



a cura della sede di Palermo

LEUCOPLACHIA

Nel 1972 la World Health Organization (WHO) in “Meeting of Investigators on the Istological Definition of Precancerous Lesions” ha definito le lesioni precancerose come: “alterazioni morfologiche tissutali nelle quali è più probabile l’evoluzione neoplastica rispetto al tessuto apparentemente sano”.

In base alla diversa percentuale di trasformazione maligna esse vengono distinte in (FONTEC 1989):

- Lesioni precancerose obbligate, con probabilità di malignizzazione molto alta (eritroplachia).
- Lesioni precancerose facoltative, con differenti ma contenute percentuali di trasformazione maligna; vengono distinte in: a) lesioni locali con elevata incidenza di cancerizzazione - dal 5 al 10% - (leucoplachia e lichen planus); b) lesioni locali con scarsa tendenza alla malignizzazione - 1% - (fibrosi sottomucosa, papillomi singoli, lupus, glossiti e candidosi cronica).

La Letteratura internazionale usa con continuità i termini “precancerose” e “premaligne”, riferendosi alle lesioni del cavo orale, implicando, però, che una serie d’eventi molecolari irreversibili che portano alla malignizzazione siano già in atto: ciò non sempre è vero. Alcuni Autori,

quindi, suggeriscono, attualmente, in maniera più corretta l'utilizzo del termine lesione "**potenzialmente maligna**" (Suarez *et al.* 1998).

Diversi studi hanno confermato che circa 1/3 dei pazienti con carcinoma orale presentano una lesione leucoplasica adiacente al tumore e che circa un altro 15% presenta una leucoplachia distante dal cancro (Bouquot 1999).

Non vi sarebbe alcun dubbio che alcune lesioni bianche, nel cavo orale, siano potenzialmente maligne (Tradati *et al.* 1997): infatti, i pazienti con leucoplachia hanno un rischio di trasformazione maligna 5 volte superiore ai controlli sani (Van der Waal *et al.* 1997).

Le lesioni bianche del cavo orale furono considerate come pre-cancerose già nel 1870 da Paget che coniò il termine di Leucocheratosi, corretto nel 1887 in Leucoplachia da Schwimmer. Nel 1936 Mc Carthy descrisse le caratteristiche istologiche della leucoplachia, classificando quattro stadi da 1 a 4, dove lo stadio 4 si riferiva ad una lesione che, al microscopio ottico, mostrava evidente displasia e modificazioni in senso maligno (Tradati *et al.* 1997).

In una pubblicazione della WHO nel 1978, la leucoplachia orale è stata definita come "Una macchia o placca bianca che non può essere collegata, clinicamente o patologicamente, a nessuna malattia". In seguito, in un seminario internazionale sulla leucoplachia nel 1983, alla definizione fu aggiunta una precisazione, ossia: "La leucoplachia del cavo orale è una macchia o placca bianca che non può essere collegata,

cl clinicamente o patologicamente a nessun altro fattore eziologico se non il tabacco “.

Nel 1994, un gruppo internazionale di lavoro sulla leucoplachia ha riformulato la definizione come: “Una lesione della mucosa del cavo orale, prevalentemente bianca, che non può essere clinicamente riconducibile a nessun'altra malattia; alcune leucoplachie orali si trasformeranno in cancro” (Schepman *et al.* 1996).

La frequenza, delle lesioni leucoplasiche, è variabile - dallo 0.2 al 4.0% - in ragione delle differenti abitudini nelle varie aree geografiche ed, inoltre, dopo i 35 anni la prevalenza è intorno al 4.0% (Ben Slama 2001). L'insorgenza di una lesione leucoplasica avviene, solitamente, dopo i 30 anni, con un picco intorno ai 50 anni; non vi è alcuna differenza tra uomini e donne nel mondo occidentale (Van der Waal *et al.* 1997, Ben Slama 2001).

Le localizzazioni più frequenti sono: la mucosa delle commessure labiali (leucoplachie correlate all'uso del tabacco), la gengiva aderente e la mucosa vestibolare, la lingua e il pavimento orale (Ben Slama 2001); le lesioni sulla lingua, nel pavimento orale e nel bordo vermiglio del labbro mostrano un rischio d'evoluzione maligna decisamente maggiore: in più del 90% dei casi mostrano, infatti, presenza di displasia (Suarez *et al.* 1998).

Circa il 6% delle leucoplachie, dopo circa 10 anni dalla diagnosi, si trasformano in carcinoma, mentre le lesioni che presentano già displasia si trasformano nel 16-36% dei casi (Reichart 2001); queste percentuali

sono strettamente legate ai fattori di rischio (es. tabacco), ed al mantenimento degli stessi dopo la diagnosi

Un epitelio per essere definito displastico deve presentare determinate caratteristiche istopatologiche, esse sono: perdita di polarità delle cellule basali, presenza di più di uno strato di cellule basali, aumento del rapporto nucleo-citoplasma, stratificazione epiteliale irregolare, aumento delle figure mitotiche, presenza di figure mitotiche nella metà superiore dello strato epiteliale, pleomorfismo cellulare, ipercromatismo cellulare, nuclei dilatati, riduzione della coesione cellulare ed, inoltre, cheratinizzazione di singole cellule o gruppi di cellule nello strato spinoso (Van der Waal *et al.* 1997).

Dal punto di vista eziologico, le leucoplachie sono distinte in: leucoplachie correlate all'uso di tabacco e leucoplachie idiopatiche.

Circa il 70-90% delle leucoplachie sono correlate all'uso di tabacco; esse, però, scompaiono completamente, nel 75% circa dei casi, o mostrano una regressione entro 12 mesi se il paziente smette di fumare. Le leucoplachie non correlate all'uso del tabacco, però, mostrano un rischio di trasformazione maligna molto più elevato (Suarez *et al.* 1998).

La leucoplachia deve essere posta in diagnosi differenziale con altri quadri clinici simili: innanzi tutto l'**ipercheratosi frizionale**, lesione assolutamente benigna associata ad un traumatismo cronico, la **candidosi pseudomembranosa** (il segno clinico dirimente, in questo caso, è la facile rimozione della lesione dopo raschiamento), la **candidosi iperplastica**, il **lichen planus** (nella sua forma dendritica o a placca), per

il quale il rilevamento, all'indagine istologica, dell'infiltrato linfocitario a banda consente un'agevole diagnosi (non più esclusivamente clinica) nella maggior parte dei casi; infine, bisogna citare anche **altre condizioni** sia locali, quali l'ipercheratosi del palato -associata al fumo di tabacco- e l'hairy leukoplakia -espressione d'infezione da EBV nei soggetti immunodepressi- sia sistemiche, quali il Lupus Eritematoso Sistemico, i deficit vitaminici (vit. A, C ed E) (Graham *et al.* 1981) e le disfunzioni ormonali (Scully 1995). A tali quadri clinici, inoltre, è necessaria aggiungere una lesione a progressiva espansione esofitica/verrucosa denominata **leucoplachia proliferativa verrucosa (LPV)**, o **viroplachia** (Praetorius *et al.* 2000) determinata esclusivamente dall'infezione da HPV. Clinicamente la leucoplachia può presentarsi (Axéll *et al.* 1984):

- **Omogenea:** Piana, Corrugata, Grigia (simile alla pomice), Chiazzata (lesione bianca con chiazze rosse);
- **Non-omogenea:** Verrucosa, Proliferativa-Verrucosa, Nodulare, Eritroleucoplachia.

Tra queste ultime, l'eritroleucoplachia è una lesione leucoplasica con aree di colore rosso; se la lesione dovesse essere completamente rossa prenderebbe il nome di "**eritroplachia**", lesione orale con il maggiore potenziale maligno, presentando sempre delle aree di displasia, ed eventualmente già caratteristiche istologiche di carcinoma *in situ* (Scully *et al.* 1996).

L'eritroplachia è stata definita come un'alterazione della mucosa di colore rosso, lucida e vellutata, che non può essere clinicamente e

patologicamente ascrivibile a nessun'altra condizione; essa può presentarsi uniformemente rossa o con aree bianche di minori dimensioni (Axéll *et al.* 1984).

Per leucoplachia **omogenea** si intende una placca piana, che può presentare rugosità o aspetto simile alla pomice (grigia) oppure con limitate aree rosse (Axéll *et al.* 1996).

Con il termine di leucoplachia **non-omogenea** si fa riferimento ad una lesione, prevalentemente bianca o bianca e rossa, a superficie irregolare, con proiezioni esofitiche o formazioni nodulari (Axéll *et al.* 1996).

La leucoplachia omogenea è solitamente asintomatica, mentre la leucoplachia non-omogenea può associarsi ad un lieve fastidio o ad un dolore localizzato (Van der Waal *et al.* 1997).

Nel maggio del 1994 si è tenuto ad Uppsala, in Svezia, un simposio internazionale in cui sono state definite le linee guida che devono condurre il medico a fare diagnosi di leucoplachia, chiarendo la differenza tra *lesione potenzialmente maligna* e *condizione potenzialmente maligna*.

Per *lesione potenzialmente maligna* si intende: un tessuto morfologicamente alterato dove l'insorgenza di una neoplasia è più probabile che nel tessuto sano (es. leucoplachia).

Per *condizione potenzialmente maligna*, si intende: una condizione generalizzata con significativo aumento del rischio d'evoluzione neoplastica (fibrosi sottomucosa).

In tale workshop si è, inoltre, affrontato il tema della diagnosi della leucoplachia concludendo che è possibile, secondo le condizioni cliniche,

formulare una diagnosi provvisoria ed una definitiva, ed è stata quindi proposta una nuova classificazione che prende in considerazione: dimensioni (L), aspetto clinico (C) e la presenza di displasia (P) (Axèll *et al.* 1996).

La diagnosi provvisoria viene posta, all'esame clinico, quando la lesione bianca non può essere correlata a nessun'altra patologia che può manifestarsi con aspetto simile, tenendo in considerazione i parametri L e C.

La diagnosi definitiva dovrà distinguere le forme sostenute da potenziali fattori eziologici, predisporre l'eliminazione ed, in caso di lesione persistente, eseguire un esame istopatologico, per il quale si aggiungerà il parametro P ai precedenti.

Il primo simbolo L, dimensioni, può assumere diversi valori:

- 1=<2 cm
- 2= da 2 a 4 cm
- 3=>4 cm

Il simbolo C, aspetto clinico, può essere:

- 1= omogenea
- 2= non-omogenea
- x= non specificato

Il simbolo P, displasia, può essere:

- 1= nessuna displasia
- 2= lieve grado di displasia
- 3= moderato grado di displasia

- 4= severa displasia
- x= non specificata

Sulla base di questa classificazione è stata formulata una stadiazione:

- Stadio 1: Tutti L, C1, P1 e P2
- Stadio 2: Tutti L, C2, P1 e P2
- Stadio 3: Tutti L, tutti C, P3 e P4

Alcuni Autori, inoltre, cercando un modo per uniformare il più possibile i vari sistemi di classificazione, che dipendono dal giudizio clinico del medico, ritengono che una classificazione deve tenere conto, oltre che di dimensioni (L), aspetto clinico (C) e presenza di displasia (P), anche del sito della lesione (S); la classificazione proposta è la seguente (Van der Waal *et al.* 1997):

- Il primo simbolo L, può assumere diversi valori: L₀= nessuna evidente lesione, L₁=<2 cm, L₂= da 2 a 4 cm, L₃=>4 cm, L_x= non specificato.
- Il simbolo S, sito della lesione: S₁= in tutto il cavo orale, eccetto il pavimento e la lingua, S₂= nel pavimento orale e/o sulla lingua, S_x= non specificato.
- Il simbolo C, può essere: C₁= omogenea, C₂= non-omogenea, C_x= non specificato.
- Il simbolo P può essere: P₁= nessuna displasia, P₂= lieve grado di displasia, P₃= moderato grado di displasia, P₄= severa displasia, P_x= non specificata.

La stadiazione suggerita, quindi, è:

Stadio 1 Tutti L, S₁, C₁, P₁ e P₂;

Stadio 2 Tutti L, S₁, C₂, P₁ e P₂ oppure Tutti L, S₂, C₁, P₁ e P₂;

Stadio 3 Tutti L, S₂, C₂, P₁ e P₂;

Stadio 4 Tutti L, Tutti S, Tutti C, P₃ e P₄.

Certamente, però, solo l'indagine istopatologica consente di orientare definitivamente il clinico verso un piano di trattamento adeguato, non sempre, infatti, una lesione macroscopica è manifestazione di un medesimo quadro microscopico.

L'indagine istopatologica deve essere compiuta su un campione biotico prelevato, possibilmente, dalla zona che ha maggiore possibilità di trasformazione in senso maligno ai margini della lesione e comprendente, quindi, parte di tessuto sano. Per localizzare la zona del prelievo il metodo più diffuso è quello che utilizza i coloranti vitali, quali il blu di Toluidina o la soluzione iodata di Lugol (Epstein *et al.* 1992).

In particolare, la sensibilità del test con blu di Toluidina più volte è stata dimostrata essere elevata -77%-, altrettanto non si può dire della specificità -65%- (Onofre *et al.* 2001); comunque, rappresenta buona norma che questo ausilio clinico sia presente nello studio di ogni odontoiatra.

In particolare, il test con blu di Toluidina, colorante vitale sensibile al contenuto degli acidi nucleici cellulari (DNA e RNA) in soluzione idroalcolica concentrata all'1% e aggiustata a pH 4.5, è utilizzato, secondo la tecnica di Mashberg, con le seguenti modalità: dopo aver preparato il cavo orale del paziente con uno sciacquo (20 cc.) di acido acetico all' 1% per un minuto, si asciuga con una garza l'area interessata e si eseguono

piccole tocchature sulla lesione con un batuffolo di cotone imbevuto di blu di Toluidina, in seguito, dopo un secondo sciacquo sempre con acido acetico all'1% per un minuto, si rileva l'entità della colorazione. Le zone più scure dovrebbero indicare una maggiore proliferazione cellulare e quindi le aree in cui è opportuno effettuare la biopsia incisionale diagnostica (Politi *et al.* 1992).

La biopsia può essere **incisionale** (lesione >6 mm), nel caso si asporti parte della lesione e può essere semplice, quando si limita ad un frammento, ed a mappa, quando vengono prelevati più frammenti in punti diversi della lesione, ed **escissionale** (lesione <6 mm), nel caso si asporti interamente la lesione (Gandolfo *et al.* 1993).

Nell'eventualità in cui si renda necessario l'uso di un anestetico locale è importante effettuare l'inoculo lontano dalla lesione, onde evitare la possibile disseminazione neoplastica in profondità; per lo stesso motivo va evitata la sutura dei margini ed è preferibile l'applicazione di un cerotto con α -cianoacrilato, avendo dimostrato, quest'ultimo, di essere una valida alternativa ai metodi tradizionali, nei tessuti non sottoposti a trazioni muscolari (Bocca *et al.* 1999).

L'unica controindicazione alla biopsia in una lesione leucoplasica è, praticamente, limitata alle eventuali gravi condizioni generali del paziente (Gandolfo *et al.* 1993). In ogni modo l'eventuale esito negativo (nel caso di biopsia incisionale), dell'esame istologico, non può con assoluta certezza escludere la presenza di un carcinoma *in situ* o di foci displastici nel corpo della lesione (Tradati *et al.* 1997).

Il trattamento della leucoplachia orale, con o senza displasia, è tradizionalmente rappresentato dall'escissione chirurgica (Van der Waal *et al.* 1997). Comunque sono stati condotti anche studi con vari protocolli terapeutici che prevedevano l'uso di: retinoidi (vitamina A, acido retinico, isotretionina), beta-carotene, vitamina E, bleomicina ed α -tocoferolo (Tradati *et al.* 1997, Sankaranarayanan *et al.* 1997). I risultati, riportati da questi ultimi Autori, indicano che i trattamenti portano, in alcuni casi, ad un miglioramento del quadro clinico che può, però, accompagnarsi ad un certo numero di effetti collaterali ed avversi, direttamente proporzionali alle dosi di somministrazione; a riguardo, è stata recentemente pubblicata una revisione sistematica della Letteratura internazionale condotta con metodologia da EBM (Evidence Based Medicine), secondo i parametri della fondazione Cochrane, che conclude sottolineando che ad oggi **non vi è evidenza di efficacia di alcun trattamento delle lesioni leucoplasiche, in termini di protezione dal rischio di cancerizzazione.**

Quindi, allo stato attuale delle conoscenze, al fine di ottenere una riduzione della mortalità e morbilità del cancro orale, piuttosto che alla ottimizzazione di tecniche di trattamento delle lesioni potenzialmente neoplastiche (come la leucoplachia) sembrerebbe più opportuno mirare ad una maggiore prevenzione (Lodi *et al.* 2001). La trasformazione neoplastica delle leucoplachie pare non sia condizionata dalla escissione della stessa o meno, ma dal contenuto genetico delle cellule epiteliali (tetraploidia o anaploidia) (Sudbo 2001; Sudbo, Bryne *et al.* 2001; Sudbo,

Kildal et al. 2001; Sudbo, Warloe et al. 2001; Scully, Sudbo et al. 2003; Sudbo, Lippman et al. 2004)

Tra tutte le leucoplachie, la LPV è quella che ha attirato maggiormente l'attenzione, per la sua elevata probabilità -fino al 90% circa- d'evoluzione in senso maligno (Silverman *et al.* 1997). Per tale quadro clinico sono stati descritti diversi quadri istologici che vanno dalla semplice ipercheratosi (lesioni iniziali), alla iperplasia epiteliale atipica (iperplasia verrucosa), fino al carcinoma verrucoso ed al CSC con tutti gli stadi intermedi; successivamente Batsakis *et al.* (1999) hanno ridotto il numero degli stadi intermedi a quattro: 1) leucoplachia piana senza displasia (ma con infezione da HPV), 2) iperplasia verrucosa (HV), 3) carcinoma verrucoso, 4) CSC; dagli stessi, è stato omissa il *carcinoma squamo-cellulare papillare* considerato una entità distinta con proprie caratteristiche biologiche ed istologiche .

Si può ipotizzare che, probabilmente, la lesione descritta da Praetorius, denominata "viropachia", non sia altro che una "futura LPV" nelle sue fasi iniziali.

Nell'insorgenza di questa lesione è stata considerata possibile l'influenza degli estrogeni, essendovi un rapporto donne/uomini di 4 a 1 (Silverman *et al.* 1997), questa ipotesi è supportata anche dai risultati di una ricerca condotta su animali di laboratorio (Murray *et al.* 2000), laddove, a tal proposito, si riportano anche dati non concordanti (Zakrzewska *et al.* 1996).

L'associazione tra LPV ed Human Papillomavirus (HPV), in particolare il tipo 16, è, ormai, ritenuta certa, visti i risultati presentati da diversi Autori (Palefsky *et al.* 1995, Silverman *et al.* 1997, Fettiq *et al.* 2000).

Attualmente il trattamento d'elezione è la chirurgia radicale (effettuata il più precocemente possibile), tradizionale o con laser, con coinvolgimento dei tessuti sani (certezza istologica) per evitare le recidive; anche se alcuni AA hanno testato con efficacia la terapia con immunomodulatori (metisoprinolo), anche dopo terapia chirurgica (Femiano *et al.* 2001).