

## Edukativni članak

# Oralni potencijalno zloćudni poremećaji: savjeti o zbrinjavanju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Katherine Eccles<sup>1</sup>, Barbara Carey<sup>1</sup>, Richard Cook<sup>2</sup>, Michael Escudier<sup>2</sup>, Marcio Diniz-Freitas<sup>3</sup>, Jacobo Limeres-Posse<sup>3</sup>, Luis Monteiro<sup>4</sup>, Luis Silva<sup>4</sup>, Jean-Cristophe Fricain<sup>5</sup>, Sylvain Catros<sup>5</sup>, Giovanni Lodi<sup>6</sup>, Niccolò Lombardi<sup>6</sup>, Vlaho Brailo<sup>7</sup>, Bozana Loncar Brzak<sup>7</sup>, Raj Ariyaratnam<sup>8</sup>, Rui Albuquerque<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Oral Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, United Kingdom

<sup>2</sup> Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, United Kingdom

<sup>3</sup> School of Medicine and Dentistry, University Santiago de Compostela, Spain

<sup>4</sup> Oral Pathology and Rehabilitation Research Unit UNIPRO, University Institute of Health (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

<sup>5</sup> University of Bordeaux, France

<sup>6</sup> Università degli Studi di Milano, Italy

<sup>7</sup> Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Croatia

<sup>8</sup> University of Manchester, United Kingdom

(Primljeno: 17.5.2022, prihvaćeno: 25.5.2022)

**Ključne riječi:**  
Oralni potencijalno  
zloćudni  
poremećaji/  
/ OPMD /  
premaligni  
poremećaji

**Sažetak-Uvod:** O dijagnozi i rizicima povezanim s oralnim potencijalno zloćudnim poremećajima (OPMD) naširoko se izvještava, no malo je objavljeno o liječenju OPMD-ova u okruženju primarne stomatološke skrbi. Bolničke službe suočavaju se sa stalnim pritiscima zbog dugotrajnog praćenja, uz potrebu da se nadzor provodi zajedno s kliničarima primarne stomatološke zaštite. U okruženju primarne zdravstvene zaštite, identifikacija i nadzor OPMD-ova mogu biti izazovni jer ne postoje univerzalne smjernice o preporučenim intervalima kontrolnih pregleda. Tijelo: U ovom se članku prikazuje ažuriranje znanje o OPMD, temeljeno na praksi šest jedinica oralne medicine u Europi (London (Ujedinjeno Kraljevstvo), Milano (Italija), Bordeaux (Francuska), Porto (Portugal), Zagreb (Hrvatska) i Santiago de Compostela (Španjolska)), s ciljem pružanja smjernica za praćenje u okruženju primarne zdravstvene zaštite u Europi.

**Zaključak:** Liječnici/specijalisti oralne medicine mogu dati smjernice liječnicima opće dentalne medicine (GDP) o preporučenim intervalima kontrolnih pregleda. Važno je da imaju samopouzdanja u praćenju ovih stanja i da, kada je to potrebno, upute pacijenta u bolnicu ili odgovarajućem specijalistu. Liječnici opće dentalne medicine trebali bi dokumentirati opis lezija i, ako je moguće, napraviti kliničke fotografije. Pacijente treba savjetovati o čimbenicima životnog stila koji se mogu mijenjati i uputiti ih na web stranice društava za oralnu medicinu kako bi pristupili letcima s informacijama za pacijente.

## Ishodi učenja

– Pregledati nomenklaturu i klasifikaciju oralnih potencijalno zloćudnih poremećaja (OPMDs).

Savjetovati liječnike opće dentalne medicine o principima zbrinjavanja i praćenja pacijentu okruženju primarne stomatološke zaštite.

## Uvod

Radionica suradnog centra SZO za oralni karcinom koja je održana 2020.g. definirala je oralne potencijalno zloćudne poremećaje (OPMD) kao “bilo kakvu abnormalnost sluznice koja je povezana sa statistički značajno povišenim rizikom za nastanak oralnog karcinoma” [1], čime je izvorna definicija iste grupe iz 2007.g.blago modificirana [2]. U ožujku 2020.g. na radionici se revidirala terminologija i došlo je do suglasja da, iako postoje neke neusklađenosti u literaturi, OPMD-ovi su ostali dobro prepoznat i razumljiv pojam, korišten u stotinama publikacija [1,3]. Dodatno, oralna bulozna epidermoliza

\* Correspondence: [rui.albuquerque@gstt.nhs.uk](mailto:rui.albuquerque@gstt.nhs.uk)

(OEB), kronična hiperplastična kandidijaza (CHC) i egzofitična verukozna hiperplazija su uklonjene iz klasifikacije OPMD-ova [1]. Što se tiče terminologije, skupina je smatrala da uporaba izraza "premaligni" ili "prekancerozni" ukazuje na definitivnu transformaciju u zloćudnu bolest [1].

Prevalencija OPMD-ova značajno varira u literaturi i procjenjuje se na 4.47%, u rasponu od 0.11% u jevernoameričkoj populaciji do 10.54% u azijskoj populaciji [4].

S pojavom pandemije COVID-a, došlo je do smanjene kliničke aktivnosti unutar bolničkih okruženja diljem Europe s preraspodjelom osoblja u druge službe. U primarnoj zdravstvenoj skrbi porastao je pritisak za točnim prepoznavanjem OPMD-ova i upućivanjem na obradu [5]. Kraljevski koledž kirurga Engleske izradio je preporuke za liječnike opće dentalne medicine (GDP-ove) za trijažu i liječenje pacijenata tijekom pandemije COVID-19 [6].

Za GDP-ove u primarnoj stomatološkoj skrbi, postoji literatura o prepoznavanju i upućivanju na početnu obradu suspektih OPMD-ova ili suspektih zloćudnih lezija. Međutim, za pacijente kojima je dijagnosticiran OPMD i za one koji su otpušteni s odjela za oralnu medicinu ili oralne i maksilofacijalne jedinice radi rutinskog nadzora smjernice su oskudne. S obzirom na visok morbiditet povezan s liječenjem oralnog karcinoma pločastih stanica (OSCC), redoviti nadzor od strane GDP-a za postavljanje rane dijagnoze i omogućavanje pravodobnog liječenja od ključne je važnosti [7]. Osim toga, opseg prakse za GDP-ove u Europi razlikuje se od zemlje do zemlje. U zemljama poput Portugala, Španjolske i Italije, GDP-ovi rutinski izvode biopsije mekog tkiva. U Ujedinjenom Kraljevstvu i Hrvatskoj, i Croatia, ovo se obično provodi u specijalističkoj ili sekundarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Cilj ovog rada bio je pružiti savjete GDP-ima o zbrinjavanju OPMD-ova, s pregledom upravljanja u primarnoj stomatološkoj zaštiti te kada zatražiti hitan ili rutinski pregled. Navedene informacije predstavljaju opći konsenzus između kliničara oralne medicine u nekoliko odjela u Europi, uključujući Guy's and St Thomas's NHS Foundation Trust/Kraljevski koledž u Londonu (Engleska), Sveučilište CESPU (Portugal), Sveučilište u Zagrebu (Hrvatska), Sveučilište u Bordeauxu (Francuska), Sveučilište u Milanu (Italija) i Sveučilište u Santiago de Compostela (Španjolska). Ovaj će članak dati pregled OPMD-ova i dati preporuke o praćenju OPMD-ova u primarnoj stomatološkoj zaštiti. Slijedeći konsenzusnu metodologiju mapiranja, sveukupno upravljanje OPMD-ovima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti predložila je ustanova Guy's and St Thomas, a zatim ga je glavni autor diseminirao svim ostalim autorima. Načela i ideje su suženi, postignut je opći konsenzus o zbrinjavanju pacijenata.

## Leukoplakija

Definirana 2007. godine od strane Suradnog centra SZO, leukoplakija leukoplakija je „pretežno bijeli plak upitnog rizika za nastanak raka koji isključuje (druge) poznate bolesti ili poremećaje koji nemaju povećan rizik od raka” [1]. Suradni centar SZO-a je postavio kriterije za postavljanje kliničke dijagnoze



Fig. 1. Slika 1. Homogena leukoplakija na lijevom dorzo-lateralnom rubu jezika (sliku ustupila bolnica Guy's and St Thomas').



Slika 2. Nodularna leukoplakija koja obuhvaća obraznu gingivu donjeg lijevog prvog i drugog kutnjaka (patohistološki detektirana umjerena displazija) (sliku ustupila bolnica Guy's and St Thomas').

leukoplakije uključujući: homogenost, izostanak kronične iritacije, postojanost ako se iritirajući čimbenici uklone te nemogućnost uklanjanja trljanjem sa sluznice [1]. Leukoplakija se može opisati kao bijele mrlje ili plakovi, a upotreba naziva 'keratoza' trebala bi ostati patohistološki opis, osim ako se koristi za klinički prihvaćenu terminologiju kao što je frikcijska keratoza [1].

Homogene leukoplakije su jednolično bijele boje, ravne i glatke (Slika 1) [1]. Nehomogene leukoplakije obuhvaćaju tri podtipa: nodularnu (zaobljene egzofitične lezije) (Slika 2), verukoznu (naborana ili bradavičasta egzofitična površina) (Slika 3) i eritroleukoplakija (miješane crveno-bijele točkaste lezije) [1]. Stopa zloćudne preobrazbe (MTR) za homogene lezije iznosi 3% te 14.5% za nehomogene lezije [8].

Biopsija može potvrditi ili modificirati kliničku dijagnozu leukoplakije [1], s posebnim osvrtom na prisutnost i stupanj displazije. Stopa zloćudne preobrazbe (MTR)

displastičnih lezija je varijabilna. Istraživanja navode ukupnu stopu zloćudne preobrazbe od 2.6–12.1% [9,10]. Drugi navode 1.7–15.0% za blagu, 0.0–32.1% za umjerenu te 0–50.0% za tešku displaziju [8–11]. S obzirom da se umjerene i teške displastične lezije često ekscidiraju, teško je utvrditi točne stope preobrazbe. Vrijeme do preobrazbe je također varijabilno [12,13]. Predložen je alternativni dvostupanjski sustav "niskog" rizika za lezije bez/umjerenog rizika te "visokog" rizika za lezije umjerenog/teškog rizika,



Slika 3. Opsežna verukozna leukoplakija koja obuhvaća desnu stranu nepca i blijedi obrisi leukoplakije koja obuhvaća lijevu stranu nepca (sliku ustupila bolnica Guy's and St Thomas').

uz potrebu daljnjih longitudinalnih studija [14]. Pacijente treba savjetovati o riziku od preobrazbe i važnosti modifikacije rizičnih čimbenika.

Aneuploidija je promjena normalne DNK ili kromosomskog komplementa u stanici i procjenjuje se otkrivanjem specifičnih kromosomskih amplifikacija ili delecija ili nespecifičnim mjerenjem ukupnog sadržaja stanične DNA [15]. Meta-analiza prediktivne vrijednosti DNA aneuploidije za zloćudnu preobrazbu OPMD-ova pokazala je da je aneuploidija povezana s 3.12 puta većim rizikom od zloćudne preobrazbe [16]. Pokazalo se da diploidni i tetraploidni status DNA imaju negativnu prediktivnu vrijednost [15]. Stupnjevanje displazije, u kombinaciji s analizom ploidnosti, daje veće prediktivne vrijednosti za zloćudnu preobrazbu u usporedbi s primjenom samo stupnjevanja displazije [15]. Osim stupnja displazije i analize ploidnosti, rizični čimbenici kao što su pušenje i konzumacija alkohola, nehomogen izgled, veličina, lokalizacija na visokorizičnim mjestima utjecat će na učestalost ponovnih termina za nadzor lezija [17].

Prilikom praćenja lezija u ordinaciji opće dentalne medicine, GDP-ovi bi trebali slijediti savjete sekundarne zdravstvene zaštite koji se odnose na učestalost kontrolnih pregleda, s posebnom pozornosti na pojavu boli u prethodno asimptomatskoj leziji, promjenu u debljini ili veličini lezije, promjenu boje, ulceraciju ili otvrdnuće [17]. Stupanj displazije i rezultati analize ploidnosti su također važni za evaluaciju lezija i odluku o dugoročnom praćenju [15]. Za lezije bez displazije, predloženo je praćenje koje varira između 3 i 6 mjeseci [18]. GDP-ovi također trebaju uputiti pacijente na odgovarajuće službe za prestanak pušenja i dati savjete u vezi s umjerenom konzumacijom alkohola.

### Proliferativna verukozna leukoplakija

Proliferativna verukozna leukoplakija (PVL) definira se kao poseban oblik multifokalne oralne leukoplakije koju karakterizira progresivni klinički tijek, promjenjive kliničke i patohistološke značajke



Slika 4. Proliferativna verukozna leukoplakija koja obuhvaća marginalnu gingivu donjih prednjih zuba te donji jezični sulkus (sliku ustupila bolnica Guy's and St Thomas').

te se povezuje s jednim od najvećih udjela razvoja raka usne šupljine u usporedbi s drugim OPMD-ovima. Prijavljena stopa zloćudne preobrazbe iznosi 49.5% [1,10].

Etiologija ostaje nepoznata, premda se lihenoidna morfologija povezuje s inicijalnom prezentacijom PVL-a [19,20]. Visoka stopa recidiva nakon ekscizije i visoka stopa zloćudne preobrazbe zahtijevaju strogo praćenje ovih lezija.

Zbog visokog rizika od zloćudne preobrazbe, ove lezije treba pomno pratiti u okruženju sekundarne zdravstvene zaštite. Između pregleda, GDP bi trebao dokumentirati sve promjene u teksturi (od glatke lezije do verukozne ili bradavičaste teksture), opsegu lezije i promjene u boji (Slike 3 i 4). Fotografije su važne za usporedbu prilikom traženja suptilnih promjena u izgledu PVL.

### Eritroplakija

Eritroplakija je "pretežno vatreno crvena mrlja koja se ne može klinički ili patološki okarakterizirati kao bilo koja druga definirana bolest" [1]. Pojavljuje se kao solitarna lezija što pomaže u razlikovanju od drugih stanja [21]. Postoji varijabilnost u izgledu ruba (pravilan/nepravilan) i površine lezije (baršunasta, zrnata) (Sl. 5) [17]. Najčešće zahvaćena mjesta uključuju meko nepce, dno usne šupljine, ventralnu stranu jezika i tonzilarni žlijeb [22]. Zabilježena je globalna srednja prevalencija oralne eritroplakije od 0,11% (u rasponu od 0,01 do 0,21%) [22]. Stope maligne transformacije eritroplakije su visoke, i kreću se u rasponu od 14% do 85% [23]. Preporuča se rano otkrivanje i kirurška ekscizija. Histopatološke značajke eritroplakije pokazuju barem neki stupanj displazije ili čak karcinom *in situ* ili invazivni karcinom [22]. **Ove se lezije rijetko kontroliraju u ustanovama primarne zdravstvene zaštite.**

### Oralni lihen planus

Oralni lihen planus (OLP) je autoimuna kronična upalna bolest nepoznate etiologije, koju karakterizira prisutnost bijelih retikularnih lezija i/ili erozivnih i/ili atrofičnih lezija [23].

Klinički je poznato 6 tipova: retikularni, plakozni, papularni, atrofični/erozivni, ulcerozni, i bulozni (Slika. 6) [24]. Lihen planus je dermatološko stanje



Slika. 5. Eritroplakija na desnoj obraznoj sluznici (sliku ustupilo Sveučilište u Bordeaux-u).



Slika. 6. Bijele lihenoidne strije s pozadinskim eritemom na lijevoj obraznoj sluznici u sklopu oralnog lihen planusa (blaga histološka displazija) (sliku ustupio Guy's i St Thomas').

koje može imati ekstraoralne manifestacije, pri čemu gotovo 15% pacijenata s OLP-om razvija kožne lezije, a 20% razvija genitalne lezije [24,25].

Zabilježena stopa zloćudne transformacije za OLP iznosi 1,14% [25]. Rizik od zloćudne transformacije veći je kod atrofičnih i/ili erozivnih lezija, pri čemu lezije na jeziku nose najveći rizik [25].

Liječenje OLP-a usmjereno je na smanjenje simptoma, cijeljenje ulceracija i produljenje razdoblja bez simptoma [26]. U Ujedinjenom Kraljevstvu stomatolozi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ograničeni su u propisivanju lokalnih terapija za liječenje OLP-a. Izabrani stomatolozi u Europi imaju pristup širem rasponu lokalnih tretmana. Lokalni anestetici, kao što je benzidamin hidroklorid (0,15%) ili lidokain gel, mogu se propisati za simptomatsko olakšanje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Preporuke o životnom stilu su važne i uključuju savjete o prehrani u smislu izbjegavanja začinjene/kisele hrane koja može pogoršati simptome te korištenje pasta za zube bez SLS-a i održavanje dobre oralne higijene. Bolesnika treba poticati da prestane pušiti te da umjerno konzumira alkohol.

Liječenje simptomatskog i erozivnog lihen planusa je različito. Lokalni kortikosteroidi koriste se kao prva linija liječenja. Obično se propisuje kao tekućina za ispiranje usta dobivena miješanjem vode i 500 mcg

betametazona u obliku topljivih tableta, 5 mg prednizolona 5 mg i 400 mcg flutikazona u obliku nazula [26,27]. Također se često propisuje klobetazolpropionatna mast (0,05%) pomiješana s Orabase pastom ili inhalator flutikazonpropionata [26]. Triamcinolon acetonid se može injicirati u perzistentne lokalizirane erozivne lezije [26]. U bolesnika kod kojih je dijagnosticirana displazija u sklopu lihen planusa, umjerene i teške displastične lezije obično se kirurški uklanjaju u ustanovama sekundarne zdravstvene zaštite. Sustavno liječenje uključuje primjenu peroralnih kortikosteroida, hidroksiklorokin, azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin, metotreksat i retinoide [24,28].

Pacijenti koji se kontroliraju u ustanovi primarne zdravstvene zaštite radi rutinskog praćenja trebaju biti svjesni mogućnosti razvoja ekstraoralnih manifestacija lihen planusa te im se savjetuje da se prije svega obrate svom liječniku opće prakse. Treba razgovarati i o povećanom riziku zloćudne transformacije. Pacijentima se mogu dati letci s informacijama o bolesti (na primjer, <https://bisom.org.uk/clinical-care/patient-information/>). Bolesnike treba uputiti kako će vršiti samopregled usne šupljine. Preporuka je da se retikularni oralni lihen planus, bez eritema ili ulceracija, prati svakih 6 mjeseci [29]. **Znakovi koji zahtjevaju hitan pregled u ustanovi sekundarne zdravstvene zaštite su ulceracije koje ne cijele, promjena izgleda površine lezije kao i pojava induracije.**

## Lihenoidne lezije

Oralne lihenoidne lezije (OLL) imaju značajke koje su kompatibilne s OLP-om, ali nisu tipične za njega [1]. Promjene ne moraju biti simetrične i mogu biti jednostrane. Često u podlozi imaju uzročni čimbenik; zubni ispun [30,31], lijekovi (npr. oralni hipoglikemici, antihipertenzivi), posljedica uzimanja određenih prehrambenih tvari ili se javljaju u sklopu kronične bolesti presatka protiv primatelja (GvHD) [31]. Pojam oralna lihenoidna reakcija (OLR) također se koristi i u literaturi se odnosi na lezije uzrokovane izravnim kontaktom sa zubnim ispunom ili lijekovima. Lezije koje su nastale nakon zubnih restauracija lokalizirane su na sluznici koja je u kontaktu s materijalom (Slika. 7) [32].

Može se učiniti kožni patch test koji će pomoći u planiranju liječenja vezano za zamjenu ispuna. Stope pozitivnog patch testa u pacijenata s dijagnozom OLR [32] kreću se između 24% [33] i 67.8% [32]. Međutim, pozitivno patch testiranje ne može predvidjeti povlačenje OLR nakon zamjene ispuna. Djelomično povlačenje ili značajno poboljšanje zabilježeno je u pacijenata s amalgamskim ispunom [32]. Vezano za raspravu oko zamjene ispuna, pacijenti trebaju biti svjesni činjenice da se lezije možda neće u potpunosti povući. Izbor materijala za ispun u ovlasti je izabranog stomatologa.

Izgledi lezija u slučaju reakcije na lijek mogu varirati, a najčešće su erozivne i unilateralne [32]. Zabilježena stopa zloćudne transformacije za OLR iznosi 1.71%, i vjerojatno je podcijenjena [26].



Slika. 7. Oralna lihenoidna reakcija: bijele lihenoidne strike s eritemom u podlozi na desnoj lateralnoj strani jezika koja je u kontaktu s amalgamskim ispunom (sliku ustupilo Sveučilište u Bordeaux-u).



Slika. 8. Oralna submukozna fibroza: Bjelkasta područja s blagim pozadinskim eritemom i pigmentacijom na desnoj obraznoj sluznici (sliku ustupio Guy's and St Thomas').

### Oralna submukozna fibroza

Oralna submukozna fibroza (OSMF) je kronična, podmukla bolest koja zahvaća oralnu sluznicu koja uzrokuje gubitak fibroelastičnosti lamine proprije i konačno dovodi do fibroze lamine proprije i submukoze s epitelnom atrofijom. [1]. Često, ali ne isključivo, zahvaća obraznu sluznicu u populaciji Južne i Jugoistočne Azije [34,35].

Areka orah (areca catechu) i žvakanje betelovog oraščića imaju dobro utvrđenu ulogu u nastanku OSMF [36]. Sve je više dokaza o genetskoj podložnosti ovom stanju [36]. Zabilježena stopa zloćudne transformacije iznosi 4.2% [37]. Uznapredovali slučajevi mogu se manifestirati bljedilom i mramornim izgledom sluznice, hipomobilnošću jezika i mekog nepca, kserostomijom, gubitkom uvule i leukoplakijom (Slika. 8) [35]. Pacijenti se često žale na osjećaj pečenja. U primarnoj stomatološkoj zaštiti, rutinsko stomatološko liječenje pacijenata s OSMF-om s ograničenim otvaranjem usta može biti teško zbog ograničenog pristupa. Nadzor se obično provodi u ustanovama sekundarne zdravstvene skrbi. U slučaju da izabrani stomatolozi kontroliraju ovakve slučajeve, primjenjuju se ista načela u vezi s ranim otkrivanjem suspektnih promjena

### Eritematozni lupus usne šupljine

Eritematozni lupus je kronično autoimuno stanje sa sustavnim i diskoidnim oblikom te oblicima izazvanim lijekovima [1]. Otprilike 20% bolesnika sa sustavnim lupusom imaće promjene u usnoj šupljini [1]. Oralne lezije mogu se prezentirati kao ulceracije i/ili kao područja sa središnjom atrofijom i okolnim bijelim prugama, sličnim onima koji se vide kod oralnog lihen planusa [38]. Lezije češće zahvaćaju nepce, nego što je slučaj kod oralnog lihen planusa. Intraoralno je pojava zloćudne preobrazbe rijetka, a većina slučajeva zloćudne preobrazbe nastaje na usnici [1,39].

Doktori dentalne medicine bi trebali slijediti ista gore opisana načela u vezi s ranom identifikacijom sumnjivih lezija. U bolesnika sa sustavnim eritematoznim lupusom može postojati preklapanje sa Sjogrenovim sindromom [40].

### Aktinički heilitis

Aktinički heilitis je kronična upala koja nastaje kao posljedica kroničnog izlaganja UV zračenju (solarnom ili umjetnom) koje zahvaća usne, a najčešće donju usnicu. Prevalencija varira od 0,45% do 2,4% [41]. Akutne lezije mogu biti eritematozne ili ulcerirane. Najčešća pojava u kroničnim lezijama je ljuskanje i suhoća povezana s bjelkastom diskoloracijom. Utvrđeno je da je stopa zloćudne preobrazbe za karcinom pločastih stanica 3,07% [41]. Bolesnicima treba dati savjete za zaštitu od sunca uključujući svakodnevno korištenje kreme s visokim zaštitinim faktorom, izbjegavanje izravnog izlaganja suncu tijekom najintenzivnijeg zračenja i nošenje šešira sa širokim obodom.

### Lezije nepca kod obrnutog pušenja

Obrnuto pušenje je kada se upaljeni dio cigarete stavi u usta i udahne. To je rijetka navika u zapadnom svijetu i viđa se uglavnom kod indijanske populacije, na Karipskim otocima, Latinskoj Americi i nekim pacifičkim otocima [1]. Lezije se obično vide na nepcu i pojavljuju se kao bijele, crvene ili mješovite bijele i crvene lezije [1].

Doktori dentalne medicine bi trebali poticati na prestanak te navike i upućivati ili usmjeravati pacijente na programe za prestanak pušenja.

### Kongenitalna diskeratoza

Ovo je rijedak nasljedni sindrom zatajenja koštane srži [42]. Najčešće obilježje ovog stanja u usnoj šupljini je leukoplakija koja zahvaća jezik ili sluznicu obraza [43]. Bijele mrlje u usnoj šupljini su u djetinjstvu rijetke. Nakon što se isključi infekcija ili trauma uzrokovana kandidom, **ove lezije treba tretirati kao potencijalno zloćudne** [42].

### Oralni GVHD

Oralna reakcija prestaka protiv primaoca (GVHD) se može pojaviti nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica za hematološke zloćudne bolesti [44]. Oralne lezije obično imaju lihenoidan izgled

s područjima ulceracije, eritema i/ili atrofičnim područjima, slično oralnom lihen planusu [1]. Na nepcu se mogu razviti mukokele. Zahvaćene mogu biti i žlijezde slinovnice što rezultira kserostomijom. Višesustavni kronični GVHD prijavljen je kao čimbenik rizika za razvoj oralnog karcinoma pločastih stanica [17]. Zabilježeno peterostruko povećanje karcinoma usne šupljine kod imunosuprimiranih bolesnika [45]. Imunosupresija je također povezana s lošijim ishodima u pogledu recidiva i smrtnosti, naglašavajući potrebu za pomnim praćenjem i ranom intervencijom u ovih bolesnika [46, 47]. Bolesnici s aktivnim oralnim GVHD-om s lihenoidnim izgledom obično se pregledavaju u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Neki bolesnici s pojavom retikularnih bijelih pruga i bez aktivnih ili zabrinjavajućih značajki kao što je prethodno istaknuto, nakon što su otpušteni s odjela hematologije, s obzirom na sveukupno maligno hematološko stanje, potencijalno se mogu pratiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti s intervalom od 6 mjeseci.

## Općenite preporuke

Bolesnici s dijagnozom OPZP-a imaju povećani rizik za razvoj karcinoma usne šupljine tijekom života [1]. Uloga kandidate u OPZP-a ostaje sporna [1,48].

Predviđanje zloćudne preobrazbe je izazovno. Mnogi čimbenici utječu na zloćudnu preobrazbu; demografski podaci bolesnika i čimbenici načina života, tip OPZP-a, izgled, veličina, anatomska položaj i prisutnost/stupanj displazije na histopatološkom nalazu [49]. Stupanj displazije, ako je prisutan, i analiza ploidnosti [16] daje vrijedne informacije pri odlučivanju o intervenciji ili praćenju. Ne postoje univerzalni protokoli za praćenje ovih lezija. Učestalost liječenja i nadzora određuje se od slučaja do slučaja. Liječnici oralne medicine mogu doktorima dentalne medicine dati smjernice o preporučenim intervalima praćenja bolenika.

Bolesnike treba poticati da prate lezije i prijave sve promjene u izgledu lezija ili promjenu simptoma. Uloga samopregleda usta (MSE) nije pouzdana [50]. Cochrane pregled iz 2013. zaključio je da nema dovoljno dokaza za određivanje točnosti dijagnostičkog testa MSE-a kao dijela organiziranog programa probira [50].

Doktor dentalne medicine bi trebao postupati u skladu sa smjericama o OPZP-a. Bolesnike treba savjetovati o čimbenicima životnog stila i uputiti ih na web stranice društava za oralnu medicinu kako bi pristupili letcima s informacijama za bolesnike. Doktor dentalne medicine bi trebao dokumentirati opise svih lezija pažljivo i istovremeno. **Preporučuje se napraviti kliničke fotografije.** Bolesnike treba uvjeriti kada su lezije nepromijenjenog izgleda.

Kandidijaza može promijeniti izgled lezija i uzrokovati simptome. Ako se sumnja na oralnu kandidijazu, potrebno je propisati protugljivično liječenje i pregledati lezije 2 tjedna kasnije. Treba razmotriti upućivanje na biopsiju kako bi se isključila displazija ili malignost. **Upućivanje u sekundarnu skrb** za pacijente koji su otpušteni treba poduzeti kada postoje nove lezije ili ako postoji promjena u izgledu postojećih lezija.

Kriteriji za hitno upućivanje naširoko se navode u literaturi [17]. Za pacijente koji su pod zajedničkom skrbi ustanova primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, kontrolni pregledi bi idealno trebali biti raspoređeni kako bi se osigurao redoviti nadzor od strane zdravstvenog radnika.

## Zaključak

Za pristup OPZP-ima postoje široko dostupne informacije. To će nastaviti utjecati na donošenje kliničkih odluka u određivanju intervala kontrolnih pregleda i nadzora pacijenata u okruženju primarne zdravstvene zaštite. Važno je da se doktori dentalne medicine osjećaju sigurni praćenje tih stanja i kada se ukaže potreba uputiti baolenika u bolnicu ili odgovarajućem specijalistu. . Konačno, doktori dentalne medicine su u ključnoj poziciji da savjetuju pacijente u vezi s visokorizičnim navikama koje mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Bolesnike treba podučiti da sami prate lezije i da upozore svog liječnika ako se otkriju bilo kakve promjene.

## Doprinos autora

Katherine Eccles: pisanje – izvorni nacrt, pisanje – pregled i uređivanje, Barbara Carey:pisanje – izvorni nacrt, pisanje – pregled i uređivanje, Richard Cook:pisanje – pregled i uređivanje, Michael Escudier:pisanje – pregled i uređivanje, Marcio Freitas:pisanje – pregled i uređivanje, Jacobo Limeres:pisanje – pregled i uređivanje, Luis Monteiro:pisanje – pregled i uređivanje, Luis Silva:pisanje – pregled i uređivanje, Jean-Cristophe Fricain:pisanje – pregled i uređivanje, Giovanni Lodi:pisanje – pregled i uređivanje, Niccolò Lombardi:pisanje – pregled i uređivanje, Vlaho Brailo:pisanje – pregled i uređivanje, Bozana Loncar Brzak:pisanje – pregled i uređivanje, Raj Ariyaratnam:pisanje – pregled i uređivanje, Rui Albuquerque: konceptualizacija, pisanje – izvorni nacrt, pisanje – pregled i uređivanje.

## Sukob interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa vezano za ovaj članak.

## Informirani pristanak

Autori izjavljuju da nije potreban informirani pristanak.

## Odobrenje Etičkog odbora

Autori izjavljuju da nije potrebno odobrenje Etičkog odbora.

## Financiranje



Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union

This project is co-funded by the European Union's Erasmus +programme "Oral Potentially Malignant Disorders: Training of Healthcare Professionals", grant number 2020-1-UK01-KA202- 078917. The European Commission supports the production of J Oral Med Oral Surg 2022;28:36 K. Eccles et al. 6 this publication, does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

## Literatura

1. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, *et al.* Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* 2020 (in press)
2. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa: potentially malignant disorders. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575–580.
3. Liu W, Wu L, Zhang Y, Shi L, Yang X. Bibliometric analysis of research trends and characteristics of oral potentially malignant disorders. *Clin Oral Investig* 2020;24:447–454.
4. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, *et al.* Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2018;47:633–640.
5. Dzedzic A, Varoni EM. Challenges of oral medicine specialists at the time of COVID-19 pandemic. *Oral Dis* 2022;28:904–907.
6. Royal College of Surgeons of England. COVID-19. Online information available at: <https://www.rcseng.ac.uk/dental-faculties/fds/coronavirus/> (accessed September 2021).
7. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia—a systematic review and meta-analysis: Treatment and Follow-Up of Oral Dysplasia. *Head Neck* 2009;31:1600–1609.
8. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016;45:155–166.
9. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, *et al.* Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England: Malignant transformation in OPMD. *J Oral Pathol Med* 2011;40:677–683.
10. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, *et al.* Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020;42:539–555.
11. Reibel J, Gale N, Hille J, *et al.* Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: el-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, *et al.*, editors. WHO classification of tumours of the head and neck. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
12. Ho MW, Field EA, Field JK, *et al.* Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:594–599.
13. Hankinson PM, Mohammed-Ali RI, Smith AT, Khurram SA. Malignant transformation in a cohort of patients with oral epithelial dysplasia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021 59: 1099–1101. doi: [10.1016/j.bjoms](https://doi.org/10.1016/j.bjoms)
14. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement: Oral epithelial dysplasia classification systems. *J Oral Pathol Med* 2008;37: 127–133.
15. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021;27: 1993–2007.
16. Alaizari NA, Sperandio M, Odell EW, Peruzzo D, Al-Maweri SA. Meta-analysis of the predictive value of DNA aneuploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *J Oral Pathol Med* 2017;47:97–103.
17. Diniz Freitas M, Albuquerque R, Monteiro L, Fricain JC (eds). *Oral Cancer Prevention*. Birmingham: Clinical Photography & Design, Birmingham Dental Hospital; 2019.
18. Brouns E, Baart J, Karagozogu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Disease*. 2013;20:e19–e24.
19. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017;83:585–593.
20. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2020;49:404–408.
21. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol* 2010;46:423–425.
22. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians: Oral cancer and oral erythroplakia. *Aust Dent J* 2011;56:253–256.
23. Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians part 6: Potentially malignant disorders. *Dent Update* 2015;42:866–888, 871–874, 877.
24. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207–214.
25. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;96:121–130.
26. Rotaru D, Chisnoiu R, Picos AM, Picos A, Chisnoiu A. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:198.
27. Lucchese A, Dolci A, Minervini G, *et al.* Vulvovaginal gingival lichen planus: report of two cases and review of literature. *Oral Implantol (Rome)* 2016;9:54–60.
28. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD001168.
29. Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y. The Dynamics of Oral Lichen Planus: A Retrospective Clinicopathological Study. *Head and Neck Pathology* 2011;6:178–183.
30. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam—a review. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:589569.
31. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:582–590.
32. Suter VGA, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med* 2016;45:48–57.
33. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Cervellati F. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:766–772.
34. Kerr AR, Warnakulasuriya S, Mighell AJ, *et al.* A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities: Oral submucous fibrosis, medical management. *Oral Dis* 2011;17:42–57.
35. Kujan O, Mello FW, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2021;27:1936–1946.
36. Ray JG, Chatterjee R, Chaudhuri K. Oral submucous fibrosis: a global challenge. Rising incidence, risk factors, management, and research priorities. *Periodontology* 2000-2019;80:200–212.

37. Chourasia N, Borle R, Vastani A. Concomitant association of oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma and incidence of malignant transformation of oral submucous fibrosis in a population of central India: a retrospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14:902–906.
38. Odell EW. *Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine*. 9th ed. Elsevier; 2017.
39. Arvanitidou I-E, Nikitakis NG, Georgaki M, Papadogeorgakis N, Tzioufas A, Sklavounou A. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:e22–e30.
40. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* 2019;96:1–13.
41. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent* 2018;9:e12343.
42. Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:e239–e242.
43. Elad S, Zadik Y, Caton JG, Epstein JB. Oral mucosal changes associated with primary diseases in other body systems. *Periodontol* 2000-2019;80:28–48.
44. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, *et al.* Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014;25:435–441.
45. Chang J, Sunwoo JB, Shah JL, Hara W, Hong J, Colevas AD, *et al.* Association between immunosuppression and outcomes in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:1044–1051.
46. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, *et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.
47. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: a comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol* 2020;102:104550.
48. Sankari SL, Gayathri K, Balachander N, Malathi L. Candida in potentially malignant oral disorders. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:s162–s164.
49. Vail M, Robinson S, Condon H. Recognition of oral potentially malignant disorders and transformation to oral cancer. *JAAPA* 2020;33:14–18.
50. Walsh T, Liu JLY, Brocklehurst P, Glennly A-M., Lingen M, Kerr AR, *et al.* Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD010173.