

La Leucoplachia orale

Indice:

1. Definizione
2. Classificazione
3. Eziopatogenesi
4. Istopatologia
5. Clinica
6. Età, sesso e sede
7. Terapia
8. Sviluppo tumorale
9. Marcher tumorali
10. Diagnosi precoce

- La Leucoplachia: definizione

La leucoplachia orale è una lesione bianca, cronica, ineliminabile con lo sfregamento, dovuta ad un abnorme cheratinizzazione della mucosa.

La Leucoplachia (leukos: bianco; Plakia: macchia) è un termine clinico che si basa sul criterio di esclusione di altre neoformazioni.¹

Nel 2007 una consensus conference tenuta da un gruppo di esperti in collaborazione con l'OMS per quanto concerne il cancro orale e il pre-cancro hanno presentato la terminologia, definizione e classificazione dei disturbi potenzialmente maligni.²

Vengono considerati disturbi potenzialmente maligni:

la leucoplachia



la leucoeritroplachia



l'eritroplachia



la discheratosi del palato del fumatore



Lichen Planus Orale



Inoltre la fibrosi sottomucosa orale, il lupus eritematoso discoide, malattie ereditarie quali la discheratosi congenita e l'epidermolisi bollosa.³

In questa trattazione verrà presa in considerazione la Leucoplachia orale che ha subito nel corso del tempo varie modifiche della sua definizione per la complessità intrinseca che presenta questa neoformazione orale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (1978) ha definito la leucoplachia orale come "Una macchia o placca bianca che non può essere collegata, clinicamente o patologicamente, a nessuna malattia".⁴

Dal punto di vista storico, questa era una dichiarazione importante in quanto rimuove la definizione di leucoplachia dall'istopatologia e la pone nella clinica, conseguentemente la leucoplachia è un termine clinico, descrittivo morfologico senza una connotazione istologica, infatti molti patologi e clinici hanno usato, in

passato, il termine di leucoplachia come sinonimo di alterazione microscopica principalmente come displasia epiteliale o carcinoma. 5

L'importanza di queste lesioni è costituito dal rischio di sviluppare un carcinoma a cellule squamose compreso tra il 0,9% e 17,5%. 6

La percentuale di leucoplachia con alterazioni microscopiche displasiche è compresa tra il 3,7% (Mehta et al, 1971) al 28,7% (Banoczy e Csiba, 1976).

La leucoplachia orale è stata trovata nel carcinoma a cellule squamose tra il 16% e il 62% al momento della diagnosi, infatti la leucoplachia orale è strettamente correlata al carcinoma della testa e del collo. 7,8,9

Queste differenze nelle percentuali di trasformazione maligna può essere spiegato con i diversi criteri utilizzati per definire la leucoplachia, e dalla diversità geografica associata a diverse abitudini sociali e a variazioni genetiche. 10

In una revisione di Bouquot e Whitaker (1994) riferirono che Sir James Paget, nel 1851(1870 ?), era a conoscenza del potenziale di trasformazione della leucoplachia in cancro (precancerosi) , riferendosi a questa entità come leucocheratosi orale del fumatore.

Il termine di Leucocheratosi, fu poi corretto nel 1877 in Leucoplachia dal dermatologo ungherese Schwimmer. 11

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).

Nel corso dei decenni successivi, la leucoplachia orale è stata riconosciuta come una lesione precancerosa che spesso funge da precursore per lo sviluppo del cancro orale, la sua importanza giace nella morbilità generale e l'alta mortalità associata con il cancro invasivo. Il fatto che alcuni carcinomi squamosi appaiono accanto a lesioni leucoplasiche

e che leucoplachia orale ha subito nel corso del tempo una trasformazione neoplastica, è un motivo sufficiente per considerare la leucoplachia orale come precancerosa.

Nel 1973 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”. 12

1984 Axell e coll. nella prima conferenza sulla leucoplachia a Malmo, la definiscono una macchia o placca bianca che non può essere caratterizzata clinicamente o patologicamente come qualsiasi altra malattia e non è associato ad alcun agente fisico o chimico eziologico tranne l'uso di tabacco.13

Nel 1989 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).

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; 14 alcune leucoplachie orali si trasformeranno in cancro” (Schepman KP *et al.* 1996).

Nel simposio internazionale 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 *etal.* 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

Table 2. Classification and staging system for oral leukoplakias (OL-system)².

L (size of the leukoplakia)	
L ₁	Size of single or multiple leukoplakias together <2 cm
L ₂	Size of single or multiple leukoplakias together 2-4 cm
L ₃	Size of single or multiple leukoplakias together >4 cm
L _x	Size not specified
P (pathology)	
P ₀	No epithelial dysplasia (includes "perhaps mild epithelial dysplasia")
P ₁	Mild or moderate epithelial dysplasia
P ₂	Severe epithelial dysplasia (includes "perhaps carcinoma in situ")
P _x	Absence or presence of epithelial dysplasia not specified in the pathology report
OL-staging system	
Stage 1	L ₁ P ₀
Stage 2	L ₂ P ₀
Stage 3	L ₃ P ₀ or L ₁ L ₂ P ₁
Stage 4	L ₃ P ₁ or L ₃ P ₂
General rules of the OL-staging system	
1. If there is doubt concerning the correct L category to which a particular case should be allotted, than the lower (i.e. less advanced) category should be chosen. This will also be reflected in the stage grouping.	
2. In case of multiple biopsies of single leukoplakia or biopsies taken from multiple leukoplakias the highest pathological score of the various biopsies should be used.	
3. Distinct carcinoma in situ has been excluded from this classification.	
4. For reporting purposes the oral subsite according to the ICD-DA should be mentioned (World Health Organisation, International Classification of Diseases, Tenth Revision, Application to Dentistry and Stomatology, ICD-DA, Geneva, 1992).	

Table 3. Certainty (C)-factor of a diagnosis of oral leukoplakia².

C ₁	Evidence from a single visit, applying inspection and palpation as the only diagnosis means (Provisional clinical diagnosis), including a clinical picture of the lesion.
C ₂	Evidence obtained by a negative result of elimination of suspected etiologic factors, e.g. mechanical irritation, during a follow-up period of 6 weeks (Definitive clinical diagnosis)
C ₃	As C ₂ , but complemented by pretreatment incisional biopsy in which, histopathologically, no definable lesion is observed (Histopathologically supported diagnosis)
C ₄	Evidence following surgery and pathologically examination of the resected specimen

Nel 1997 Pindborg definisce la leucoplachia come “, Una lesione della mucosa del cavo orale, prevalentemente bianca, che non può essere clinicamente riconducibile a nessun'altra lesione” sostituendo la parola malattia delle definizioni precedenti la parola lesione. 15

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, Lx= 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, Sx= non specificato.

• Il simbolo C, può essere:

C1= omogenea,

C2= non-omogenea,

Cx= non specificato.

• Il simbolo P può essere: P1= nessuna displasia, P2= lieve grado di displasia, P3= moderato grado di displasia, P4= severa displasia, Px= 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 bioptico prelevato, possibilmente, dalla zona che ha maggiore possibilità di trasformazione in senso maligno ai margini della lesione e comprendente, quindi, parte di tessuto sano. (considerazioni SIPMO)

1997 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).

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

Il concetto di leucoplachia rappresentando uno stato precanceroso fu strettamente collegato alla identificazione di cambiamenti displasici, se non a un cancro precoce (iniziale) quando furono studiati un grande numero di casi di leucoplachia. In questi studi (Pindborg *et al.*, 1963; Waldron e Shafer, 1975; Bouquot e Gorlin, 1986) furono studiati da tutti i siti di leucoplachia un range di displasia, e carcinoma in situ compreso tra 17% a 25%.

Quando furono valutate particolari forme di leucoplachia la percentuale di trasformazione erano del 36% (Silverman *et al.*, 1984), mentre quando le leucoplachie furono considerate in generale la percentuale di trasformazione in un grande numero di studi era compreso tra il 3% al 17,5%.

Quando si uniscono questi dati statistici in relazione al cancro invasivo anche rispetto ai dati riportati da Bouquot and Gorlin (1986), i quali affermano che solo il 25% delle leucoplachie è sottoposta a biopsia, i clinici devono quindi valutare sempre le caratteristiche cliniche, biologiche e quelle evolutive delle leucoplachie rispetto alla salute e al benessere del paziente.

Il gruppo di lavoro della organizzazione mondiale della sanità propose nel 1978 che le presentazioni cliniche della cavità orale riconosciute come precancerose potevano essere classificati in due grandi gruppi, come lesioni e condizioni, con la seguente definizione:

- Una lesione precancerosa è una alterazione morfologica del tessuto nella quale è più probabile che si verifichi un cancro rispetto alla sua controparte normale.
- Una condizione precancerosa è uno stato generalizzato associato ad un significativo aumento del rischio di sviluppare un cancro.

Quando sono stati conati questi termini si riteneva che la lesione precancerosa fosse sito specifica cioè originasse dove si trovava la lesione mentre la condizione precancerosa predisponesse ad una trasformazione che poteva colpire qualsiasi sito della bocca e della faringe.

E' ormai noto che anche la mucosa clinicamente normale in un paziente con una lesione precancerosa può avere una displasia sul sito anatomico contro laterale, o avere aberrazioni molecolari in altri siti della mucosa suggestivi di una predisposizione alla trasformazione maligna, 16. e che il cancro potrebbe insorgere successivamente nel tessuto apparentemente normale. 17

Quindi oggi non si ritiene distinguere tra condizioni e lesioni precancerose, ma riferirsi a tutte quelle presentazioni cliniche che comportano un rischio di cancro

definendole “disordini potenzialmente maligni” per riflettere la loro diffusione e distribuzione anatomica. 18

Nel Workshop tenutesi nel 2005 dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono stati valutati la terminologia, la definizione, e la classificazione delle lesioni orali, con una predisposizione alla trasformazione maligna.19

La leucoplachia è stata definita come “Una macchia bianca con un rischio dubbio avendo escluso patologie conosciute o disordini che non portano ad un incremento di rischio per cancro”.

Il termine "potenzialmente maligne" è stato preferito rispetto al termine "pre maligne" o "precancerose"; 20

Inoltre, è stato raccomandato di abbandonare la tradizionale distinzione tra lesioni potenzialmente maligne e condizioni potenzialmente maligne e di utilizzare invece il termine "disordini potenzialmente maligni", in quanto non tutte le lesioni e condizioni descritte sotto questo termine possono trasformarsi in cancro ma piuttosto che c'è una famiglia di alterazioni morfologiche che possono avere un maggiore potenziale di trasformazione maligna. I disordini potenzialmente maligni sono anche degli indicatori di possibili trasformazioni maligne in aree della mucosa clinicamente normali e non solo nei siti che manifestano alterazioni morfologiche nello stesso paziente

Table 1. Definable white diseases and disorders that may occur in the mouth.

Lesion	Main diagnostic criteria
Aspirin burn	History of local application of aspirin tablets
Candidiasis, pseudomembranous	Clinical aspect (pseudomembranes, often symmetrical pattern)
Frictional lesion	Disappearance of the lesion within four weeks after elimination of the suspected mechanical irritation (e.g. habit of vigorous toothbrushing); therefore, it is a retrospective diagnosis only
Hairy leukoplakia	Clinical aspect (bilateral localization on the borders of the tongue); histopathology (incl. EBV)
Lesion caused by a dental restoration (often amalgam)	Disappearance of the anatomically closely related (amalgam) restoration within four weeks after its replacement; therefore, it is a retrospective diagnosis only
Leukoedema	Clinical aspect (incl. symmetrical pattern)
Lichen planus	Clinical aspect (incl. symmetrical pattern); histopathology is not diagnostic by its own
Linea alba	Clinical aspect (incl. location on the line of occlusion in the cheek mucosa)
Lupus erythematosus	Clinical aspect (incl. symmetrical pattern); almost always cutaneous involvement as well
Morsicatio (habitual chewing or biting of the cheek, tongue, lips)	History of habitual chewing or biting; clinical aspects
Papilloma and allied lesions, e.g. multifocal epithelial hyperplasia	Clinical aspect; histopathology
Syphilis, secondary ('mucous patches')	Clinical aspect; demonstration of T. pallidum; serology
Smokers' lesion	Disappearance of the lesion within four weeks after cessation of the tobacco habits; therefore, it is a retrospective diagnosis only
Smokers' palate ('stomatitis nicotinic')	Clinical aspect; history of smoking
Verrucous carcinoma	Histopathology
White sponge nevus	Family history; clinical aspect (often symmetrical pattern)

Note: There is no consensus in the literature whether or not to recognize a hyperplastic subtype of oral candidiasis: some prefer to refer to these lesions as Candida-associated leukoplakia.

Warnakulasuriya e coll definisce il termine di Leucoplachia: “come una macchia placca bianca con un rischio di trasformazione maligna avendo escluso altre malattie o disturbi conosciuti che non comportano un aumento del rischio per cancro. Inoltre

la leucoplachia è un termine clinico e non istologico, in quanto può mostrare atrofia, iperplasia (acantosi) e non mettere in evidenza displasia, ha un modello di comportamento variabile ma con una tendenza alla trasformazione maligna. Si deve mettere in evidenza che la displasia non ha un aspetto specifico morfologicamente, di conseguenza il termine leucoplachia non può essere usato come la descrizione istopatologica della lesione.

Bibliografia

- 1 Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia W B Saunders. 2002.p. 218-21.
- 2 Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. In press 2007 (The first paper of this series).
- 3 Se'amus S. Napier¹, Paul M. Speight. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med (2008) 37: 1–10
- 4 Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978; 46(4):518–39.)
- 5 J.J. Sciubba. Oral Leukoplakia. Crit Rev Oral Biol Ued 6(2):147-160. 1995
- 6 Jesper Reibel. PROGNOSIS OF ORAL PRE-MALIGNANT LESIONS: SIGNIFICANCE OF CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL, AND MOLECULAR BIOLOGICAL CHARACTERISTICS. Crit Rev Oral Biol Med. 14(1):47-62 (2003)
- 7 Bouquot JE, Weiland LH, Kurland LT. Leucoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Minn, 1935-1984. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;65:199-207.
8. Gundlach KKH. Wieviele plattenepithelkarzinome der mundhöhle sind aus leukoplakien entstanden? Dtch Z Mundkierfer-gesichts-Chir. 1992;16:109-11.
9. Schepman K, van der Meij EH, Smeele I, van derl Waal I. Concomitant leucoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Dis.1999;5:206-9.
10. A. Martorell-Calatayud Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:669-84
- 11.Schwimmer E. Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle (Leukoplakia buccalis). *Arch Dermat Syph* 1877;9:570-611.

12. World Health Organization (1973). Report from a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. Can/731, Geneva. Cited by Pindborg JJ (1980) in *Cancer and Precancer*, John Wright and Son Ltd., Bristol.
13. (Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984; 12: 145–54).
14. (Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I and an International Collaborative Group on Oral White Lesions. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21, 1994. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 49–54.)
15. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*. Second Edition ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag;1997.
16. Thompson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 262–6.
17. Bremmer JF, Braakhuis BJM, Ruijter-Schippers HJ, et al. A non invasive genetic screening test to detect oral preneoplastic lesions. *Lab Invest* 2005; 85: 1481–8.
18. S. Warnakulasuriya, Newell. W. Johnson, I. van der Waal. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* (2007) 36: 575–80.
19. Isaïc van der Waal. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology* 45 (2009) 317–323.
20. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575–80.