

Noora af Hällström ja Emma Hirvikangas

LEUKOPLAKIOIDEN JA MUIDEN SUUSYÖPÄVAARAA LISÄÄVIEN MUUTOSTEN
HOITO

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Noora af Hällström ja Emma Hirvikangas

LEUKOPLAKIOIDEN JA MUIDEN SUUSYÖPÄVAARAA LISÄÄVIEN MUUTOSTEN
HOITO

Hammaslääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2020

Ohjaaja: professori Hanna Thorén

Asiantuntijatarkastaja: dosentti Jaana Rautava

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin
OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO
Hammaslääketieteen laitos

AF HÄLLSTRÖM NOORA JA HIRVIKANGAS EMMA: Leukoplakioiden ja muiden suusyöpävaaraa lisäävien muutosten hoito

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Suu ja leukakirurgia

Huhtikuu 2020

Tutkimuksen aiheena oli suun limakalvoilla esiintyvien premalignien muutosten hoito ja muutosten pahanlaatuistumisen ehkäisy. Tutkimuksessa käsiteltiin seuraavia hoitomuotoja: lääkehoito, fotodynaaminen hoito, CO2-laser, kirurginen hoito sekä seuranta. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää mitä hoitomuotoja suun limakalvoilla esiintyviin kohonneen syöpäriskin omaaviin muutoksiin on olemassa. Lisäksi tavoitteena oli selvittää mikä hoitomuoto parhaiten estää muutoksen uusiutumisen ja/tai mahdollisen pahanlaatuistumisen.

Opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus, jonka aineisto etsittiin PubMed/Medline tietokannasta. Rajasimme ensivaiheen haun korkeintaan 10 vuotta vanhoihin RCT- tutkimuksiin ja meta-analyysihin. Tämän jälkeen etsimme aiheeseen liittyviä artikkeleita tietokannasta löytämiemme meta-analyysien ja systemaattisten katsauksien lähdeluetteloista. Hakusanoina käytimme samanaikaisesti seuraavia termejä oral, leukoplakia ja treatment. Tämän lisäksi täydensimme hakua etsimällä artikkeleita muun muassa hakusanoilla: surgery, chemoprevention, oral cancer, vitamin-A, betacarotene, green tea, laser ja photodynamic. Tutkimuksessa käytettiin lähteenä myös suomalaista suusyöpän käypä hoitoa sekä alan oppikirjoja.

Tähän mennessä tutkituilla lääkeaineilla ei voida luotettavasti hoitaa suun premaligneja limakalvomuutoksia eikä ehkäistä muutosten uusiutumista tai pahanlaatuistumista. Muutoksen kirurgisella poistolla voidaan vähentää syövän kehittymisen riskiä, mutta ei poistaa sitä kokonaan. CO2-laserilla muutoksen kirurginen poisto voidaan suorittaa perinteisiä instrumenttejä nopeammin. Lisäksi CO2-laserilla verenvuodon hallinta on helpompaa. Seurannalla pystytään huomaamaan limakalvomuutosten eteneminen ja puuttumaan asiaan mikäli pahanlaatuistumista tapahtuu. Myös kirurgisesti poistettujen muutosten alueita tulee seurata säännöllisesti.

Avainsanat: suun premaligni limakalvomuutos, suusyöpä, hoito, ehkäisy

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	2
2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	3
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	3
4. LÄÄKEHOITO	4
4.1 A-vitamiinijohdannaiset	4-5
4.2 Betakaroteeni	5-7
4.3 Syklo-oksigenaasi II (COX II) – estäjät	7-8
4.4 Bowman Birk inhibiittori konsentraatti (BBIC)	8-9
4.5 Vihreä tee-uute	9-10
4.6 Meta-analyysi	11
5. FOTODYNAAMINEN HOITO	12-16
6. CO ₂ -LASERHOITO	16-19
7. KIRURGINEN HOITO	19-20
8. SEURANTA	20-21
9. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET	22-23
Lähteet	

1. JOHDANTO

Suusyöpävaaraa lisääviksi suun limakalvomuutoksiksi luokitellaan muun muassa leukoplakia, proliferatiivinen verrukoottinen leukoplakia, erytroplakia, punajäkälä sekä punajäkälän kaltaiset muutokset (Suusyöpä. Duodecimin käypä hoito - suositus 2019). Muutokset vaihtelevat hyvänlaatuisista reaktiivisista leesioista eri asteisiin dysplastisiin muutoksiin.

Tupakka ja alkoholi ovat suun premalignien limakalvomuutosten tärkeimpiä etiologisia tekijöitä. Vaikuttamalla etiologisiin tekijöihin pyritään vähentämään muutosten esiintyvyyttä ja malignisoitumista. Muutoksia saattaa esiintyä myös idiopaattisesti.

Leukoplakiat voidaan jakaa homogeenisiin ja ei-homogeenisiin muutoksiin. Homogeeniset muutokset ovat pinnaltaan tasaisia ja sarveistuneita alueita. Ei-homogeenisiin muutoksiin kuuluvat nodulaarinen ja verrukoottinen leukoplakia sekä erytroleukoplakia (Salo 2001). Ei-homogeenisilla muutoksilla on todettu olevan homogeenisia muutoksia korkeampi riski muuttua pahanlaatuisiksi (Maymone ym. 2018). Vaikeilla dysplasioilla on lähes viisinkertainen riski malignisoitua lievään dysplasiaan verrattuna ja kaksinkertainen riski keski-vaikeaan dysplasiaan verrattuna. Huonoennusteisimmat sijainnit ovat posken limakalvo, suun pohja ja suulaki. (Dong ym. 2019) Leukoplakioista keskimäärin 3,5 % (Warnakulasuriya ja Ariyawardana 2016), verrukoottisista leukoplakioista 60 % (Abadie ym. 2015) ja erytroplakioista 90 % (Reichart ja Philipsen 2005) muuttuvat pahanlaatuisiksi.

Tutkijat ovat jo pitkään pyrkineet löytämään tehokasta hoitomuotoa suun premaligneille muutoksille. Muutokset uusiutuvat helposti, jonka vuoksi yhtä oikeaa hoitomuotoa on haasteellista löytää. Tässä työssä käsittelemme paikallisia lääkkeitä, fotodynaamista hoitoa, CO₂-laserhoitoa, kirurgista hoitoa ja seuranta.

2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää mitä hoitomuotoja on olemassa suun limakalvoilla esiintyviin kohonneen syöpäriskin omaaviin muutoksiin. Lisäksi tavoitteena oli selvittää mikä hoitomuoto parhaiten estää muutoksen uusiutumisen ja/tai mahdollisen pahanlaatuistumisen.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Opinnäytetyö tehtiin kirjallisuuskatsauksena, jonka aineisto kerättiin PubMed/Medline tietokannoista. Rajasimme ensivaiheen haun korkeintaan 10 vuotta vanhoihin RCT-tutkimuksiin, systemaattisiin kirjallisuuskatsauksiin sekä meta-analyyseihin. Tämän jälkeen etsimme aiheeseen liittyviä artikkeleita tietokannasta löytämiemme meta-analyysien ja systemaattisten katsauksien lähdeluetteloitien perusteella. Hakusanoina käytimme samanaikaisesti seuraavia termejä: -oral, leukoplakia ja treatment. Tämän lisäksi täydensimme hakua etsimällä artikkeleita muun muassa hakusanoilla: surgery, chemoprevention, oral cancer, vitamin-A, betakarotene, green tea, laser ja photodynamic. Tutkimuksessa käytettiin lähteenä myös suomalaista suusyövän käypä hoito - suositusta sekä alan oppikirjoja.

4. LÄÄKEHOITO

Chau ym. (2017) selvittivät systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan, että paikalliset lääkeaineet voisivat olla tehokas lisä suusyöpää lisäävien limakalvovaurioiden hoidossa. Katsauksessa todettiin lääkeaineiden etuna olevan perinteisiä limakalvovaurioiden hoitomuotoja (leikkaus, sädehoito, systeemiset lääkitykset) vähäisemmät sivuvaikutukset ja anatomisten rakenteiden säästyminen.

Tähän mennessä on tehty tutkimuksia muun muassa seuraavista paikallisista lääkeaineista: A-vitamiini ja retinoidit, betakaroteeni, syklo-oksigenaasi II (COX II) -estäjät, Bowman Birk inhibiittori- konsentraatti sekä vihreä tee -uute.

Leukoplakian pahanlaatuistumiseen ei ole vielä löydetty tehokasta paikallista lääkeainetta. Osalla lääkeaineista, kuten A-vitamiinilla ja betakaroteenilla voidaan pienentää leukoplakioiden kokoa, mutta muutoksen palautuminen ja hoidosta aiheutuvat haittavaikutukset ovat yleisiä. (Lodi ym. 2016.)

4.1 A-vitamiinijohdannaiset

Retinoidit ovat kemialliselta rakenteeltaan A-vitamiinin johdannaisia. Retinoidien toimintamekanismi perustuu niiden kykyyn muokata solujen proliferaatiota ja erilaistumista. (Bollag ja Holdener 1992.)

Piattelli ym. (1999) julkaisivat kaksoissokkoutetun tutkimuksen, jossa kymmentä leukoplakiapotilasta hoidettiin päivittäin 0,1 % isotretinoiinigeelillä (13-cis-retinoiinihapolla) tai lumelääkkeellä. Hoitajakso kesti 4 kuukautta. Kudosnäytteet otettiin alkutilanteesta sekä hoitajakson päätyttyä. Kaikkien isotretinoiinigeeliä saaneiden potilaiden limakalvovaurioiden paranivat kokonaan tai pienenevät hoidon aikana 50 % tai enemmän. Lumelääkettä saaneiden potilaiden limakalvovaurioiden säilyivät saman kokoisina. Limakalvovaurioiden pienenevät myös potilailla, jotka saivat isotretinoiinigeeliä lumelääkityksen jälkeen. Tutkimus osoitti, että 13-cis-retinoiinihapon paikallisella käytöllä voidaan saada tuloksia.

Vuonna 2016 Lodi ym. julkaisivat leukoplakian hoidosta tehdyn katsauksen. Katsaukseen otettiin sokkoutettuja, kontrolloituja tutkimuksia. Neljä tutkimusta (188 potilasta) vertaili A-vitamiinin/retinoidien ja lumelääkkeen vaikutusta leukoplakiaan.

Kolmessa näistä käytettiin systeemistä hoitoa ja yhdessä paikallishoitoa. Ainoastaan yhdessä tutkimuksista otettiin huomioon suusyövän esiintyvyys hoidon jälkeen, mutta siinäkin lääkityksestä ei ollut lumelääkettä suurempaa hyötyä. Tutkimuksista ei voitu tehdä meta-analyysia niiden heterogeenisyyden vuoksi ($I^2=94\%$). Kahdessa tutkimuksessa leukoplakian koko pieneni systeemisen lääkkeen vaikutuksesta. Näistä toisessa huomattiin, että yhdeksällä kuudestatoista potilaasta leukoplakia palautui ennalleen hoidon päätyttyä. Lisäksi systeemilääkitys aiheutti haittavaikutuksia 79 % osallistujista. Paikallislääkityksen ei huomattu olevan lumelääkettä tehokkaampi, eikä se myöskään aiheuttanut haittavaikutuksia potilaille.

Chau ym. (2017) tekivät systemaattisen kirjallisuuskatsauksen paikallisten lääkeaineiden vaikutuksesta korkean malignisoitumisriskin omaaviin limakalvomuutoksiin. Kahdestakymmenestäneljästä tutkimuksesta 6 (115 potilasta, keski-ikä 59,02; väliltä 35-81 vuotta, 64 % miehiä) käsitteli paikallisia retinoideja. Neljä näistä käsitteli paikallista isotretinoiinia. Yksi näistä käsitteli paikallista tretinoiinia ja yksi synteettistä retinoidia nimeltä fenretiniidi. Tutkimusten keskimääräinen hoitoaika oli 7,8 kuukautta. Yhdessä tutkimuksessa hoitajakso oli muita selkeästi pidempi (1,5-3,5 vuotta, riippuen hoidon tehosta). Viiden muun tutkimuksen keskimääräinen hoitajakson pituus oli vain noin 3,4 kuukautta. Täydellinen hoitovaste (muutoksen paraneminen kokonaan) vaihteli tutkimuksissa 10-85 % välillä (keskiarvo 32 %). Tämän perusteella tutkijat pohtivat, että paikalliset retinoidit voisivat olla käyttökelpoinen lisä tai jopa vaihtoehto suusyöpävaaraa lisäävien limakalvomuutosten perinteisille hoitomuodoille. Tutkimuksessa todettiin, että tarvitaan kuitenkin lisää randomisoituja kontrolloituja tutkimuksia pidemmällä seuranta ajalla, jotta paikallisia retinoideja voitaisiin alkaa käyttää.

4.2 Betakaroteeni

Karoteenit ovat kasveissa esiintyviä väriaineita. Näistä tunnetuin on betakaroteeni. Kasveissa karoteenit toimivat antioksidantteina eli käsittelevät fotosynteesissä syntyviä reaktiivisia happiyhdisteitä. Vaikka tutkimuksia on tehty, ei karoteenien merkitystä eläimissä ja ihmisissä tunneta vielä riittävän hyvin. Lisää tietoa ja tutkimuksia kaivataan erityisesti karoteenien antioksidanttivaikutuksista. (Aro 2015.)

Suomessa hyvin tunnetussa SETTI tutkimuksessa tutkittiin, voidaanko betakaroteenilla tai E-vitamiinilla vaikuttaa tupakoivien miesten keuhkosityövän ja sepelvaltimotaudin ilmaantuvuuteen. Tutkimukseen osallistui lähes 30 000 suomalaista miestä. Tuloksena oli, että betakaroteenin syöminen kuitenkin suurensi keuhkosityövän riskiä ja lisäsi sepelvaltimotautien aiheuttamia kuolemia jopa 8 %. (Huttunen ja Kontula 1994).

Papadimitrakopoulou ym. 2009 selvittivät prospektiivisessa, kaksihaarisessa, satunnaistetussa tutkimuksessaan olisiko retinyyliipalmiitti yksin tai yhdistettynä betakaroteeniin yhtä tehokas, mutta vähemmän toksinen vaihtoehto suun limakalvojen syöpävaaraa lisäävien muutosten hoitoon ja suusyövän ehkäisemiseen, kuin pienet annokset isotretinoiinia. Tutkimukseen valittiin 18 vuotta täyttäneitä henkilöitä, joilla oli kliinisesti (leukoplakia tai erytroplakia) ja histologisesti (dysplasia, laaja leukoplakia tai oireinen hyperplasia) todennettu suun limakalvojen syöpävaaraa lisäävä muutos. Tutkimuksessa 162 potilasta jaettiin randomisoidusti kolmeen ryhmään; pelkkää retinyyliipalmiattia saaviin, retinyyliipalmiattia ja betakaroteenia saaviin sekä pieniä annoksia isotretinoiinia saaviin. Alkutilanteessa potilaiden limakalvomutokset valokuvattiin ja halkaisijoiden mitat rekisteröitiin. Lisäksi potilailta otettiin verikokeet. Täydellisenä hoitovasteena pidettiin leesioiden katoamista ja osittaisena vasteena leesion 50 % pienemistä vähintään 1 kuukauden ajaksi. Kliinistä hoitovastetta (täydellinen vaste + osittainen vaste) arvioitiin kolmen kuukauden jälkeen. Retinyyliipalmiatti-betakaroteeni yhdistelmällä saatiin parempi hoitovaste (42,9 %; $p=0,03$) kuin pelkällä retinyyliipalmiattilla (20 %). Retinyyliipalmiatti-betakaroteeni yhdistelmän ja retinyyliipalmiattin yhteenlaskettu hoitovaste oli 32,5 %. Tämä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti ($p=0,29$) yhtä hyvä kuin isotretinoiinilla (48,1 %). Haittavaikutuksia oli enemmän isotretinoiiniryhmässä. Missään ryhmässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää limakalvoleesioiden paranemista ($p=0,11$) kolmen kuukauden hoitajakson jälkeen.

Vuonna 2015 Nagao ym. julkaisivat satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, kontrolloidun tutkimuksen, jossa selvitettiin, voidaanko suun limakalvojen leukoplakioiden pahanlaatuistumista ehkäistä betakaroteenin ja C-vitamiinin yhdistelmällä. Verrokkina käytettiin pelkkää C-vitamiinia. Tutkimukseen osallistui 46 japanilaista (25 miestä, 21 naista, mediaani-ikä 65-vuotta, ikajakauma 38-80 vuotta). Tutkimuskriteerinä oli, että muutoksesta löytyi histologisesti korkeintaan kohtalaista dysplasiaa ja ettei kyseessä ollut vaaleana muutoksena ilmenevä sairaus kuten esimerkiksi lichen planus,

karvainen leukoplakia tai leukoödeema. Tutkimuksesta rajattiin pois vakavat dysplasiat, in situ -karsinoomat ja invasiiviset karsinoomat. Tutkittavat henkilöt eivät olleet koskaan tupakoineet tai tupakoinnin lopettamisesta oli kulunut vähintään 3 kuukautta. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista tutkimusryhmän potilaat saivat 10 mg betakaroteenia yhdistettynä 500 mg C-vitamiinia ja kontrolliryhmä sai pelkästään 50 mg C-vitamiinia. Lääkitystä käytettiin 1 vuoden ajan. Potilailta arvioitiin kuukausittain primaarisen leesio koon sekä mahdolliset leesion paksuuden tai värin muutokset. Kliiniset valokuvat otettiin lähtötilanteesta, 6 kuukauden kuluttua ja vuoden kuluttua. Kudosnäytteet otettiin alkutilanteessa ja vuoden kuluttua. Lisäksi kudospäyte otettiin, mikäli leesiot etenivät kuukausikontroleissa. Hoitovastetta arvioitiin seuraavasti: täydellinen vaste (leesio parantunut kokonaan), osittainen vaste (leesion koko pienentynyt vähintään 50 %), leesion pysyminen ennallaan, sairauden eteneminen (leesion koon 25 % kasvu) ja leesion pahanlaatuistuminen. Vuoden kuluttua kliininen hoitovaste (täydellinen + osittainen vaste) oli tutkimusryhmässä 17,4 % (95 % CI: 1,9-32,9 %) ja kontrolliryhmässä 4,3 % (95 % CI: 0-122,7 %). Ero vasteprosenteissa oli 13,1 % (95 % CI: 8,2-18,0 %), ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä (p=0,346).

4.3 Syklo-oksigenaasi II estäjät

Syklo-oksigenaasientsyymiä (COX) löytyy kahta alatyyppeä: COX-1 ja COX-2. COX-2 synteesi käynnistyy elimistön tulehdustilojen yhteydessä ja saa aikaan voimakkaan prostanooidien tuotannon (Moilanen ja Nieminen, 2018). Syöpäkudoksessa syntyvät prostaglandiinit estävät elimistön omia puolustussoluja kiinnittymästä syöpäsoluihin (Ramsted ym. 1985). Lisäksi liiallinen COX-2 ilmentyminen estää apoptoosia ja edesauttaa siten vaurioiden kertymistä epiteelisoluissa (Tsuji ja DuBois 1995). COX-2 on todettu olevan yliekspressoitu suusyöpää edeltävissä limakalvomuutoksissa sekä pään- ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomissa (Chan ym. 1999). Estämällä prostaglandiini E2 muodostumista syklo-oksigenaasin estäjällä, pystytään tehostamaan elimistön omaa puolustautumista syöpäsoluja vastaan (Uotila 1993).

Vuonna 2008 Papadimitrakopoulou ym. julkaisivat lumelääkekontrolloidun, satunnaistetun, 2-vaiheisen pilottitutkimuksen, jossa arvioitiin, onko Selekoksiibi (COX-2 - estäjä) tehokas ja turvallinen lääkehoito suun syöpävaaraa lisäävien

limakalvomuutosten hoidossa. Tutkimukseen valittiin potilaita, joilla oli vähintään 1 histologisesti epätyypilliseksi hyperplasiaksi, epätyypilliseksi hyperkeratoosiksi, tai jonkin asteiseksi dysplasiaksi varmennettu muutos. Tutkimuksessa potilaat jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: lumelääkettä saaviin (n=18), kahdesti päivässä 100 mg Selekoksiibia saaviin (n=17) ja kahdesti päivässä 200 mg Selekoksiibia saaviin (n=15). Potilaiden limakalvot tutkittiin kliinisesti ja muutosten hakaisijat mitattiin. Tämän lisäksi otettiin kudospätkät alkuvaiheessa sekä 12 viikon hoitajakson jälkeen. Hoitovasteena pidettiin muutoksen kliinisen kuvan häviämistä kokonaan tai koon 50 % pienenemistä alkutilanteen mittoihin verrattuna. Hoitovasteet ryhmissä olivat seuraavia: lumelääkeryhmä 33,3 %, 100 mg Selekoksiibia saava ryhmä 41,2 % ja 200 mg Selekoksiibia saava ryhmä 20,0 %. Hoitovasteiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja. Tutkimuksessa käytetyt Selekoksiibi-annokset eivät olleet tehokkaita suun syöpävaaraa lisäävien limakalvomuutosten hoitoon. Lääke oli pääsääntöisesti kuitenkin hyvin siedetty.

4.4 Bowman Birk- inhibiittori- konsentraatti

Bowman Birk - inhibiittori (BBI) on soijapavuista eristetty seriiniproteaasi-inhibiittori (Birk 1985). Useat eläimillä mallinnetut in vivo- ja in vitro- tutkimukset kertovat BBI:llä olevan syöpää estäviä vaikutuksia. Tutkimuksia varten on kehitetty edullisempi, samoja ominaisuuksia omaava BBI-konsentraatti BBIC. (Kennedy 1998.)

Kennedy julkaisi vuonna 2005 artikkelin, jossa käsiteltiin neljää BBIC:stä tehtyä tutkimusta ja tutkimuksista julkaistuja artikkeleita. Näissä tutkimuksissa BBIC:llä hoidettiin muun muassa suun leukoplakiasta kärsiviä potilaita (yhteensä 56 leukoplakiapotilasta). Tutkimusten ensimmäisessä vaiheessa (vaihe IA) varmistettiin, etteivät käytetyt BBIC annokset (200-1066 C.I. yks. päivässä) olleet toksisia. Toisessa vaiheessa (vaihe IIA) potilailta rekisteröitiin leukoplakioiden koko, proteolyttinen aktiivisuus suun limakalvojen soluissa, proto-onkogeenin ilmeneminen suun limakalvojen soluissa ja seerumissa, leesioiden histopatologia sekä kliiniset laboratoriotutkimukset. Hoitajaksojen pituudet vaihtelivat tutkimusten välillä, pisimmillään hoitajakso kesti 6 kuukautta. Päätelminä läpikäymiensä neljän tutkimuksen perusteella Kennedy esittää, että BBIC lääkitys pienensi leukoplakioiden kokoa tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,04$). Leesioiden pienenivät sitä enemmän, mitä

suuremman päivittäisen BBIC annoksen potilas sai. Tutkimukset osoittivat BBIC lääkityksen myös antavan suotuisia tuloksia biomarkkereiden muutoksissa.

Koska yllämainittujen tutkimusten tulokset antoivat BBIC:n suhteen potentiaalisia tuloksia, haluttiin tutkimusten IIA-vaiheesta tehdä vielä jatko-osa: IIB tutkimus. Tämän IIB osion tulokset julkaistiin vuonna 2013 Armstrongin ym. toimesta. IIB osio oli kaksihaarainen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa potilaat saivat BBIC:tä tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Tutkimuksen alkaessa koehenkilöiden limakalvomuutokset valokuvattiin ja mitattiin, jonka lisäksi otettiin 3 mm stanssiopiopsia sekä virtsa- ja verinäytteet. Sama toistettiin 3 kuukauden ja 6 kuukauden jälkeen. Koehenkilöitä satunnaistettiin yhteensä 132, joista 89 jatkoi tutkimuksen loppuun asti. Leukoplakioiden koko pieneni sekä lumelääkkeellä (17,1 %) että BBIC:llä (20,6 %). BBIC:n ja lumelääkkeen välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ($p > 0,75$). Histologian, kliinisten valokuvien, seerumin neu-proteiinien ja suun limakalvojen soluproteaasiaktiivisuuden vertailut eivät myöskään osoittaneet merkittäviä eroja tutkimusryhmien välillä. Tutkimuksen perusteella Armstrong ym. toteaa, ettei BBIC ole lumelääkettä tehokkaampi hoitomuoto suun limakalvojen leukoplakiaan.

4.5 Vihreä tee -uute

Imai ym. 1997 julkaiseman prospektiivisen kohorttitutkimuksen mukaan vihreällä teellä voisi olla ihmisten syöpää ehkäisevä vaikutus. Vuonna 2007 Yang ym. julkaisivat kirjallisuuskatsauksen, jossa tarkasteltiin eläinmalleja ja solulinjoja koskevia tutkimuksia ja näiden tutkimusten merkitystä ihmisen syövän ehkäisyssä. Katsauksessa Yang ym. (2007) summaavat monien tutkijoiden havainneen vihreällä teellä olevan eläinmalleissa syöpää ehkäiseviä vaikutuksia. Samaa aktiivisuutta ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan ihmisillä.

Vuonna 2009 Tsao ym. julkaisivat kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun, satunnaistetun tutkimuksen, jossa tutkittiin vihreän tee-uutteen (GTE) vaikutusta suun limakalvojen syöpävaaraa lisääviin muutoksiin. Limakalvomuutoksen tuli olla mitattavissa ja siinä tuli esiintyä ainakin yksi seuraavista piirteistä: vähintään lievä dysplasia, sijainti korkean riskin alueella (suunpohja, kielen sivu, pehmeä suulaki), merkittävän laaja muutosalue tai kipu. Tutkimukseen osallistui 36 henkilöä ikähaarukaltaan 18-75 vuoden välillä. Potilailta kerättiin sairaushistoria, sisältäen myös

alkoholin, tupakan ja kofeiinin kulutushistorian. Heille tehtiin suun tutkimus ja laboratoriotestit. Limakalvoleesiot mitattiin ja valokuvattiin, jonka lisäksi otettiin kudoksenäyte. Diagnoosit varmistettiin biomarkkerianalyysilla. Potilaat satunnaistettiin neljään ryhmään seuraavasti: lumelääkeryhmä, 500 mg/m² GTE:tä saava ryhmä, 750 mg/m² GTE:tä saava ryhmä sekä 1 g/m² GTE:tä saava ryhmä. Lääkettä annettiin kolmesti päivässä. Hoitajakso kesti 12 viikon ajan ja arvioinnit suoritettiin 4 viikon välein.

Kliininen vaste jaoteltiin täydelliseen vasteeseen (leesion täydellinen paraneminen) ja osittaiseen vasteeseen (vähintään 50 % pinta-alan pieneneminen). Taudin etenemisen kriteerinä oli vähintään 25 % pinta-alan kasvu, uusien leesioiden ilmeneminen tai eteneminen karsinoomaksi. Mikäli yllä mainitut kriteerit eivät täytyneet pidettiin tautia vakaana. Histologisesti vastaavat kriteerit olivat seuraavat: muutosepiteelin palautuminen normaaliksi epiteeliksi (täydellinen vaste), epiteelin kypsyysasteen parantuminen ilman uusia muutoksia tai etenemistä (osittainen vaste) sekä muuttumaton histologinen kuva (vakaa tauti).

Kliininen hoitovaste oli kaikissa GTE ryhmässä (50 %) lumelääkettä korkeampi (18,2 %, $p=0,09$). Myös histologinen vaste oli GTE ryhmässä parempi (21,4 %) verrattuna lumelääkkeeseen (9,1 %, $p=0,65$). Tilastollista merkittävyyttä ei kuitenkaan saavutettu. Tutkimuksessa huomattiin, että suuremmilla annoksilla vihreää tee-uutetta oli myös suurempi kliininen hoitovaste ($p=0,03$). Histologisessa hoitovasteessa annosriippuvuutta ei kuitenkaan huomattu ($p=0,68$). Potilaita seurattiin hoitajakson jälkeen keskimäärin 27,5 kuukautta, jonka aikana 15 potilaalle kehittyi suusyöpä. Syövän kehityksen kannalta ei ollut väliä oliko potilas saanut hoitajakson aikana lumelääkettä vai GTE:tä. Huomattiin kuitenkin, että lievistä tai keskivaikasta dysplasiasta kärsivillä potilailla suusyöpä kehittyi nopeammin verrattuna hyperplasiasta kärsiviin potilaisiin ($p=0,005$). GTE oli pääsääntöisesti hyvin siedetty. Suuret annokset kuitenkin lisäsivät unettomuutta ja hermostuneisuutta. Tämän tutkimuksen perusteella GTE:tä ei voida pitää hoitokeinona suun syöpävaaraa lisääviin muutoksiin. On epäselvää, olisiko pidempi käyttöaika saanut aikaan suuremman hyödyn suusyövän ennaltaehkäisyn kannalta. Tutkijat toteavat, että luotettavampien tutkimustulosten varmistamiseksi, tulee kliinisiä tutkimuksia suorittaa enemmän.

4.6 Meta-analyysi

Xie ja Liu julkaisivat vuonna 2017 systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin arvioidakseen tähän mennessä tutkittujen lääkeaineiden tehokkuutta suun leukoplakian hoitoon ja sen malignisoitumisen ehkäisyyn. Aineistona he käyttivät 2008-2016 välillä julkaistuja randomisoituja kontrolloituja tutkimuksia. Ainoastaan 8 RCT-tutkimusta (joissa yhteensä 689 potilasta) hyväksyttiin systemaattiseen katsaukseen. Näistä vain neljää (joissa yhteensä 225 potilasta) voitiin käyttää meta-analyysiin. Jokaisesta tutkimuksessa lääkeainetta verrattiin lumelääkkeeseen. Tässä systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä käsiteltävät kliinisesti tutkitut lääkeaineet olivat A-vitamiinijohdannaiset, beta-karoteeni, syklo-oksigenaasi 2 (COX-2) estäjät, Bowman Birk - inhibiittori konsentraatti, vihreä tee-uute, erlotinibi, pakastekuivatut mustat vadelmat ja lääkinnälliset yrtit. Potilaiden iät vaihtelivat 23-90 vuoden välillä ja miespotilaiden osuus vaihteli 31 % ja 67 % välillä. Tutkimuksissa toteutuneet hoitoajat olivat 3-12 kuukautta. Meta-analyysissä kliinisellä hoitovasteella tarkoitettiin täydellisen vasteen (leesion täydellinen paraneminen) ja osittaisen vasteen (leesion pinta-alan vähintään 50 % pieneneminen) summaa.

Meta-analyysin mukaan oli 14 % todennäköisempää, että leukoplakiat reagoivat yllämainittuihin lääkeaineisiin, kuin lumelääkkeeseen (RR: 1,14; 95 % CI: 0,72-1,81). Lääkeaineiden ja lumelääkkeen hoitovasteissa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittäviä eroja ($p=0,58$). Meta-analyysissä ei ollut näyttöä merkityksellisestä heterogeisyydestä ($I^2=0$ %).

Valtaosa suusyöpä-tapauksista liittyy niiden tärkeimpiin vaaratekijöihin, joita ovat tupakka ja alkoholi. Syöpävaaraa voivat mahdollisesti lisätä myös ihmisen papilloomavirus- eli HPV-infektio, huono suuhygienia ja krooninen parodontiitti, krooninen suun hiivasieni-infektio sekä krooninen ärsytys. (Suusyöpä. Duodecimin käypä hoito – suositus 2019.) Lisäksi on ajateltu, että voisi olla olemassa jokin tuntematon karsinogeeni, joka aiheuttaisi suun limakalvosolujen muuttumista pahanlaatuisiksi (Xie ja Liu, 2017).

5. FOTODYNAAMINEN HOITO

Fotodynaaminen terapia (PDT) perustuu endotermaaliseen fotokemikaaliseen reaktioon, jonka avulla voidaan hoitaa premaligneja ja maligneja muutoksia suussa. PDT:hen tarvitaan fotosensitiivistä ainetta, valonlähde ja happea. Fotosensitiiviset aineet imeytetään paikallisesti tai systemaattisesti kohdesoluihin ennen valohoitoa. Valohoidossa kohdekudosta säteilytetään/altistetaan tietyllä valolla ja aallonpituudella. Hapen läsnäolossa fotosensitiivisen aineen ja valolähteen välinen interaktio aktivoituu, jonka seurauksena kohdekudokseen syntyy vapaita radikaaleja (ROS, reactive oxygen species). Fotosensitiivinen aine muuttuu sytotoksiseksi aiheuttaen kohdesoluissa solukuoleman. Jäljelle jää nekroottinen kudos, joka resorboituu terveestä kudoksesta pois. Fotosensitiivinen aine valitaan sen perusteella, kuinka syvälle muutoksen arvioidaan ulottuvan. Hoitokertojen määrä määräytyy sen perusteella, kuinka tehokkaasti valo saadaan imeytymään fotosensitiivisiin aineisiin soluissa. PDT:n huonoja puolia ovat sen aiheuttama fotosensitiivisyys, joka liittyy systeemisesti käytettyihin fotosensitiivisiin aineisiin. Potilas joutuu välttelemään auringonvaloa, kunnes aine on poistunut elimistöstä. (Hopper 2000.) Aminolevulinic Acid (ALA) on käytetyin fotosensitiivinen aine, koska se poistuu nopeasti kudoksista, jolloin ihon fotosensitiivisyys kestää alle 48 tuntia. Tämän jälkeen potilaat voivat taas altistaa itsensä valolle ja auringolle. (Webber ym. 1997) Muita fotosensitiivisiä aineita ovat Methylene blue, Chlorin-e6 ja Photofrin. Valolähteinä käytetään muun muassa Light Emitting Diode (LED), Halide- ja Xenon-lamppuja tai Diode-lasereita. (Condivkar ym. 2018.)

PDT on helppo toteuttaa ja se on vain hyvin vähän infiltratiivinen. Lisäksi sitä voidaan käyttää yksinään tai perinteisten hoitomuotojen (kirurginen hoito, sädehoito, kemoterapia) yhteydessä. PDT ei juurikaan vaikuta ympäröivään sidekudokseen toksisesti, minkä vuoksi hoitoa voidaan toistaa rajattomasti ilman epätoivottua toksisuutta. (Hopper 2000.)

Lin ym. vuonna 2019 julkaisemassa systemaattisessa katsauksessaan käsiteltiin 16 kliinistä tutkimusta, joihin oli osallistunut 352 potilasta. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu suun limakalvojen leukoplakia, suurimmalla osalla sekä kliinisesti että histopatologisesti. Tavoitteena oli selvittää PDT-hoidon vaikuttavuus ja tehokkuus leukoplakioiden hoidossa. Muita hoitumuita tutkimuksissa ei käytetty. Suurin osa

tutkimuksista käytti fotosensitiivisenä aineena ALA:a ja valolähteenä LED:iä tai Diode-laseria. Valon aallonpituus vaihteli 420 - 660nm välillä. 5/16 tutkimuksessa valohoito suoritettiin niin, että neljä ensimmäistä kertaa säteily kesti 180 sekuntia ja viides kerta 100 sekuntia. Jaksojen välissä pidettiin 3 minuutin tauko. Taukojen tarkoituksena oli antaa kudokselle aikaa käsitellä fotosensitiivista ainetta sekä saada happea.

Tuloksia seurattiin vaihtelevasti 1-119 kuukautta. Hoidon onnistuneisuus luokiteltiin täydelliseen vasteeseen, osittaiseen vasteeseen ja ei-vasteeseen. Täydellisellä vasteella tarkoitettiin, että leukoplakia ei ole PDT hoidon jälkeen kliinisesti havaittavissa. Kaikista muutoksista täydellinen vaste tuli 32,9 % ja osittainen vaste 43,2 %. Vastetta ei saatu 23,9 % muutoksista. Tutkimuksista 11/16 raportoivat uusiutumisen olevan useimmiten alle 20% mutta tulokset vaihtelivat 0-60 %. Li ym. (2019) arvelevat, että tutkimuksissa käytettävien valolähteiden energiamäärät ovat osasy syy epätoivottuihin tuloksiin. Esimerkiksi Wong ym. (2013) käyttivät tutkimuksessaan hyvin pientä energiamäärää. Valon voimakkuus oli vain 2-4 J/cm², kun tavallisesti tulisi käyttää 100 J/cm². Muita syitä arveltiin olevan valon huono läpäisevyys, muutoksen koko/syvyys ja muut heikosti suoritettut toimenpidevaiheet.

Chen ym. (2005, 2007) totesivat tutkimuksissaan, että PDT:n suorittaminen kaksi kertaa viikossa antaa huomattavasti paremman hoitovasteen kuin kerran viikossa suoritettu hoito. Syyn tähän arveltiin olevan se, että aineiden imeytyvyys on parempaa, kun toimenpidealueen uutta epitelisaatiota ei ole ehtinyt tapahtua, vaan epiteeli on yhä edellisestä hoitokerrasta haavainen. Chen ym. (2007) havaitsivat, että lievää tai kohtalaista dysplasiaa sisältävissä muutoksissa saavutettiin paremmat hoitotulokset kuin ei-dysplasiaa sisältävissä muutoksissa. Tämä johtuu kirjallisuuden mukaan siitä, että dysplastisissa muutoksissa epiteelin keratiinikerros on ohuempaa ja läpäisevyys suurempaa. Tällöin aineet imeytyvät paremmin ja hoito toimii tehokkaammin. (Chen ym. 2007.) Samoja havaintoja tekivät Lin ym. (2010). Lisäksi Chen ym. (2007) päättelivät, että muutokset, joilla hoitovastetta ei toistuvista hoidoista huolimatta saavutettu olisivat mahdollisesti muuttuneet PDT-hoidolle resistenteiksi.

Lin ym. (2019) katsaukseen sisällytettiin kaksi tutkimusta, joissa kryohoitoa verrattiin fotodynaamiseen hoitoon. Toinen niistä oli Kawczyk-Krupka ym. (2012) tekemä tutkimus. Tämän tutkimuksen perusteella todettiin, ettei kryohoidon ja fotodynaamisen hoidon välillä ollut merkittäviä eroja. Fotodynaaminen terapia kuitenkin mahdollisti

multifokaalisten muutosten hoidon yhdessä istunnossa. Lisäksi fotodynaamiseen hoitoon liittyi vähemmän haittavaikutuksia (kuten kipuja) kryohoitoon verrattuna. Kaiken kaikkiaan Li ym. (2019) pääättelevät systemaattisessa katsauksessaan, että fotodynaaminen hoito käyttäen ALA:a ja LED:iä 1000 sekunnin jaksoissa kahdesti viikossa suoritettuna voisi olla hyvä hoitomuoto lieviin sekä kohtalaisiin leukoplakioihin.

Vuonna 2017 Condivkar ym. tekivät systemaattisen katsauksen PDT:n merkityksestä pään ja kaulan alueen syöpävaaraa lisäävien muutosten ja karsinoomien hoidossa. Katsauksessa arvioitiin 26 kliinisen tutkimuksen hoitotuloksia. Kaikki katsauksen tutkimukset eivät kuitenkaan käyttäneet PDT-hoitoa. Tutkimuksissa oli yhteensä 988 potilasta (534 potilaista oli suusyöpää lisääviä limakalvomuutoksia ja 465 potilaista oli pään ja kaulan alueen karsinomia). Kaiken kaikkiaan PDT:llä hoidettuja syöpävaaraa lisääviä muutoksia oli 815 kappaletta. Näihin syöpävaaraa lisääviin muutoksiin kuuluivat leukoplakia, erytroplakia, erytroleukoplakia, verrukoottinen hyperplasia, lichen planus sekä submukoottinen fibroosi. Myös kaikki potilaat, joilla oli suun alueen maligniteetteja, hoidettiin PDT:llä. Suurimmassa osassa tutkimuksista käytettiin ALA:aa fotosensitiivisena aineena. Jotkin yksittäiset tutkimukset käyttivät seuraavia aineita: Methylen blue, Photofrin ja chlorine-e6. Näiden lisäksi karsinoomien hoidossa käytettiin Photosan, Foscan ja hematoporphyrin derivaatteja. Valolähteinä käytettiin LED:iä sekä dye- ja diode- lasereita, joiden aallonpituudet ja voimakkuudet vaihtelivat eri tutkimuksissa. Säteily-aika vaihteli 1-143 minuuttia.

Tutkimuksessa raportoitiin syöpävaaraa lisäävien muutosten hoitovasteet seuraavasti: täydellinen vaste (muutosta ei voitu enää havaita; 22,58-100 %) ja osittainen vaste (muutoksen halkaisija pieneni vähintään 20 %; 4-66 %). Syöpävaaraa lisäävistä muutoksista 0-38,70 % ei osoittanut lainkaan hoitovastetta (halkaisijan pieneneminen alle 20 %). (Lin 2010 ja Chen 2004.) Levyepiteelikarsinoomissa täydellisen vasteen raportoitiin olevan 16-100 %. Ainoastaan 12 tutkimusta ilmoitti uusiutumisasasteen, joka vaihteli 0-36 % välillä. Seuranta-ajat olivat todella vaihtelevia (5 viikkoa – 7,3 vuotta).

Tutkimuksen perusteella Condivkar ym. (2017) pääättelevät, että mitä pienempi muutos on, sitä vähäisempi on muutoksen uusiutumistaipumus. He myös uskovat fotodynaamisen terapian olevan hyvä hoitomuoto sekä ainoana hoitona että muiden hoitojen oheishoitona. Päätelmissä todetaan kuitenkin, että lisää tutkimuksia hoidon onnistumiseen vaikuttavista tekijöistä tarvitaan.

Lin ym. vuonna 2010 julkaisemassa kliinisessä tutkimuksessaan haluttiin selvittää PDT-hoidon eri valolähteiden (Diode-laser sekä LED) tehokkuutta verrukoottisen hyperplasian (OVH) ja erytroleukoplakian (OEL) hoidossa. Fotosensitiivisenä aineena tutkimuksessa käytettiin ALA:a. Kaikki kliiniset diagnoosit varmistettiin kudoksenäytteillä. Potilaille (40 OVH potilasta ja 40 OEL potilasta) annosteltiin ALA:a ja sädetys (sädetysaika 1000 sekuntia) tapahtui noin 1,5-2 tunnin kuluttua, jotta solujen ALA-pitoisuudet olisivat mahdollisimman korkeat. Hoitotulokset jaettiin täydelliseen vasteeseen ja osittaiseen vasteeseen. Täydellisessä vasteessa muutos parani kliiniseltä kavaltaan täysin. Osittaisessa vasteessa muutoksen halkaisija pienentyi hoidon aikana yli 20 %. Halkaisijan alle 20 % pienemistä ei pidetty hoitovasteena. Hoito toistettiin viikoittain, kunnes täydellinen vaste saavutettiin. Verrukoottisen hyperplasian täydellinen paraneminen vaati keskimäärin 3,6 hoitokäyntiä ja erytroleukoplakian 3,4 hoitokäyntiä. Kaikki verrukoottiset hyperplasiat paranivat kokonaan (täydellinen vaste) eikä yksikään uusiutunut 8-37 kuukauden (keskimäärin 20 kuukauden) seuranta-aikana. Erytroleukoplakioista 95 % parani täysin, mutta 21 % uusiutuivat 6-30 kuukauden (keskimäärin 18 kuukauden) seuranta-ajan aikana. Uusiutumiset hoidettiin uudestaan samalla periaatteella, kunnes täydellinen vaste saavutettiin, johon tarvittiin keskimäärin 2 hoitokäyntiä.

Lin ym. (2010) toteavat lisäksi, että myös muutoksen ulkonäöllä on merkitystä. Mitä pienempi muutoksen koko oli (<1,5 cm halkaisijaltaan) sitä parempi oli hoitovaste. Lisäksi ohuempi keratiinikerros, ja vaaleanpunaisempi väri, vaikuttivat hoidon onnistuneisuuteen positiivisesti. Vaikka täydellinen hoitovaste saavutettiin Diode-laserilla LED valoa nopeammin, ei tilastollista eroavaisuutta havaittu ($p=0,521$ OVH, $p=0,466$ OEL). Tutkimuksen perusteella Diode-laser ja LED-valo ovat siis yhtä tehokkaita hoitomuotoja OVH:n ja OVL:län hoidossa. Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että valotusajalla on valonlähdeä suurempi vaikutus hoidon onnistumiseen.

Myös Chen ym. (2005) hoitivat verrukoottista hyperplasiaa ja leukoplakiaa Diode-laseria ja LED-valoa käyttäen. Heidän tutkimuksessaan hoito johti täydelliseen vasteeseen verrukoottisissa hyperplasioissa, mutta ei leukoplakioissa. Täydellisellä vasteella tarkoitettiin, ettei muutosta ole hoidon jälkeen havaittavissa näönvaraisella tutkimuksella. Tutkimuksessa todetaan hoitovasteiden eron johtuvan siitä, että

verrukoottisissa hyperplasioissa pinta on epätasaisempi ja suurempi, jolloin myös aineiden imeytyminen on parempaa.

6. CO2-LASERHOITO

Vuonna 1987 Ben-Bassat ym. julkaisivat ensimmäisiä potilastapauksia, jossa CO2-laserhoitoa hyödynnettiin suun limakalvomuutosten poistossa. Nykyään CO2-laser on käytetty hoitomenetelmä ja lukuisia tutkimuksia on tehty sen eduista ja vaikuttavuudesta (Mogedas-Vegara ym. 2016). CO2-laseria voidaan käyttää muutoksen poistamiseen, haihduttamiseen tai kudoksen tyrehtyttämiseen (Roodenburg ym. 2002). CO2-laseraallot absorboituvat hyvin pehmeään kudokseen aiheuttaen pinnallisen höyrystymisen ja tehokkaan kudospoiston (Frame 1985). CO2-laserilla poistaminen ei vaikuta muutoksen histopatologiseen diagnostiikkaan (Tuncer ym. 2010). Sen sijaan haihdutushoidon yhteydessä ei muutoksen histopatologiaa pystytä arvioimaan. Tämän vuoksi kudosnäytteen ottaminen ennen haihdutushoidon aloitusta on tärkeää (Del Corso ym. 2015).

CO2-laserhoito ei juurikaan vaurioita ympäröivää kudosta. Post-operatiiviset haavat paranevat laserhoidon jälkeen erinomaisesti ja toimenpidealue jää siistiksi ilman arpikudosta. CO2-hoidossa havaittuja komplikaatioita ovat post-operatiivisen kivun lisäksi muun muassa puhe- ja nielemisvaikeudet, kielijänteen kireys, hermovauriot sekä submandibulaarirauhasen turvotus. (Goodson ym. 2012.) CO2-laserhoito ei vaurioita kudosnäytteen laatua ja soveltuu hyvin tautien patologiseen tutkimiseen (Tuncer ym. 2010). Lisäksi CO2-laserhoitoa käytetään syöpävaaraa lisäävien muutosten ja lievien karsinoomien poistoon. Muita laserhoitomuotoja ovat neodmium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) ja argon laserit. (Burkey ym.1996.)

Vuonna 2019 Dong ym. meta-analyysissään arvioivat CO2-laserhoidon vaikuttavuutta selvittämällä CO2-laserhoidolla hoidettujen leukoplakioiden uusiutumisen tai malignisoitumisen todennäköisyyttä. Tutkijat hyväksyivät meta-analyysiin yhteensä 24 tutkimusta, sisältäen kaiken kaikkiaan 1546 potilasta ja 1864 leukoplakiaa. Näistä 1864 hoidetusta leukoplakiasta 79 (4,23 %) kehittyi levyepiteelikarsinoomaksi. Uusiutumista ja/tai malignisoitumista tapahtui keskimäärin 4,5 %:ssa tapauksista (0,0 % - 15,38 %). Homogeenisissä leukoplakioissa uusiutumisen riski oli 5,78 % ja heterogeenisissä 5,35 %. Kirjallisuudessa on arvioitu, että muutoksen uusiutumisen syynä olisi ympäröivään

terveen näköiseen kudokseen jääneet geneettisesti muuntuneet solut, jotka proliferoituvat ja jatkavat kehittymistä syöväksi (Holmstrup ym. 2007). CO₂-hoidon pitkäaikaisseurannoissa paras hoitotulos on saatu poistamalla muutoksen ympärillä olevaa tervettä kudosta seuraavin marginaalein: syvyys 1 mm ja leveys 3 mm (Nammour ym. 2017).

Vuonna 2012 julkaistussa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa Jerjes ym. tutkivat 123 dysplastista muutosta. Kaikki muutokset poistettiin kokonaisuena Sharplan CO₂-laserilla nukutuksessa. Hoito toistettiin enintään viidesti. Ensimmäinen post-operatiivinen kontrolli tehtiin noin neljä viikkoa toimenpiteen jälkeen, ja muutoksia seurattiin yhteensä 6,4 vuotta. Mikäli muutos katosi neljän viikon sisällä toimenpiteestä, pidettiin hoitovastetta täydellisenä. Osittainen vaste saavutettiin, mikäli muutoksen pisimmän reunan arvioitiin lyhentyneen ainakin 30 %. Dysplastinen muutos luokiteltiin pysyväksi sairaudeksi, jos muutoksen luonne ei muuttunut hoitojakson aikana. Etenevä sairaus tarkoitti muutosta, joka suureni hoitojakson aikana. Täydellinen hoitovaste saavutettiin 64/77 (83,11 %) potilaista. 62/77 (80,05 %) potilasta sai täydellisen vasteen jo yhdestä hoitokerrasta. Tilastollisesti merkittävä löydös ($p < 0,001$) oli, että vaikeiden dysplasioiden täydelliset hoitovasteet olivat huomattavasti harvinaisempia kuin lievien tai kohtalaisten dysplasioiden täydelliset hoitovasteet.

Jerjes ym. (2012) toteavat, että malignisoitumiseen/uusiutumiseen vaikuttivat mm. leukoplakian heterogeenisyys ($p=0,04$), vaikea dysplasia ($p < 0,01$), pitkään ja runsaasti tupakoiva ($p < 0,01$) ja alkoholia nauttiva potilas ($p < 0,01$). Jerjes ym. (2012) havaitsivat että tyypillisimmät paikat syövän esiasteelle ovat suunpohja, kieli sekä posken limakalvo. Uusiutumisen (19,5 %) tyypipaikat olivat kieli, poski sekä retromolaarialue. Uusiutumista tai malignisoitumista esiintyi eniten heterogeenissä muutoksissa ($p=0,04$) ja erytroleukoplakiassa ($p < 0,001$). Seitsemän potilaista kuoli suusyöpään. Jerjes ym. (2012) toteavat laserhoidon olevan suositeltava hoitomuoto dysplastisten muutosten hoidossa. Hoidolla voidaan ehkäistä sekä muutosten pahanlaatuistumista että niiden uusiutumista.

Mogedas-Vegara ym. julkaisivat vuonna 2016 systemaattisen katsauksen CO₂-laserhoidon merkityksestä leukoplakian hoidossa. Katsaukseen hyväksyttiin 33 julkaisua. Katsauksessa käsiteltiin muun muassa CO₂-laserhoidon turvallisuutta sekä sen hyötyjä ja haittoja. Osa tutkimuksista toteutettiin poistamalla muutos CO₂-laserin avulla ja osassa tutkimuksista CO₂-laseria käytettiin muutoksen haihduttamiseen. Oli myös tutkimuksia, joissa käytettiin molempia menetelmiä. CO₂-laserhoitoa vertailtiin perinteiseen kirurgiaan, jonka lisäksi arvioitiin muutoksen hoidon jälkeistä malignisoitumista sekä hoidon vaikuttavuutta. Mogedes-Vegara ym. (2016) toteavat, että uusiutumista tapahtui 3,1-40,7 %:ssa tapauksista ja malignisoitumista 0-15,4 %:ssa tapauksista. Seuranta-ajat olivat 12 kuukauden ja 6,4 vuoden väliltä. Haittavaikutuksia, kuten post-operatiivista kipua raportoitiin.

Vain kolme artikkelia vertasi CO₂-laseria perinteiseen kirurgiaan. Siitä huolimatta Mogdes-Vegera ym. (2016) pohtivat katsauksessaan, että CO₂-laser voisi olla perinteistä kirurgiaa parempi leikkausmenetelmä. Syitä tähän olivat tavallista kirurgiaa vähäisempi turvotus ja arpeutuminen sekä helpommin hallittava verenvuoto. CO₂-hoidon jälkeistä seurannan tärkeyttä kuitenkin painotetaan.

Huang ym. julkaisivat vuonna 2015 retrospektiivisen analyysin CO₂-hoidon hyödyistä ja turvallisuudesta. Siinä erilaisia limakalvomuutoksia, kuten leukoplakiaa, hoidettiin CO₂-laserilla ja tuloksia vertailtiin kontrolliryhmään, joita hoidettiin perinteisellä kirurgisella tekniikalla. CO₂-laserilla limakalvomuutoksen poistamiseen meni keskimäärin 5,5 minuuttia ja operatiivista verenvuotoa oli noin 5 ml. Perinteisellä kirurgialla toimenpideaika oli keskimäärin 9,5 minuuttia ja vuotoa noin 10 ml. Syy näihin tilastollisesti merkittäviin eroihin ($p < 0,05$) oli tutkijoiden mielestä se, että laser leikkaa terävämmin ja aikaansaa samalla hemostaasin verisuoniin. Näkyvyys toimenpiteen aikana paranee, jolloin muutoksen poistaminen on nopeampaa. Kummassakaan ryhmässä potilaat eivät kokeneet merkittäviä postoperatiivisia kipuja. Huang ym. (2015) ovat sitä mieltä, että CO₂-laser hoito on turvallista. Tämän lisäksi se on perinteistä kirurgiaa nopeampaa ja verenvuodon hallinnan kannalta helpompaa.

Del Corso:n ym. (2015) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa vertailtiin leukoplakioiden laserhoidon menettelytapoja: muutoksen poistamista ja haihduttamista. Kaikkien muutosten histologinen kuva varmistettiin kudoksenäytteellä. Leukoplakioita hoidettiin CO₂-laserilla poistamalla/ekskidoimalla (30 kappaletta) ja

Nd:YAG laserilla haihduttamalla (47 kappaletta). Leukoplakioita seurattiin keskimäärin $60 \pm 32,49$ kuukautta. Menettelytavan ja uusiutumisen välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä ($p=0,2$) paitsi heterogeenisissä leukoplakioissa ($p=0,04$) ja lievissä dysplasioissa ($p=0,03$). Haihduttamismenetelmällä hoidetut heterogeeniset muutokset uusiutuivat (85,7 %) herkemmin/todennäköisemmin kuin laserilla poistetut muutokset (22,2 %). Haihdutusmenetelmällä hoidetut dysplasiat uusiutuivat (63,6 %) herkemmin kuin laserilla poistetut muutokset (0 %). Toisaalta on huomioitava, että haihduttamalla vältetään muutosten vetäytymisiltä ja toiminnallisilta rajoittuneisuuksilta. Lisäksi post-operatiiviset kiputilat saadaan minimoitua. Haihduttamisen huonona puolena todetaan se, ettei muutoksen histopatologiaa voida arvioida. Tämän vuoksi ennen haihdutushoitoa otettu biopsia pahanlaatuisuuden poissulkemiseksi on erityisen tärkeää.

7. KIRURGINEN HOITO

Mehanna ym. tekivät vuonna 2009 systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin selvittääkseen tuleeko suun limakalvoilla ilmenevät dysplastiset muutokset poistaa kirurgisesti. Katsaus ja meta-analyysi sisälsi yhteensä 14 tutkimusta (992 potilasta). Tulokset osoittivat, että pelkästään seuraamalla muutokset malignisoituivat herkemmin kuin kirurgisen poiston jälkeen ($p= 0,003$). Hoidosta riippumatta lievien ja keskivaikeiden dysplasioiden pahanlaatuistumisriski oli 10,3 %, kun taas vaikeiden dysplasioiden ja karsinoma in situ pahanlaatuistumisriski oli 24,1 %. Muutoksen vaikeampi dysplasian aste vaikutti merkittävästi pahanlaatuistumisriskiin ($p<0,008$). Näiden tulosten perusteella Mehanna ym. (2009) summaavat limakalvojen dysplastisten muutosten kirurgisen hoidon vähentävän, mutta ei kokonaan poistavan riskiä sairastua suusyöpään. Mehanna ym. (2009) myös painottavat potilaan leikkauksen jälkeisen seurannan tärkeyttä.

Vuonna 2017 Monteiro ym. suorittivat retrospektiivisen analyysin 87:stä potilaasta, joiden leukoplakiat oli hoidettu kirurgisesti. Potilaat jaettiin 5 ryhmään sen perusteella mitä instrumenttia muutoksen poistamiseen oli käytetty. Käytetyt instrumentit olivat seuraavia: kylmä terä-17, Nd:YAG 1064nm laser-14, Er:YAG 2940nm laser-33, CO2 10600nm laser-15 ja QMR-skalpelli. Potilaiden keskimääräinen seuranta-aika oli 21,6 kuukautta. Hoitotuloksen pysyvyyttä arvioitiin uusiutumisen (käsitellyn alueen rajoilla ilmenevä valkoinen muutos, joka on kooltaan yli 20 % alkuperäisestä muutoksesta) ja

pahanlaatuistumisen perusteella. Tuloksissa otettiin huomioon myös sukupuoli, ikä, tupakointi, alkoholin käyttö, leesion sijainti, leesion koko ja dysplasian aste. Tutkimuksessa hoito onnistui 72,4 %:ssa tapauksista ja epäonnistui (leukoplakia uusiutui tai alueella esiintyi myöhemmin pahanlaatuinen muutos) 27,6 %:ssa tapauksista. Tutkimuksen mukaan hoitotuloksessa eri instrumenttien välillä ei ollut tilastollisesti merkittäviä eroja ($p=0,179$). Myöskään muilla yllämainituista tekijöistä (sukupuoli, ikä jne.) ei ollut vaikutusta hoidon onnistumiseen. Huomattiin kuitenkin, että kun Er:YAG - laseria vertailtiin perinteiseen skalpelliin, oli hoitotuloksen pysyvyys tilastollisesti merkittävästi parempi Er:YAG - laserilla ($p=0,015$). Tämän perusteella Er:YAG - laser voisi olla lupaava instrumentti leukoplakian kirurgisessa hoidossa. Tehokkuuden osoittamiseksi tarvitaan kuitenkin lisää satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia.

Kirurgista hoitoa ajateltaessa tulee ottaa huomioon, että suun leukoplakiassa vauriosolujen klooneja saattaa esiintyä myös kliinisesti terveen näköisen limakalvon alueella. Tämän vuoksi riittävän suuret marginaalit ovat välttämättömyys. Kaikki poistettu kudos, myös terve marginaali tulee tutkia histologisesti. Potilasta tulee seurata myös muutoksen kirurgisen poiston jälkeen, sillä kirurgisen hoidon tulokset ovat epävarmoja. Tulevaisuudessa aiheesta tarvitaan satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Lisäksi on tarpeellista kehittää käytännönläheisiä menetelmiä limakalvomutosten tunnistamiseksi, joista molekyyli menetelmät vaikuttavat lupaavimmilta. (Holmstrup ja Dabelsteen 2016.)

8. SEURANTA

Vuonna 2015 Kuribayashi ym. julkaisivat retrospektiivisen tutkimuksen, jossa oli seurattu suun limakalvojen leukoplakioita. Tutkimukseen otettiin mukaan 578 potilasta. Tutkimuksessa 341 leesiota hoidettiin kirurgisesti ja muita leesioita (237 kpl) seurattiin. Kaikkien potilaiden limakalvoleesiot oli mitattu ja luokiteltu kliinisen näkymän mukaisesti homogeenisiin tai heterogeenisiin leukoplakioihin. Kaikilta potilailta oli myös otettu kudoksenäytteet, joista oli määritelty epiteelin dysplasian aste. Keski- vaikeille ja vaikeille dysplasioille oli suositeltu kirurgista hoitoa. Mikäli potilas kieltäytyi kirurgiasta tai potilaalla oli ollut yleisterveydellisiä kirurgian kontraindikaatioita,

hoidettiin vaurioita seurannalla. Muutoin seurattujen potilaiden leesiot olivat korkeintaan lievästi dysplastisia. Tutkimuksessa arvioitiin myös paranemiseen vaikuttavia tekijöitä, kuten tupakointia, paikallisia ärsyttäviä tekijöitä sekä antibakteeristen lääkkeiden ja sienilääkkeiden käyttöä.

Potilaita seurattiin keskimäärin 41,1 kuukautta (12-126 kuukautta). Seurannat toteutettiin 1-6 kuukauden välein. Seurannoissa tarkasteltiin vaurioiden kokoa ja ulkonäköä ja tarvittaessa otettiin uusi kudospäyte. Seurantatietojen perusteella vauriot luokiteltiin muuttumattomiksi, pienentyneiksi, häviäviksi, laajeneviksi tai pahanlaatuistuviksi.

Seurattavasta leukoplakiasta 135/237 (57 %) pysyi muuttumattomana, 30 (12,7 %) pieneni ja 44 (18,6 %) katosi kokonaan. Vaurioista 17 (7,2 %) laajeni ja 11 (4,6 %) muuttui levyepiteelikarsinoomaksi. Miessukupuoli ($p=0,025$), leesion sijainti kielellä ($p=0,014$), vaikeampi dysplasian aste ($p=0,001$) sekä leesion heterogeenisuus ($p=0,000$) lisäsivät leesion pahanlaatuistumisen riskiä.

Tutkimuksen perusteella tutkijat pohtivat, että joidenkin leesioiden kirurginen poistaminen voi myötävaikuttaa taudin hoidossa. Tutkijat toteavat, että lisää tutkimuksia tarvitaan, jotta pystytään luotettavasti erottelemaan kirurgian ja seurantahoidon indikaatiot.

9. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää hoitomuotoja suun limakalvoilla esiintyviin kohonneen syöpäriskin omaaviin muutoksiin sekä suusyövän kehittymisen ehkäisyyn. Tässä tutkimuksessa limakalvomutosten hoitomuotoina käsiteltiin valittuja lääkkeitä, fotodynaamista hoitoa, CO₂-laserhoitoa, muutosten seurantaan sekä perinteistä kirurgiaa.

Yksikään käsitellyistä hoitomuodoista ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä suun syöpävaaraa limakalvomutosten hoidossa.

Kahdessa tutkimuksessa (Piattelli ym. 1999 ja Chau ym. 2017) paikallisella isotretinoinilla saatiin prosentuaalisesti lumelääkettä parempia hoitotuloksia. Toisaalta yhdessä tutkimuksessa (Lodi ym. 2016) paikallisella lääkityksellä ei ollut lumelääkettä tehokkaampaa vaikutusta. Sen sijaan samassa tutkimuksessa systeeminen A-vitamiinilääkitys pienensi leukoplakioita prosentuaalisesti lumelääkettä tehokkaammin. Prosentuaalisesti lumelääkettä parempaa hoitotulosta saavutettiin myös betakaroteeni-retinyyliipalmitaatti yhdistelmähoidolla (Papadimitrakopoulou ym. 2009) sekä betakaroteeni-C-vitamiini yhdistelmähoidolla (Nagao ym. 2015). Yhden tutkimuksen perusteella myös vihreä tee-uute toimi prosentuaalisesti lumelääkettä paremmin (Tsao ym. 2009). Meta-analyysin mukaan oli 14% todennäköisempää, että leukoplakiat reagoivat johonkin yllämainitusta lääkkeitä kuin lumelääkeseen. Tulos ei kuitenkaan saavuttanut tilastollista merkittävyyttä. (Xie ja Liu 2017) BBIC-lääkityksestä tai COX-2 – estäjistä ei ollut lumelääkettä suurempaa hyötyä (Armstrong ym. 2013 ja Papadimitrakopoulou ym. 2008).

Suun syöpävaaraa lisäävien muutosten täydellinen paraneminen fotodynaamisella terapialla oli kahdessa tutkimuksessa prosentuaalisesti todennäköisempää kuin muutosten osittainen paraneminen tai ennallaan säilyminen (Condivkar ym. 2018 ja Lin ym. 2010). Yhdessä tutkimuksessa osittaista paranemista tapahtui prosentuaalisesti eniten (Li ym. 2019).

CO₂-laserhoidolla saavutettiin prosentuaalisesti enemmän muutosten täydellistä paranemista kuin osittaista paranemista, ennallaan säilymistä tai pahanlaatuistumista (Jerjes ym. 2012). CO₂-laserilla hoidot toteutettiin joko haihduttamalla tai poistamalla.

Näistä haihduttamalla hoidetut muutokset uusiutuivat prosentuaalisesti poistettuja muutoksia herkemmin (Del Corso ym. 2015). Laserin on todettu leikkaavan perinteisiä instrumentteja terävämmin ja aikaansaavan samalla hemostaasin verisuoniin (Huang ym. 2015). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa huomattiin, että hoitotuloksen pysyvyys oli tilastollisesti merkittävästi parempi Er:YAG-laserilla ($p=0,015$) kuin perinteisellä skalpellilla (Monteiro ym. 2017).

On todettu, että seurannalla hoidetut muutokset malignisoituvat herkemmin, kuin kirurgisesti poistetut muutokset ($p=0,003$) (Mehanna ym. 2009). Toisaalta Kuribayashin ym. (2015) tutkimuksessa noin 88% seurattavista leukoplakioista pysyi muuttumattomana, pieneni tai parantui kokonaan.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tähän mennessä tutkituilla lääkeaineilla ei voida luotettavasti hoitaa suun syöpävaaraa lisääviä limakalvomuutoksia eikä ehkäistä muutosten uusiutumista tai pahanlaatuistumista. Muutoksen kirurgisella poistolla voidaan vähentää syövän kehittymisen riskiä, mutta ei poistaa sitä kokonaan. CO₂-laserilla muutoksen kirurginen poisto voidaan suorittaa perinteisiä instrumentteja nopeammin. Lisäksi CO₂-laserilla verenvuodon hallinta on helpompaa. Seurannalla pystytään huomaamaan limakalvomuutosten eteneminen ja mahdollinen pahanlaatuistuminen. Tällöin hoito saadaan aloitettua varhaisessa vaiheessa, jolloin hoidolla on parhaat mahdollisuudet onnistua. Myös kirurgisesti poistettuja muutosalueita tulee seurata säännöllisesti.

Lähteet

Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach C. Optimal management of proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2015;153(4):504-511.

Armstrong WB, Taylor TH, Kennedy AR, Melrose RJ, Messadi DV, Gu M, Le A, Perloff M, Civantos F, Goodwin WJ, Wirth LJ, Kerr AR, Meyskens F. Bowman-Birk inhibitor concentrate and oral leukoplakia: a randomized phase IIb trial. *Cancer Prev Res Phila* 2013;6(3): 410-418.

Aro A. Karoteeni. Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim* 2015.srk00039(003.003).

Birk Y. The Bowman-Birk inhibitor. Trypsin- and chymotrypsin-inhibitor from soybeans. *Int J of Pept and Protein Res* 1985;25(2):113–131.

Bollag W, Holdener EE. Retinoids in cancer prevention and therapy. *Ann Oncol* 1992;3(7):513–526.

Burkey BB, Garrett G. Use of the laser in the oral cavity. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1996;29(6):949–961.

Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, Edelstein D, Soslow RA, Koki AT, Woerner BM, Masferrer JL, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59(5):991–994.

Chau L, Jabara JT, Lai W, Svider PF, Warner BM, Lin H-S, Raza SN, Fribley AM. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. *Oral Oncol* 2017;67:153-159.

Chen HM, Yu CH, Tsai T, Hsu YC, Kuo RC, Chiang CP. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2007;4(1):44–52.

Chen HM, Yu CH, Tu PC, Yeh CY, Tsai T, Chiang CP. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2005;37(2):114-122.

Chen HM, Chen CT, Yang H, Kuo MY, Kuo YS, Lan WH, Wang YP, Tsai T, Chiang CP. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Oral Oncol* 2004;40(6):630-637.

Chiang CP, Lang MJ, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Hahn LJ, Kuo MY. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in oral submucous fibrosis, oral epithelial hyperkeratosis and oral epithelial dysplasia in Taiwan. *Oral Oncol* 2000;36(4):353-9.

Condivkar SM, Gadgil AR, Choudhary MG, Vedpathak PR, Likhitkar MS. Photodynamic treatment outcomes of potentially malignant lesions and malignancies of the head and neck region: A systematic review. *J Investig Clin Dent* 2018;9(1):e12270.

Del Corso G, Gissi DB, Tarsitano A, Costabile E, Marchetti C, Montebugnoli L, Foschini MP. Laser evaporation versus laser excision of oral leukoplakia: a retrospective study with long-term follow up. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):736-768.

Dong Y, Chen Y, Tao Y, Hao Y, Jiang L, Dan H, Zeng X, Chen Q, Zhou Y. Malignant transformation of oral leukoplakia treated with carbon dioxide laser: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2019;34(1):209-221.

Duodecim Oppiportti, Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Prostanoidien biosynteesi ja hajoaminen. E. Moilanen ja R. Nieminen katsottu 3.12.2018
https://www.oppoportti.fi/op/ift00072/do?p_haku=prostanoidi#q=prostanoidi

Frame JW. Removal of oral soft tissue pathology with the CO₂ laser. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43(11):850-855.

Goodson ML, Sugden K, Kometa S, Thomson PJ. Complications following interventional laser surgery for oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(7):597-600.

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Path Med* 2007;36(5):262-266.

Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, Schantz SP, Kramer AM, Lotan R, Peters L, Dimery I, Brown B, Goepfert H. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323(12):795-801.

Hopper C. Photodynamic therapy: A clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000;1(4):212-219.

Huang Z, Wang Y, Liang Q, Zhang L, Zhang D, Chen W. The application of a carbon dioxide laser in the treatment of superficial oral mucosal lesions. *J Craniofac Surg* 2015;26(3):277-279.

Huttunen J, Kontula K. SETTI-tutkimus ja antioksidantit – enemmän kysymyksiä kuin vastauksia. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 1994;110(12):1115-

Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer preventive effects of drinking tea among a Japanese population. *Prev Med* 1997;26(6):769–775.

Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Al-Khawalde M, Morcos M, Mosse CA, Hopper C. CO₂ laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers Med Sci* 2012;27(1):169-179.

Kawczyk-Krupka A, Waśkowska J, Raczkowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, Latos W, Koszowski R, Sierón A. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012;9(2):148–155.

Kennedy AR. Chemopreventive agents: protease inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics* 1998;78(3):167–209.

Kennedy, A. The Status of Human Trials Utilizing Bowman–Birk Inhibitor Concentrate from Soybeans. 2005;10.1201/9781420026566.ch12.

Kuribayashi Y, Tsushima F, Morita K, Matsumoto K, Sakurai J, Uesugi A, Sato K, Oda S, Sakamoto K, Harada H. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2015;51(11):1020-2025.

Li Y, Wang B, Zheng S, He Y. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019;25:17-22.

Lin HP, Chen MH, Yu HC, Yang H, Wang YP, Chiang CP. Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2010;39(8):624-630.

Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald L, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Syst Rev*. July 2016.

Maymone M, Greer R, Kesecker J, Sahitya PC, Purdine L, Cheng A-D, Maymone A, Vashi N. Premalignant and Malignant Mucosal lesions: Clinical and Pathological Findings Part II. Premalignant and malignant mucosal lesions. *J Am Acad Dermatol* 2018;81(1):59-71.

Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2009;31(12):1600–1609.

Mogedes-Vegara A, Hueto-Madrid J-A, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. *J Craniofac Surg* 2016;44(4):331-336.

Monteiro L, Berbieri C, Warnakulasuriya S, Martins M, Salazar F, Pacheco J-J, Vescovi P, Meleti M. Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia: A retrospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22(5):520-526.

Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, Suzuki K, Shimoizato K, Hashimoto S. Treatment of oral leukoplakia with low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; 136(7):1708-1717.

Nammour S, Zeinoun T, Namour A, et al. Evaluation of different laser-supported surgical protocols for the treatment of oral leukoplakia: a long-term follow-up. *Photomed Laser Surg* 2017;35(11)

Papadimitrakopoulou VA, Lee JJ, William WN Jr, Martin JW, Thomas M, Kim ES, Khuri FR, Shin DM, Feng L, Hong WK, Lippman SM. Randomized trial of 13-cis retinoic acid compared with retinylpalmitate with or without beta-carotene in oral premalignancy. *J Clin Oncol* 2009;27(4):599-604.

Papadimitrakopoulou VA, William WN Jr, Dannenberg AJ, Lippman SM, Lee JJ, Ondrey FG, Peterson DE, Feng L, Atwell A, El-Naggar AK, Nathan CO, Helman JI, Du B, Yueh B, Boyle JO. Pilot randomized phase II study of celecoxib in oral premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):2095-2101.

Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. bcl-2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study. *Oral Oncol* 1999;35(3):314-320.

Ramstedt U, Ng J, Wigzell H, ym.: Action on novel eicosanoids lipoxin A and B on human natural killer cell cytotoxicity: Effects on intracellular cAMP and target cell binding. *J Immunol* 1985;135(5):3434–3438.

Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol* 2005;41(6):551-561.

Roodenburg JL, Witjes MJ, de Veld DC, Tan IB, Nauta JM. Lasers in dentistry 8. Use of lasers in oral and maxillofacial surgery. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2002;109(12):470-474.

Salo.T. Suusyöpävaaraa lisäävät tekijät ja syöpiä muistuttavat muutokset. *Duodecim* 2001;117:966-977.

Suusyöpä. Duodecimin käypä hoito -suositus. Suomalainen lääkärisseura Duodecim, Helsinki. Julkaistu 22.5.2019. <https://www.kaypahoito.fi/hoi07025#readmore>

Tsao AS, Liu D, Martin J, Tang XM, Lee JJ, El-Naggar AK, Wistuba I, Culotta KS, Mao L, Gillenwater A, Sagesaka YM, Hong WK. Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2(11):931–941.

Tsuji M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83(3):493–501.

Tuncer I, Özçakır-Tomruk C, Şencift K, Çöloğlu S. Comparison of Conventional Surgery and CO2 Laser in Intraoral Soft Tissue Pathologies and Evaluation of the Collateral Thermal Damage. *Photomed Laser Surg* 2010;28(1):75-79.

Uotila P. Prostaglandiinit, histamiini ja syövän immunoterapia. *Duodecim*. 1993;109(2):108.

Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016;45(3):155-166.

Webber JK, David Kessel, Fromm D. Plasma levels of protoporphyrin IX in humans after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B* 1997;37(1-2):151-153.

Wong SJ, Campbell B, Massey B, Lynch DP, Cohen EEW, Blair E, Selle R, Shklovskaya J, Jovanovich BD, Skripkauskas S, Dew A, Kulesza P, Pamiri V, Bergan RC, Szabo E. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2013;49(9):970-976.

Xie T, Liu J. Chemoprevention of oral cancer in leukoplakia patients: A systematic review and meta-analysis. *JPMA* 2017;67(9):1415-419.

Yang CS, Lambert JD, Ju J, Lu G, Sang S. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224(3):265-273.