 2006 Nov 1;3(2):45-55.
36. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita KI, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *Journal of oral pathology & medicine*. 2012 Oct;41(9):682-8.
37. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian journal of dermatology*. 2015 May;60(3):222.
38. Andreasen JO. Oral lichen planus: I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1968 Jan 1;25(1):31-42.
39. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradela S, Conde IS, Pereiro-Ferreirós M. Actinic cheilitis prevalence and risk factors: a cross-sectional, multicentre study in a population aged 45 years and over in north-west Spain. *Acta dermato-venereologica*. 2018 Oct 1;98(9-10):970-4.





Hrvoje Ivanković rođen je 2. kolovoza 1995. godine u Zagrebu. Nakon završene Osnovne škole „Ante Kovačić“, upisuje Prirodoslovno-matematički smjer u Gimnaziji „Lucijan Vranjanin“ koju uspješno završava. 2014. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija uključuje se u rad Udruge „StEPP“ s čijim članovima osvaja Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u akademskoj godini 2017./2018. Na četvrtoj godini studija paralelno upisuje Glazbenu školu „Blagoje Bersa“, smjer Solo pjevanje.