

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Disertační práce

Podíl lokálních a systémových vlivů na orální patologii

The role of local and systemic factors on oral pathology

Veronika Lišková

Plzeň 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu Stomatologie na Stomatologické klinice LF UK v Plzni.

Uchazeč: MDDr. Veronika Lišková, Stomatologická klinika FN a LF UK v Plzni

Předseda oborové rady: doc. MUDr. et MUDr. Lukáš Hauer, Ph.D.

Školitel: MUDr. Eduard Cimbura, CSc., Stomatologická klinika FN a LF UK v Plzni
doc. MUDr. et MUDr. Lukáš Hauer, Ph.D., Stomatologická klinika FN a LF UK
v Plzni

Oponenti: prof. MUDr. Ludmila Boudová, Ph.D., Šiklův ústav patologie FN Plzeň
MUDr. Peter Augustín, Ph.D.

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu
Stomatologie se koná dne: 4.9. 2024

Místo obhajoby: Plzeň

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
v Plzni, Alej Svobody 76, Plzeň.

Poděkování

Děkuji mému školiteli MUDr. Eduardu Cimburovi, CSc. za vedení při zpracování této práce. Dále děkuji za velice cenné rady a výbornou spolupráci specialistce na orální patologii prof. MUDr. Denise Kacerovské, Ph.D. a klinickým kolegům MUDr. Janu Liškoví, Ph.D. a doc. MUDr. et MUDr. Lukáši Hauerovi, Ph.D., který se musel náhle ujmout role školitele.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Podíl lokálních a systémových vlivů na orální patologii“ vypracovala samostatně a s použitím uvedených zdrojů.

V Plzni, dne 6.6.2024

MDDr. Veronika Lišková

Abstrakt

Úvod: Disertační práce se zabývá lokálními a systémovými vlivy vývoje epiteliálních lézí dutiny ústní. Je zaměřena na orální lichen planus (OLP), jemu podobné orální lichenoidní léze (OLL) a orální lichen s dysplázií. Charakterizuje tyto choroby a zejména korelaci mezi subjektivními vjemy pacienta hodnocenými vizuální analogickou stupnicí (VAS) a objektivním klinickým nálezem specifikovaným rozsahem retikulárních, erytematózních a ulcerativních změn (REU). Práce dále porovnává možnosti terapeutické korekce patologických stavů a péče vedoucí k potlačení subjektivních symptomů.

Metody: Retrospektivní studie zahrnuje 202 případů orálního lichenu a orálních lichenoidních lézí za období 2010-2022 na Parodontologickém oddělení Stomatologické kliniky Fakultní nemocnice Plzeň. Specificky 46 % pacientů s OLP (n=93), 13 % s OLL (n=27) a 41 % případů orálních lichenů s dysplázií - orální epiteliální dysplázie s lichenoidními znaky (n=82) určených histologickou verifikací a adekvátním klinickým projevem. Převažovaly ženy nad muži s poměrem 2,3:1 (141 žen, 61 mužů). U 169 pacientů byla hodnocena i přímá imunofluorescence. Anamnesticky byly u všech pacientů vyhodnoceny komorbidity a rizika indukce lézí užívanou medikací. Celkem 146 pacientů bylo opakovaně dotazováno na subjektivní potíže choroby pomocí VAS. Ve 189 případech bylo provedeno kultivační mykologické vyšetření. U všech pacientů byl použit systém REU k objektivizaci klinického nálezu v dutině ústní.

Výsledky: Přímá imunofluorescence byla pozitivní u 55 % případů (n=93/169). Podezření na indukci nežádoucími účinky medikace formou Grinspan syndromu bylo u 8 % pacientů (n=16). Komorbiditu formy thyreopatie jsme zjistili u 17 % pacientů (n=34). Subjektivní potíže udávalo 75 % pacientů (n=110/146). Ve 43 % případů byla pozitivní kultivace kandid v dutině ústní (n=81/189). Za dispenzarizace 202 pacientů byla u 82 z nich biopticky prokázána orální epiteliální dysplázie (celkem v 95 biopsiích). Z toho bylo 15 případů dysplázie středního typu a 3krát dysplázie těžká. V 77 případech došlo k vývoji diferencovaného typu orální intraepiteliální neoplázie (dOIN).

Závěr: Ověřily se patogenetické faktory onemocnění OLP/OLL s přihlédnutím k lokálním a systémovým vlivům patologické manifestace. Potvrdila se statisticky

signifikantní přímá úměra mezi hodnotou REU a objemem kultivace kandid dutiny ústní při $p=0,0365$. Prokázala se statisticky signifikantní vazba mezi nárůstem REU a hodnocením VAS B pro palčivost ($p=0,0115$). Celkem 95 biopsií u 82 osob z celkových 202 (41 %) mělo charakter orální epitelální dysplázie s lichenoidními znaky. U celých 37 % ($n=77$) případů se vyvinul diferencovaný typ orální intraepitelální neoplázie. V 7 % ($n=15$) případů byla dysplázie střední, v 1,5 % ($n=3$) dysplázie těžkého typu. U 7 % pacientů sledovaných pro OLP či OLL přes 2 roky ($n=8/111$) došlo ke zvratu lézí v karcinom dutiny ústní. Rizikovým faktorem transformace do karcinomu bylo ženské pohlaví pacientů ($n=7/8$) a lokalita sliznice jazyka s 38 % ($n=3/8$). V 75 % případů ($n=6/8$) předcházela zvratu biopsie s průkazem intraepitelální neoplázie diferencovaného typu, dOIN.

Klíčová slova: orální lichen planus, lichenoidní změny, VAS, REU, maligní transformace

Summary

Background: This thesis studies local and systemic factors of oral epithelial lesions development. It is focused on oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL) and oral lichen with dysplasia. A correlation between subjective complaints of patients rated by visual analog scale (VAS) and objective clinical manifestations specified by ratio of reticular, erythematous and ulcerative lesions (REU) are assessed. Therapeutic management and treatment of subjective symptoms are evaluated.

Methods: This retrospective study comprises 202 cases of oral lichen and oral lichenoid lesions diagnosed clinically and histologically for the period 2010-2022 at the Periodontology department of the Clinic of Dentistry of the Faculty hospital Pilsen. Specifically it was 46% OLP patients (n=93), 13% OLL (n=27) and 41% cases of oral lichen with dysplasia - oral epithelial dysplasia with lichenoid features (n=82) with histologic verification and adequate clinical manifestation. Females prevailed with a ratio of 2,3:1 to males (141 females, 61 males). Direct immunofluorescence was performed in 169 patients. Anamnestic data were searched for comorbidities and for medication side effects as a possible inductor. In total 146 patients were asked for subjective complaints with VAS grading. In 189 cases mycologic cultivation from swab was performed. The REU system was used to objectify the clinical findings in the oral cavity.

Results: Direct immunofluorescence was positive in 55% cases (n=93/169). Suspicion for medication side effects induction of lichenoid lesions forming up Grinspan syndrome was present in 8% patients (n=16). Thyreopathy as a comorbidity was present in 17% patients (n=34). Subjective complaints were in 75% patients (n=110/146). Oral candida cultivation was positive in 43% cases (n=81/189). During dispensation of 202 patients, 82 of them were verified with detected oral epithelial dysplasia (a total of 95 biopsies). In 15 cases the dysplasia was intermediate, in 3 cases severe. In 77 cases, differentiated type of oral intraepithelial neoplasia (dOIN) was diagnosed.

Conclusion: Pathogenetic factors for OLP/OLL have been verified, with focus on local and systemic inductors of pathologic manifestation. Direct correlation between REU value and volume of oral candida cultivation was identified (p=0,0365). We proved association between increased REU and VAS for burning sense at p=0,0115. Overall 95

biopsies in 82 patients (41%) out of 202 dispensed patients had character of oral epithelial dysplasia with lichenoid features. In 37% (n=77) cases there was differentiated type of oral intraepithelial neoplasia. In 7% (n=15) cases was identified moderate type of dysplasia and in 1,5% (n=3) it was severe dysplasia. In 7% patients dispensarised for OLP or OLL for more than 2 years (n=8/111) came to malignant transformation into oral squamous cell carcinoma. Female sex (n=7/8) and lingual mucosa (n=3/8) were found to be a risk factor of malignant transformation. In 75 % cases (n=6/8) was development of oral squamous cell carcinoma (OSCC) preceded by verified oral intraepithelial neoplasia, dOIN.

Key words: oral lichen planus, lichenoid lesions, VAS, REU, malignant transformation

Obsah	
Seznam obrázků.....	10
Seznam tabulek.....	10
Seznam zkratk.....	11
1 Úvod.....	15
1.1 Indukční vlivy patogeneze lézí orálního epitelu.....	15
1.2 Chronické léze sliznice dutiny ústní.....	15
1.3 Orální potenciálně maligní poruchy (OPMD).....	15
1.4 Klasifikace OPMD dle Světové zdravotnické organizace.....	17
1.5 Epiteliální dysplázie dutiny ústní a jejich hodnocení	19
1.6 Patologické změny na úrovni buněk epitelu dutiny ústní.....	20
1.7 Patologické odchylky stratifikace orálního epitelu	21
1.8 Rizika maligní transformace OPMD	22
1.9 Imunohistochemické metody užívané při diagnostice OPMD	24
1.10 Přímá a nepřímá imunofluorescence v diagnostice orální epiteliální patologie.....	25
1.11 Charakteristika epiteliálních změn u orálního lichen planus.....	26
1.12 Klinická charakteristika orálního lichen planus (OLP) a orálních lichenoidních lézí (OLL).....	27
1.13 Indukční faktory vzniku OLP	30
1.14 Imunologické aspekty projevů OLP	31
1.15 Komorbidity u OLP	33
1.16 Systém hodnocení lézí OLP: retikulárně-erytematózně-ulcerativní (REU).....	34
1.17 Hodnocení subjektivních potíží u lichenoidních změn: vizuální analogová stupnice (VAS).....	35
1.18 Rizikové faktory vývoje lichenu v dutině ústní.....	36
1.19 Kandidózy orální sliznice jako rizikový faktor u OLP.....	37
1.20 Maligní transformace u OLP a OLL.....	38
1.21 Obecný management terapie OLP	39
1.22 Kortikosteroidy a jejich lékové formy v léčbě OLP/OLL.....	40
1.23 Mukoadhezivní patche v terapii OLP/OLL	41
1.24 Využití laseru při léčbě OLP/OLL	42
1.25 Antimykotická léčba u OLP	43
1.26 Aktuální cíle komplexní terapie OLP	44
2 Cíle práce.....	45
3 Hypotézy	46
4 Materiál a metodika.....	47

4.1	Charakteristika studie	47
4.2	Patogenetické faktory OLP/OLL	47
4.3	Hodnocení REU a kultivace kandid v dutině ústní.....	48
4.4	Korelace REU a symptomatiky OLP/OLL	49
4.5	Statistické metody	49
5	Výsledky	50
5.1	Hodnocení patogenetických faktorů OLP/OLL	50
5.2	Hodnocení vztahu REU a kultivace kandid.....	53
5.3	Hodnocení charakteru REU a symptomatiky OLP/OLL.....	55
5.4	Hodnocení patologických aspektů studie	56
6	Diskuze	57
7	Závěr	60
	Použitá literatura.....	61
	Přehled publikační činnosti autora	70

Seznam obrázků

Obrázek Obr. 1	Homogenní leukoplakie jazyka
Obrázek Obr. 2	Proliferativní verukózní leukoplakie bukální sliznice
Obrázek Obr. 3	Karcinom ventrální plochy jazyka
Obrázek Obr. 4	Retikulární forma orálního lichen planus (OLP)
Obrázek Obr. 5	Atroficko-erozivní forma OLP
Obrázek Obr. 6	Deskvamativní gingivitis u OLP
Obrázek Obr. 7	Schéma oblastí orální sliznice pro hodnocení REU
Obrázek Obr. 8	Vizuální analogická stupnice
Obrázek Obr. 9	Kortikosteroidy užívané v léčbě orálního lichen planus
Obrázek Obr. 10	Graf: Medikace anxiety snižuje nestimulovanou salivaci (SFR)
Obrázek Obr. 11	Graf: Hyposalivace je spojena s poklesem pH nestimulované salivace
Obrázek Obr. 12	Graf: S vyšším nikotinismem klesá pH nestimulované salivace
Obrázek Obr. 13	Graf: Hyposalivace je spojena s vyšší kultivací <i>C. albicans</i>
Obrázek Obr. 14	Graf: Vazba vyšších hodnot REU s vyššími kultivacemi <i>C. albicans</i>
Obrázek Obr. 15	Graf: Vyšší hodnoty REU jsou asociovány s vyšší symptomatikou palčivosti VAS B

Seznam tabulek

Tabulka Tab.1	WHO klasifikace pro Orální potenciálně maligní poruchy 3., 4. a 5. edice
Tabulka Tab. 2	Orální epitelální dysplázie – buněčné atypie
Tabulka Tab. 3	Orální epitelální dysplázie – atypie ve stratifikaci epitelu

Seznam zkratek

AI	autoimunitní
AMP	antimikrobiální peptidy
C. a.	Candida albicans
CD	Eng.: cluster of differentiation
CFU	Eng.: colony forming units – kolonie tvořící jednotky
CHC	Eng.: chronic hyperplastic candidiasis - chronická hyperplastická kandidóza
CHX	chlorhexidin diglukonát
CMV	cytomegalovirus
CYP	cytochrom p450
DM	diabetes mellitus
DNA	deoxyribonukleová kyselina
dOIN	diferencovaný typ orální intraepiteliální neoplázie
dPeIN	diferencovaný typ penilní intraepiteliální neoplázie
DÚ	dutina ústní
dVIN	diferencovaný typ vulvární intraepiteliální neoplázie
ELISA	Eng.: enzyme linked immunosorbent assay – vyšetření užívané v přímé imunofluorescenci diagnostiky chronických epiteliálních lézí
Er: Cr: YSGG	erbium – chromium – yttrium – skandium - galium granát laser
F/U	Eng.: follow up – sledování v rámci dispenzarizace

GERD	Eng.: gastroesophageal reflux disease – gastroezofageální refluxní choroba
GIT	gastrointestinální trakt
Gl.	lat.: glandula – žláza
HCO ₃ ⁻	bikarbonát
HCV	virus hepatitidy C
HE	hematoxylin eosin
Hgb	hemoglobin
HIV	humánní imunodeficientní virus
HPV	Eng.: human papillomavirus – lidský papilomavirus
HSV	herpes simplex virus
HT	hypotyreóza
IDDM	insulin dependentní diabetes mellitus
Ig G, A, M	imunoglobuliny G, A, M
IL	interleukin
INR	Eng.: international normalised ratio – čas srážlivosti krve
JSOP	Japonská společnost pro orální patologii
KS	kortikosteroid
LAM	lokální antimykotikum
LDE	Eng.: lichenoid drug eruptions – lichenoidní lékové léze
LOH	Eng.: loss of heterozygosity – ztráta heterozygosity

LR	Eng.: long row – pozitivita proteinu p53 v dlouhé řadě buněčných jader
MAPK	mitogen aktivovaná protein kináza
MIC	Eng.: minimal inhibitory concentration – minimální inhibiční koncentrace
MKP1	mitogen aktivovaná protein kináza fosfatáza
MP	měkké patro
mRNA	messengerová ribonukleová kyselina
MT	maligní transformace
NF- κ B	nukleární faktor kappa B
NK	Eng.: natural killers – bílé krvinky k eliminaci buněk tumoru či buněk napadených virem
NRS	numerická ratingová stupnice
OED	orální epiteliální dysplázie
OLL	orální lichenoidní léze
OLP	orální lichen planus
OPMD	Eng.: oral potentially malignant disorders - orální potenciálně maligní poruchy
OSCC	Eng.: oral squamous cell carcinoma – orální karcinom ze skvamózních buněk
PAS	Eng.: periodic acid Schiff – barvení k vizualizaci hyf kvasinek
PCR	Eng.: polymerase chain reaction – polymerázová řetězová reakce
PMN	polymorfonukleáry – neutrofilní leukocyty

ROS	Eng.: reactive oxygen species – reaktivní kyslíková forma
S	Eng.: solitary – solitární pozitivita proteinu p53
SAM	systémové antimykotikum
SFR	Eng.: salivary flow rate – nestimulovaná salivace za čas
SFR-S	Eng.: salivary flow rate stimulated – stimulovaná salivace za čas
SN	snímatelná náhrada
SR	Eng.: short row – pozitivita proteinu p53 v krátké řadě buněčných jader
ŠŽ	štítná žláza
T _H	Eng.: T-helpers – pomocné T-lymfocyty
TP	tvrdé patro
VAS	vizuální analogická stupnice
VAS B	Eng.: B – burning sense – vizuální analogická stupnice palčivosti
VAS P	Eng.: P – pain – vizuální analogická stupnice bolesti
VAS X	Eng.: X – xerostomy – vizuální analogická stupnice suchosti
VAS M	Eng.: M – metallic sense – vizuální analogická stupnice metalických pachutí

1 Úvod

1.1 Indukční vlivy patogeneze lézí orálního epitelu

Celistvost bariéry výstelky dutiny ústní (DÚ) je narušována mnohými lokálními i systémovými vlivy. Jde o faktory související s příjmem potravy a nápojů, důsledky užívání chronické medikace a interakce lidského těla s mikroorganismy. Zvláštní kapitolu patogeneze orálních lézí představuje nikotinismus a užívání návykových látek. Nesmíme opomenout ani dopad na měkké tkáně dutiny ústní v důsledku stomatologické sanace prostřednictvím různých druhů dentálních materiálů. Při dlouhodobém působení zmiňovaných faktorů dochází k jejich vzájemné interakci a mnohdy i potenciaci. Klinicky se pak setkáváme s defekty ústní sliznice v podobě patologických lézí.

1.2 Chronické léze sliznice dutiny ústní

Mezi nejčastější léze sliznice dutiny ústní patří onemocnění charakteru orálních potenciálně maligních poruch (Eng.: Oral potentially malignant disorders - OPMD) ¹. Jde o chronické léze s prokázaným rizikem zvratu v orální karcinom ze skvamózních buněk (Eng.: Oral Squamous cell Carcinoma - OSCC).

Dalšími chorobami s vyšší incidencí jsou orální lichen planus (OLP) a jemu podobné orální lichenoidní léze (OLL). U těchto onemocnění je známa celá řada systémových i místních příčin pro vznik a progresi klinických potíží, včetně jejich vzájemných interakcí. Podobně častou skupinou ústních patologických procesů jsou orální kandidózy.

Nezřídka na ústní sliznici nacházíme vředové léze různého původu. V rámci diferenciální diagnostiky musíme zahrnout i poněkud vzácnější projevy autoimunitních chorob, jejichž hlavní manifestací jsou změny typu puchýře.

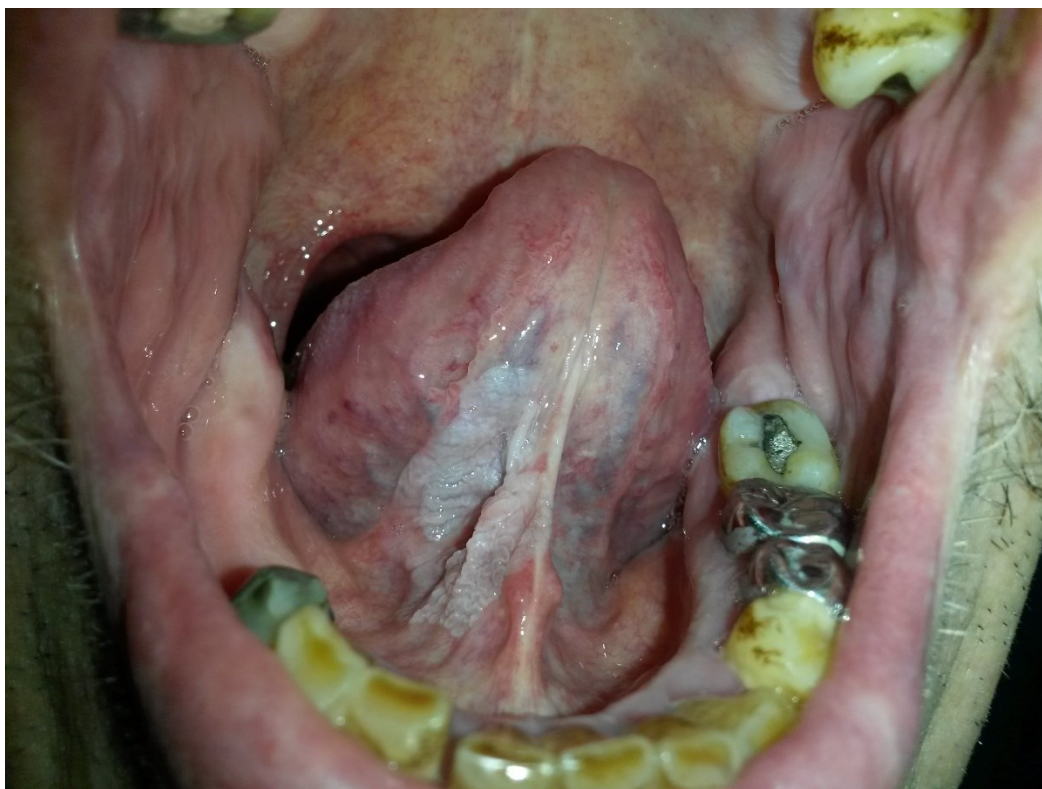
1.3 Orální potenciálně maligní poruchy (OPMD)

Choroby patřící k orálním potenciálně maligním poruchám mají různě vysoké riziko zvratu v karcinom ústní sliznice ^{1,2}. Termín orální potenciálně maligní poruchy byl Světovou zdravotnickou organizací (Eng.: World Health Organization - WHO) doporučen k užívání v roce 2007 ³. Slovní spojení „potenciálně maligní“ je preferováno před označením

„pre malignita“. Přívlastek „potenciálně maligní“ totiž znamená zvýšené statistické riziko progresu léze v karcinom, kdežto „pre malignita“ vyjadřuje nevyhnutelnost tohoto procesu ².

Majoritním projevem těchto chorob v dutině ústní je leukoplakie nebo erytroplakie ³. Klinicky se leukoplakie dělí na homogenní a nehomogenní ⁴⁻⁶ (Obr. 1). Nehomogenní jsou léze s nerovným povrchem, připomínajícím veruky či uzlíky (Obr. 2). Druhý aspekt nehomogenity spočívá v barevné škále bílých a rudých změn, které podle převládající barvy léze popisujeme jako leukoerytroplakie či erytroleukoplakie ^{5,7,8}. V nehomogenních leukoplakiích se častěji prokazují dysplastické změny v biopsiích ⁶. Z klinického i patologického pohledu jsou heterogenita lézí a vyšší stupeň dysplastických změn spojeny s horší prognózou ve smyslu maligní transformace v orální epiteliální karcinom ^{6,9-13}.

Za indukční faktory OPMD považujeme nikotinismus, alkoholismus, regionálně pak žvýkání betele ³. Prevalence OPMD ve světě je dle studie z roku 2020 rovna 4,47 % ⁸.



Obrázek – Obr. 1 – Homogenní leukoplakie jazyka (archiv autorky)



**Obrázek – Obr. 2 – Proliferativní verukózní leukoplakie bukální sliznice
(archiv MUDr. Jana Lišky, Ph.D.)**

1.4 Klasifikace OPMD dle Světové zdravotnické organizace

Světová zdravotnická organizace řadí mezi OPMD choroby, u nichž je prokázána asociace s maligním zvratem na základě publikací aktuálních klinických studií.

Nyní je platná 5. edice WHO z roku 2022, která mezi OPMD řadí leukoplakie, proliferativní verukózní leukoplakie (PVL), erytroplakie, dále orální epiteliální dysplázie, orální submukózní fibrózu a HPV asociované orální epiteliální dysplázie ¹⁴. Současná klasifikace je mnohem stručnější ohledně výčtu chorob oproti klasifikacím dřívějším. Například onemocnění orální lichen planus a chronická hyperplastická kandidóza byly součástí 4. edice OPMD WHO z roku 2017, ale v současné verzi se mezi potenciálně maligní poruchy nepočítají ². Srovnání obsahu třetí, čtvrté a páté edice OPMD dle WHO je znázorněno v tabulce (Tab. 1) ^{2,3,7,14}.

Tabulka Tab. 1 - WHO klasifikace pro Orální potenciálně maligní poruchy 3., 4. a 5. edice^{2,14}

3. edice OPMD 2005	4. edice OPMD 2017	5. edice OPMD 2022
Epidermolysis bullosa dystrophicans	Leukoplakie	Leukoplakie
Proliferativní verukózní leukoplakie	Proliferativní verukózní leukoplakie	Proliferativní verukózní leukoplakie
Xeroderma pigmentosum	Erytroplakie	Erytroplakie
Syfilitická glossitis	Erytroleukoplakie	Orální epiteliální dysplázie
Orální submukózní fibróza	Orální submukózní fibróza	Orální submukózní fibróza
Orální lichen planus	Orální lichen planus	HPV-asociovaná orální epiteliální dysplázie
Diskoidní lupus erythematosus	Diskoidní lupus erythematosus	
Plummer-Vinson syndrom	Chronická hyperplastická kandidóza	
	Plummer-Vinson syndrom	
	Patrové léze reverzního nikotinismu	
	Aktinická cheilitis	
	Keratózy bezdýmného tabáku	
	Dyskeratosis congenita	
	Epidermolysis bullosa dystrophicans	
	Syfilitická glossitis	

1.5 Epiteliální dysplázie dutiny ústní a jejich hodnocení

Orální epitheliální dysplázie (OED) je histopatologický termín, který popisuje architektonické a cytologické poruchy dlaždicového epitelu ústní sliznice ². Poruchy vznikají z genetických alterací a vycházejí z OPMD ¹⁴.

Kritéria pro OED byla stanovena v roce 2005 a dále byla rozšířena a upravena v klasifikaci WHO z roku 2022. Světová zdravotnická organizace dělí OED dle rozsahu architektonických a cytologických poruch v postiženém dlaždicovém epitelu ^{2,15}. Mírná orální epitheliální dysplázie má postiženu bazální třetinu epitelu. Střední OED značí změny v bazální a suprabazální třetině orální sliznice a u těžké OED se poruchy šíří i do třetiny povrchové (je postižena celá tloušťka epitelu) ¹⁶.

Dříve znamenal termín „carcinoma in situ“ (CIS) těžké dysplastické změny převyšující těžkou OED. Jelikož je náročné, až nemožné spolehlivě histologicky rozlišit těžkou OED a CIS a užití obou termínů může vést k nedorozumění, WHO používání termínu CIS nedoporučuje ².

V klasifikaci WHO z roku 2022 byl potvrzen i binární způsob rozlišení OED, který byl zaveden v roce 2017. Tento systém byl vytvořen k usnadnění spolehlivé a stabilní diferenciaci OED oproti systému třístupňovému. Binární systém užívá kritéria architektonických a cytologických poruch definovaných v roce 2005 a na místo zaměření na postiženou třetinu epitelu hodnotí podle počtu a rozsahu definovaných epitheliálních poruch na OED nízkého či vysokého stupně. Vysoký stupeň OED má více nebo rovno čtyřem architektonických kritérií a více nebo rovno pěti cytologických kritérií ^{2,15,16}. K ověření funkčnosti binárního systému v systému kritérií OED stanovených v edici WHO klasifikace 2022 je potřeba dalších vědeckých prací ².

Některá patologická a klinická pracoviště užívají k popisu specifické formy orální epitheliální dysplázie také termínu diferencovaný typ orální intraepitheliální neoplázie (dOIN) ¹⁷. Tato diagnóza není přijata všemi světovými patology a není zahrnuta ani v současném vydání WHO klasifikace, v kapitole o OED a OPMD z roku 2022. V případě dOIN se jedná o souhrn atypií buněk bazální vrstvy epitelu, který je negativní na lidský papilomavirus (HPV). Je zde patrná intraepitheliální skvamózní proliferace a keratinocyty s abnormální diferenciací ¹⁷. dOIN definovala Pracovní skupina Japonské společnosti pro orální patologii (JSOP)

v roce 2010¹⁷. Její kritéria zahrnují bulbózní epitelální valy, dyskeratózu, přítomnost buněk vzhledu kočičích hlav (Eng.: cobblestone), přítomné mitózy v suprabazální vrstvě epitelu, variace velikosti buněk i jader (anizocytóza a anizonukleóza) ztrátu polaritu a koheze bazálních buněk a jako zvětšená eozinofilní jádérka¹⁷. Specialisté užívající k popisu dysplázie termín dOIN vnímají tuto jednotku jako high-risk změnu s častou maligní transformací v OSCC v časovém horizontu pěti let¹⁷.

Zlatým standardem diagnostiky OPMD je patologická diagnostika biopsií^{3,6}. Pro optimální klinický management je potřeba interpretace stupně OED v klinickém kontextu². Ošetřující lékař musí zohlednit pohlaví pacientů (riziko ženského pohlaví), dobu výskytu OED léze, etiologicky idiopatické leukoplakie, v regionu Evropy lokalitu léze na jazyku či spodině dutiny ústní, plochu léze nad 2 cm² a nehomogenitu leukoplakie¹⁵.

1.6 Patologické změny na úrovni buněk epitelu dutiny ústní

Většina kritérií pro buněčné poruchy epitelu byla stanovena v roce 2005. Jmenovitě čítají anizonukleózu, tedy abnormální variace rozměru buněčných jader a jaderný pleomorfismus, termín pro popis abnormální variace tvaru jader. Stejná terminologie byla užitá pro popis vlastních buněk v termínech anizocytóza a buněčný pleomorfismus. Dalším sledovaným parametrem byl zvýšený poměr jader k cytoplazmě. Sledovaly se i atypické mitózy a zvýšený počet a velikost jadérek. V roce 2017 se z cytologických poruch odebralo kritérium zvětšení rozměru jádra¹⁵. Dle edice WHO z roku 2022 se k cytologickým poruchám řadí i zvýšená mitotická aktivita, keratinizace jednotlivých buněk a apoptotické mitózy². Kritéria buněčné atypie znázorňuje tabulka (Tab. 2).

Tabulka Tab. 2 - Orální epitelální dysplázie (OED) – buněčné atypie^{2,15}

Diagnostická kritéria OED zařazená roku 2005	Anizocytóza
	Anizonukleóza
	Atypické mitotické obrazy
	Buněčný pleomorfismus
	Jaderný pleomorfismus
	Zvýšený počet a rozměr jadérek

	Zvýšený poměr jader k cytoplazmě
	Hyperchromázie
Odstraněno roku 2017	Zvětšení rozměru jádra
Doplněno roku 2022	Apoptotické mitózy
	Keratinizace jednotlivých buněk
	Zvýšená mitotická aktivita

1.7 Patologické odchylky stratifikace orálního epitelu

Pro účel diagnostiky OED byla v roce 2005 stanovena základní kritéria poruch stratifikace orálního epitelu. Jedná se o abnormální povrchové mitózy (vysoko v epitelu), kapkovité epiteliální valy (rete pegs), keratinové perly v hloubce epiteliálních výběžků, nepravidelné epiteliální vrstvení, ztrátu polaritu bazálních buněk a zvýšený počet mitóz.

V roce 2017 přibyl do této kategorie zmenšená či vytracená buněčná koheze. Rovněž byl zaveden fenomén buněčné dyskeratózy, coby přítomnosti aberantního keratinu v jednotlivých buňkách ². Systém architektonických poruch orálního epitelu byl výrazně rozšířen v roce 2022. Novými jednotkami jsou alterace keratinizačního patternu slizniční plochy, expandovaná zóna proliferace, extenze změn podél vývodů malých slinných žláz, hnízdění bazálních buněk, jasně definované okraje vůči epiteliálním změnám, multifokální (nebo „přeskakující“) léze, papilární nebo verukózní architektura, vícero různých dysplastických patternů ². Přehled architektonických kritérií OED včetně doby zařazení je znázorněn v tabulce (Tab. 3).

Tabulka Tab. 3 Orální epiteliální dysplázie – atypie ve stratifikaci epitelu ^{2,15}

Diagnostická kritéria OED zařazená roku 2005	Abnormální povrchové mitózy
	Buněčná dyskeratóza
	Kapkovité epiteliální valy
	Keratinové perly v hloubce epiteliálních výběžků
	Nepravidelné vrstvení epitelu
	Ztráta polaritu bazálních buněk

	Zvýšený počet mitóz
Odstraněno roku 2017	Hyperplázie bazálních buněk
Doplněno roku 2017	Zmenšená či vytracená buněčná koheze
Doplněno roku 2022	Alterace keratinizačního patternu slizniční plochy
	Expandovaná zóna proliferace
	Extenze změn podél vývodů malých slinných žláz
	Hnízdění bazálních buněk
	Jasně definované okraje vůči epiteliálním změnám
	Multifokální (nebo „přeskakující“) léze
	Papilární nebo verukózní architektura
	Vícero různých dysplastických patternů

1.8 Rizika maligní transformace OPMD

Je důležité si uvědomit, že progresse léze v karcinom není jednorázová událost, ale postupný proces mnoha genetických a histologických změn, které vedou k maligní transformaci ⁷. Akumulují se molekulární mutace, dochází k inaktivaci tumor supresorových genů p53 a p16. Ztrácí se heterozygocita (Eng.: loss of heterozygosity – LOH) v lokacích 3p a 9p ⁷. Výsledkem je proliferace, kdy mutované buňky a neoplastická tkáň unikají růstovým supresorům, a následně buněčné smrti. Indukuje se angiogeneze, invaze do okolních tkání a tvoří se metastázy ⁸.

OPMD jsou heterogenní skupinou s různorodým poměrem progresse v maligní nádor (1,4 -49,5 %) v průběhu dispenzarizace za období jednoho až dvaceti let ^{1,18}. Z pohledu vztahu OED a OPMD je maligní zvrát přítomen u mírné a střední OED v 10,3 % ^{2,19}. U těžké OED se míra maligního zvrátu zvyšuje na 24,1 % ^{2,19,20}. Dle dalšího zdroje riziko maligního

zvratu stoupá s prokázanou orální epiteliální dysplázií ze 4,8 % u „mírné“, na 15,7 % u „střední“ OED a na 26,7 % u případů s dysplázií „těžkou“⁶. Ze studií vyplývá, že i hyperkeratózy bez zachycené dysplázie procházejí maligním zvratem, a to v míře od 0,1 % do 14 % případů²¹.

Přítomnost a stupeň epiteliální dysplázie dle meta-analýzy^{1,19} mají vliv na míru rizika vzniku malignity. Vyšší stupně dysplázií mají znatelně vyšší riziko tvorby karcinomu. OSCC tvoří více než 90 % případů orálních malignit^{2,13}. OSCC má roční incidenci přes 377 tisíc případů a je 16. nejčastější malignitou. Pacienti jsou častěji muži². Stupeň rizika maligní transformace u binárního dělení OED je vyjádřena 2,8krát nižším rizikem zvratu u níže rizikových nálezů oproti těm s vysoce rizikovou dysplázií⁶. Příklad klinického projevu karcinomu jazyka je znázorněn na obrázku (Obr. 3).

Obecně je důležitá korelace bioptického výsledku odečtu OED u OPMD s klinickým nálezem². Bez tohoto kroku lze skutečné riziko zvratu jen obtížně stanovit⁶. Je třeba zhodnotit histologicky diagnostikovaný stupeň dysplastických změn, ale i objem nikotinismu a pohlaví pacientů. I když se OPMD vyskytují převážně u mužů, riziko maligního zvratu je vyšší paradoxně u žen^{2,15,22}. Dále je třeba přihlídnout k ploše lézí. Pokud plocha přesahuje 2 cm², zvyšuje se opět její riziko zvratu^{15,22}. I při výčtu nejčastějších rizikových faktorů vzniku OPMD platí rovněž paradoxní stav v rovině určení rizika maligní transformace (MT). Pacienti bez zvyku nikotinismu a požívání alkoholu mají vyšší rizika maligní transformace^{2,6,22}.



Obrázek – Obr. 3 – Karcinom ventrální plochy jazyka (archiv autorky)

1.9 Imunohistochemické metody užívané při diagnostice OPMD

Imunohistochemické metody jsou využívány ke zpřesnění histopatologické diagnostiky. V minulosti se jich vyzkoušela celá řada, ale v praxi se častěji užívalo jen hodnocení proteinu p53 a Ki67^{2,8,23}.

Protein p53 je jaderný protein, který reguluje procesy buněčného cyklu²³. Pro krátký poločas se normální formy tohoto proteinu běžně nestanovují. Detekce se používá u jeho stabilnější mutované formy. Ta se akumuluje v jádrech neoplastických buněk²³, případně ve vysoce dysplastickém orálním epitelu^{24,25}. Úplná negativita p53 může být znakem falešné negativity. Při obrazu dOIN se nachází pozitivita proteinu p53 v delší řadě jader buněk bazální vrstvy epitelu.

Protein Ki67 je rovněž jaderný protein, který využíváme pro posouzení proliferace buněk („proliferací antigen“). Užívaný je v diagnostice OPMD i orálního karcinomu ze skvamózních buněk²⁶.

Slibně se při studiích jeví marker podoplanin, ale počet studií o asociaci jeho hyperexprese a riziku maligní transformace OPMD je zatím málo (n=8)^{2,8}.

Data o významu pozitivitu p53 a Ki67 nejsou jednotná. Některé studie hovoří o jednoznačné asociaci k MT a jiné ji vyvracejí⁸. Akumulace proteinu p53 se prokazuje až u 89 % leukoplakií¹³. U exprese Ki67 byla zjištěna asociace se stupněm popisovaných dysplastických změn¹³. Například u orálního lichenu byla sledována exprese mutovaného proteinu p53 a proteinu Ki67 ve více než 80 % hodnocených buněk¹³. Přední patologové nemají jednotný názor na důležitost jednotlivých imunohistochemických markerů v diagnostice OPMD.

1.10 Přímá a nepřímá imunofluorescence v diagnostice orální epiteliální patologie

Techniky přímé imunofluorescence lze využít k diferenciaci OLP nebo OED s lichenoidními prvky od diskoidního lupus erythematosus či slizničního pemphigoidu^{5,27}.

Dalším důležitým prvkem diferenciální diagnostiky lézí orálního epitelu je vyloučení souvislosti sledované klinické manifestace s projevy paraneoplastického pemphigu (PNP). Kromě typických projevů s tvorbou puchýřů se může PNP klinicky manifestovat jako léze klinického vzhledu choroby štěpu vůči hostiteli (Eng.: Graft versus Host Disease – GvHD) či orálního lichen planus^{27,28}. Projevy jsou pak typické svou perzistencí bez reakce na běžnou léčbu.

Vzhledem ke skutečnosti, že se řada případů orálního lichenu a jemu klinicky blízkých chorob nedaří řešit dle představ ošetřujícího, jsou diferenciační metody přímé a nepřímé imunofluorescence velmi přínosné jako pomocné diagnostické metody²⁷. Materiál na přímou imunofluorescenci získáváme excizí klinicky zdravé sliznice DÚ a pro nepřímou imunofluorescenci je prováděno vyšetření pacientovy žilní krve imunoenzymatickými (Eng.: Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) testy^{27,29,30}.

Přímá imunofluorescence vykazuje u OLP roztřepenou pozitivitu fibrinogenu v okolí bazální membrány³¹, u pemphigu lze detekovat protilátky v epitelu, u pemphigoidu

v podslizničním vazivu a v případě paraneoplastického pemphigu je možno protilátky diferencovat jak v úrovni epitelu, tak pod bazální membránou.

Nepřímá imunofluorescence je u lichenoidních chorob negativní, u pemphigoidu lze detekovat protilátky typu BP 180, BP 230²⁹. Pemphigus je asociován s protilátkami proti desmogleinu 1, 3 a pro paraneoplastický pemphigus je typická vazba s envoplakinem^{27-29,32}.

1.11 Charakteristika epiteliálních změn u orálního lichen planus

V rámci disertační práce jsme se ve skupině chronických chorob epitelu dutiny ústní zaměřili na orální lichen planus a orální lichenoidní léze. Jedná se o onemocnění s incidencí 1-2 % v populaci. Typicky orální lichen typicky postihuje sliznici DÚ pacientů starších 40 let, převážně ženského pohlaví (poměr žen k mužům 1,4:1)³³. OLP byl prvně popsán roku 1869 Erasmem Wilsonem.

Mezi histopatologická kritéria OLP patří dobře definovaný pruh převážně lymfocytárního infiltrátu v povrchové části pojivové tkáně. Dále jsou patrné známky vakuolární degenerace bazálních a někdy i suprabazálních buněčných vrstev s apoptózou keratinocytů. U atrofické formy je epiteliální ztenčení a někdy ulcerace způsobená poruchou epiteliální regenerace, coby následkem destrukce bazálních buněk. Může být přítomen smíšený zánětlivý infiltrát^{1,34-37}. Je akceptována teze, že za poruchou bazálních keratinocytů stojí T-lymfocyty⁴. Specificky se jedná o cytotoxické CD8+ T-lymfocyty diferenciačního klastru (eng.: cluster of differentiation – CD) CD8+¹³. Proces destrukce bazální membrány spouští sledovanou apoptózu keratinocytů a produkci tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α)^{1,2,37}. V histologickém obraze OLP se mimo subepiteliální lymfocytární infiltrát objevují i koloidní (Civatteho) tělíška vzniklá degenerací keratinocytů³³. Tato tělíška mají vzhled homogenních eosinofilních globulí. Bazální membrána se láme, větví či duplikuje s disrupcí kotevních prvků, hemidesmosomů, vláken a fibril. Rozpadem vazeb bazální membrány může dojít k rozštěpu mezi epitelem a vazivem a vzniku klinicky vzácné bulózní formy OLP³³. Naopak častým jevem jsou parakeratóza, akantóza a epiteliální valy tvaru „zubů pily“³³.

Londýnská s WHO spolupracující pracovní skupina doporučuje nepoužívat termín orální lichenoidní dyplázie k popisu případů výskytu dysplastických změn v biopsiích OLP či OLL. Pokud je dysplázie přítomna, doporučuje diagnózu orální epiteliální dysplázie s lichenoidními prvky či také orální lichen planus s dyplázií ^{1,6,13}.

Vzhledem k přítomnosti lichenoidního zánětu v prvotních plochých lézích PVL může být tato entita chybně diagnostikována jako orální lichen ^{1,2}.

Prevalence onemocnění orálním lichenem v dospělé populaci je 1-2 % ^{2,38}. Má mírnou ženskou predilekci a postihuje spíše starší osoby ². Častým nálezem u biopsií OLP je přítomná kandidová infekce ².

1.12 Klinická charakteristika orálního lichen planus (OLP) a orálních lichenoidních lézí (OLL)

OLP je podle s WHO spolupracující skupiny z roku 2020 chronická zánětlivá porucha, neznámé etiologie, s charakteristickými relapsy a remisemi, projevující se bílými retikulárními lézemi (Obr. 4), které mohou, ale nemusí být doprovázeny atrofickými, erozivními (Obr. 5), ulcerativními či plakovitými typy ploch. U retikulární formy bílé linie napodobují krajku ^{1,3}. Lineární a anulární forma mají různé projevy charakteru linií a kruhů ¹. Plakovitý typ, který je nejčastěji na hřbetu jazyka, může být těžké odlišit od orální leukoplakie ^{4,35}. Udává se častější výskyt plakovité formy OLP u nikotinků ³⁹. Bulózní (puchýřnatá) forma, která je klinicky vzácná ^{1,3,5}. U bulózní varianty musíme diferencovat lichen od pravých autoimunitních chorob typu pemphigus vulgaris nebo slizniční pemphigoid ⁵. Keratotické strie a bílé plaky bývají asymptomatické, ulcerativní forma vyvolává palčivost a bolestivé vjemy ^{3,33}. U pacientů tmavšího fototypu můžeme v plochách postižených lichenem spatřit hyperpigmentaci v podobě tzv. zánětlivé melanózy ^{5,33}. U ulcerativní formy časem dochází k tvorbě sklerotizujících vazivových provazců.

Léze bývají bilaterální a symetrické a často v rámci ústní sliznice multifokální. Jedním ze znaků onemocnění může být deskvamativní gingivitis (Obr. 6) ^{1,2,5,34-37}. Orální léze lichenu jsou často prvním a zároveň nejvíce perzistujícím projevem. Dalšími lokalitami

projevu lichenu jsou kůže, nehty a sliznice genitálu ². OLP se vyskytuje nejčastěji u osob mezi třetí a sedmou dekádou života ⁷.

Orální lichenoidní léze jsou orální léze s lichenoidními znaky, které ale postrádají typické klinické či histologické rysy OLP. To znamená, mohou vykazovat asymetrii, či jsou reakcemi na dentální materiály nebo lékovou indukci ^{1,35,40}. Zahrnují atypické OLP, jednostranné lichenoidní léze ³⁷, orální kontaktní léze ³⁵, lichenoidní lékové reakce ³⁵, reaktivní orální léze potravinové (např. reakce na skořici) a orální léze GvHD.

U orální GvHD jsou klinické a histopatologické projevy podobné OLP. S tímto typem se setkáváme u pacienta s rozvojem autoimunitní multiorgánové komplikace po alogenní transplantaci krvetvorných buněk ¹. Orálními lézemi lichenoidního vzhledu trpí více než 90 % pacientů s GvHD ⁴¹. O akutní GvHD hovoříme při projevech do 100 dnů od transplantace, o chronické formě při manifestaci po 100 dnech ³⁵.

Někteří autoři se snaží sloučit diagnózu OLP a OLL pod termín orální lichenoidní choroba ³⁴.



Obrázek – Obr. 4 – Retikulární forma orálního lichen planus (OLP) (archiv autorky)



Obrázek – Obr. 5 – Atroficko-erozivní forma OLP (archiv autorky)



Obrázek – Obr. 6 – Deskvamativní gingivitis u OLP (archiv autorky)

1.13 Indukční faktory vzniku OLP

Navzdory skutečnosti, že OLP i OLL jsou častými neinfekčními chorobami epitelu dutiny ústní, jsou jejich indukční příčiny mnohdy neznámé ¹. V klinické praxi bývají pacienti exacerbace projevů spojované se stresem s následnou dysbalancí imunitního systému ³³. Tento faktor se ovšem obtížně zpracovává do prospektivních studií. OLP bývá vnímán jako idiopatický, u OLL etiologii můžeme asociovat s lokálními či systémovými podněty.

Bývá zmiňován Koebnerův fenomén ³³, kdy se uvažuje o indukci OLL mechanickými traumaty z ložisek zubního kamene, ostrých hran zubů, drsných ploch výplní a protetických prací, přikusováním tváří a jazyka a chirurgickými výkony v DÚ.

I u prokázaných indukčních faktorů je přítomna časová prodleva mezi působením podnětu a vzniku klinických projevů onemocnění³⁹. Z tohoto důvodu je jasný induktor velmi obtížně prokazatelný.

Lichenoidní lékové erupce (eng.: lichenoid drug eruptions - LDE) byly rozpoznány již v roce 1929^{42,43}. Induktory bývají antimalarika, antihypertenziva, diuretika, orální antidiabetika, těžké kovy, ale i nesteroidní protizánětlivé léky^{39,42,44}. Orální LDE jsou vzácnější než ty kožní⁴³. I při správné identifikaci lékového induktoru lze při vysazení tohoto léku počítat se zhojením slizničních projevů v řádu měsíců jen v menší části případů^{42,43}.

Specifickým příkladem lékových interakcí a slizničních projevů je Grinspanův syndrom s výskytem OLL u pacientů užívajících současně medikaci na DM 2. typu a arteriální hypertenzi^{33,44}. Tento fenomén je sledován od roku 1963 a pravděpodobně může být způsoben polymorfismem cytochrom p450 (CYP) enzymů u citlivých pacientů, jejichž CYP metabolismus některých farmak je slabý⁴⁴.

Vznik amalgámových (AMG) kontaktních lézí se dává do vztahu se zvýšením sensitivity na rtuť a amoniovou rtuť. Uvolňování iontů kovových slitin indukuje imunitní změny. Uvažuje se o typu opožděné imunitně zprostředkované hypersensitivity. Snahu o přesnou detekci komplikuje v případě kovů obtížná korelace alergických kontaktních testů kůže a reakce orální sliznice³⁵.

1.14 Imunologické aspekty projevů OLP

Je zřejmé, že orální lichen planus je spjatý s imunitními reakcemi organismu⁴⁵. V biopsii je přítomen CD8+ T-lymfocytární infiltrát¹³. Tyto bílé krvinky mají jako primární účel eliminaci buněk infikovaných virem nebo neoplastické tkáně. Lymfocyty CD8+ produkují interferon gamma (IFN γ) a interleukin-2 (IL-2) s ovlivněním buněk typu přirozených eliminátorů (eng.: natural killers – NK) nebo makrofágů.

V etiologii OLP se uvažuje o dosud neidentifikované autoimunitní protilátce. I v dalších oblastech aktivity imunitního systému je asociace s procesem manifestace OLP i OLL jasně vyjádřena. U pacientů s OLP se z krevního náběru prokazuje vyšší pozitivita titrů

antinukleárních protilátek (eng.: antinuclear antibodies - ANA) ³³. Za místní imunitní odpověď je zodpovědný i slinný imunoglobulin IgA (součást humorální imunity) ⁴⁵⁻⁴⁷.

K detekci slinného IgA se používá nephelometrie (stanovení látky optickou reflexí světla částicemi roztoku), či ELISA ^{46,47}. Sekreční IgA je ochráncem sliznic DÚ i jícnu. U OLP lze detekovat změny hladin tohoto imunoglobulinu oproti zdravým osobám a také rozdíly vůči jiným probíhajícím chorobám orální sliznice (kandidózy, malignity) ⁴⁶. Hladiny sérového IgA se liší u případů orálního karcinomu ze skvamózních buněk a zdravými osobami ⁴⁶. Není však signifikantní rozdíl mezi hodnotami u OPMD a zdravými lidmi ⁴⁶. Na druhou stranu slinná IgA má odlišnou hladinu u zdravých lidí a případy OPMD i mezi zdravými lidmi a pacienty s orálním karcinomem. Nedaří se však detekovat rozdíl mezi OPMD a karcinomem ústní sliznice ⁴⁶. Na základě výsledků této studie je snaha o užití detekce sérového IgA k diferenciaci OSCC a hodnocení slinného imunoglobulinu A jako onkomarkeru pro rizikové léze epitelu DÚ. Uvažuje se o blízké vazbě změn IgA slin k patologickým procesům při prostorové souvislosti v DÚ. Je třeba zohlednit známé změny hladin tohoto imunoglobulinu asociované s věkem (elevace do věku 60 let a následný pokles hodnot), další vazbu s pohlavím (vyšší hladiny u mužů) či elevaci vázanou na parodontitis a příjem alkoholu ⁴⁶. Snížení je naopak vázáno na kouření ^{45,47}. Orální lichen planus souvisí s elevací slinného IgA i IgG ^{45,47}. U orálního lichenu lze detekovat i elevaci interleukinu IL-6 s tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF- α) ⁴⁷.

Ve slině se nacházejí i další složky nezbytné pro zdraví ústní dutiny ⁴⁸. Slina je produktem velkých, malých a specializovaných slinných žláz. Obsah tvoří z 99,5 % voda a 0,5 % látky organické a anorganické, tedy elektrolyty, mucin a enzymy ⁴⁸. Mucin je nutný pro lubrikaci a ochranu výstelky před mechanickou iritací složkami soust ⁴⁸.

Traumatické léze orální sliznice se hojí rychle i díky přítomným slinným peptidům, histatinům ^{49,50}. Tyto proteiny (histatin typu H1, H3, H5) jsou produkovány parotidami, žlázami podčelistními a podjazykovými, ale i von Ebnerovými žlázkami hřbetu jazyka ⁴⁹. Obsah histatinu ve slině podléhá dennímu cyklu s maximem nasycení v čase mezi pátou až šestou hodinou večerní ⁴⁹. Histatin H1 navozuje reepitelizaci a angiogenezi zvýšením migrace epitelálních a endotelálních buněk ⁴⁹. Histatin H5 se podílí na procesu uzávěru ran ⁴⁹.

Pro správnou funkci prospěšných obranných mechanismů je nutná normosalivace. Snížená tvorba slin s sebou přináší řadu objektivních i subjektivních potíží⁴⁸. Hyposalivace může být navozena špatným pitným režimem, radioterapií oblasti hlavy a krku⁴⁸, autoimunitním Sjögrenovým syndromem či nežádoucími účinky léků⁴⁴. Hyposalivační účinky léků se sčítají, např. u léků na hypertenzi (diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – ACE inhibitory)⁴⁴.

Dalším faktorem orálního zdraví je pH sliny. Tento parametr je regulován pufrovacími systémy. Nestimulovaná salivace je korigována pufrem fosfátovým a bílkovinným. U stimulované salivace dominuje pufr bikarbonátový. Slina stimulovaná má pH vyšší (7,0-7,5) než nestimulovaná (6,5-6,9). Jako velmi nízké pH u nestimulované sliny vnímáme hodnoty pod 6,3, u stimulované sliny je tato hodnota nižší než 6,8. V České republice se pro objektivizaci schopnosti tvořit slinu provádí Škachův test. Jedná se o sběr nestimulované sliny po 15 minut, následovaný hodnocením salivace stimulované žvýkáním parafinu (stimulace přes zátěž mechanoreceptorů vláken parodontu cestou vedení skrze slinné centrum v prodloužené míše).

1.15 Komorbidity u OLP

Orální lichen planus bývá signifikantně často provázen některými dalšími chorobami, a to nejen jinými formami lichenu, ale i onemocněními jater a štítné žlázy⁵¹. Vždy jde o procesy spjaté s imunitou pacientů.

Byla vysledována koexistence OLP u 60 % pacientů s lichen ruber planus (LRP), ale opačně jen u 15 %. Dále se prokázala 20 % koincidence projevů v oblastech orálně-genitálních³⁹. Kožní projevy LRP se manifestují nejčastěji jako papulky a plaky na flexorových plochách zápěstí a kotníků, extenzorových plochách dolních končetin a kůži dolní části zad³³. Genitální projevy jsou podobné kožním lézím.

U pacientů ze severní Evropy i Španělska se prokázala zvýšená koincidence lichenoidních změn a thyreopatií oproti pacientům bez této orální choroby⁵²⁻⁵⁴. Thyreopatie je s lichenem asociována častěji než u ostatní populace⁴⁴. Incidence thyreopatií je 13 % u OLP/OLL oproti 8 % u kontrolní non-OLP skupiny. U Hashimotovy thyreoiditis je tento poměr 14,3 % ku 1 %. Otázkou zůstává, zda jsou OLP/OLL indukované chorobou, nebo její

medikací^{44,55}. U pacientů s OLP se vyskytuje většinou hypothyroiditis (HT). U thyreopatie i OLP působí destrukční aktivita CD8+ T-lymfocytů⁵⁵. U čínské studie bylo riziko výskytu thyreopatie u lichenu 2,05krát vyšší oproti kontrolám⁵⁵.

Pokud uvažujeme komplexně o štítné žláze (ŠŽ), vnímáme její vliv na růst, vývoj, regeneraci a metabolismus⁵⁵. Patologie štítné žlázy má důsledky pro renální funkce, hemodynamiku, metabolické a kardiovaskulární procesy. Onemocnění patří mezi autoimunitní (AI) procesy, kdy u Gravesovy choroby je vazba protilátek na TSH receptor vedoucí ke stimulaci tkáň vystupňované k thyreotoxikóze⁵⁵. U Hashimotovy thyreoiditis s důsledkem hypothyroiditis se váží protilátky na antigeny štítné žlázy. Stejně jako u OLP jsou i u HT častěji pacienti ženy v poměru k mužům 1,57:0,96⁵⁵.

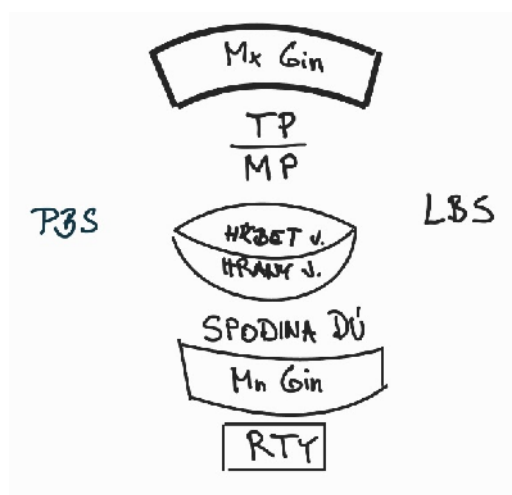
V dalších studiích se vyšetřovala koincidence hepatopatií a OLP⁵¹. U indických pacientů s lichenem planus byly signifikantně vyšší hladiny lipoproteinů a vyšší glykémie oproti zdravým kontrolám⁵¹. Ze studií vzniklo doporučení na vyšetření pacientů s klinickými projevy OLP k internímu vyšetření pro prevenci a prvozáchyt chorob štítné žlázy, jater a diabetu^{51,55}. Kromě krevních nálezů se doporučuje i sonografické vyšetření štítné žlázy na přítomnost tkáňových uzlů⁵⁵.

1.16 Systém hodnocení lézí OLP: retikulárně-erytematózně-ulcerativní (REU)

Klinická metoda hodnocení výskytu retikulárně-erytematózně-ulcerativních ploch (REU) je využívána k pravidelné kontrole projevu orálního lichenu⁵⁶. Zaznamenává se tak stabilita onemocnění nebo trend vývoje ve smyslu zlepšení či zhoršení. Metoda REU se užívá od roku 2005, kdy ji prezentoval Piboonniyom^{56,57}. Je pro ni definováno 10 oblastí orální sliznice (Obr. 7) s následným zaznamenáním výskytu jednotlivých kvalit i rozsahů indexovaných vzestupně pro retikulární ložiska násobkem 1, erytematózní (atrofické) plochy krát 1,5 a pro ulcerózní (erozivní) projevy násobkem 2. U erytematózních a ulcerózních projevů se bere v potaz i jejich plocha v dané lokalitě v cm² (méně než 1 cm², 1-3 cm², nad 3 cm²). Hodnocené oblasti jsou 2krát tvářová sliznice, 2krát gingiva, hřbet jazyka, hrany jazyka (počítány jako jedna plocha), tvrdé patro, měkké patro, spodina DÚ a oblast rtů (horní i dolní ret dohromady)⁵⁶. Celková hodnota je součtem až 10 retikulárních, 45 atrofičických a 60 erozivních variant nálezů a je tedy rovna 115. Byla již provedena pozitivní korelace mezi

REU, numerickou ratingovou stupnicí (NRS) a vizuální analogovou stupnicí (VAS) bolesti ⁵⁶.

Podobným systémem hodnocení klinických projevů orálního lichenu je škála bílá-erozivně-atrofická (Eng.: white-erosive-atrophic - WEA) prezentovaná Thongprasomem v roce 1992 ⁵⁷. Původní WEA není korelovaná k jednotlivým plochám orální sliznice jako REU. K ploše vázanému hodnocení byla utvořena škála WEA-MOD. Lepší reproducibility závěrů dosáhli různí hodnotitelé v rámci studií se systémem REU oproti WEA-MOD ⁵⁷.

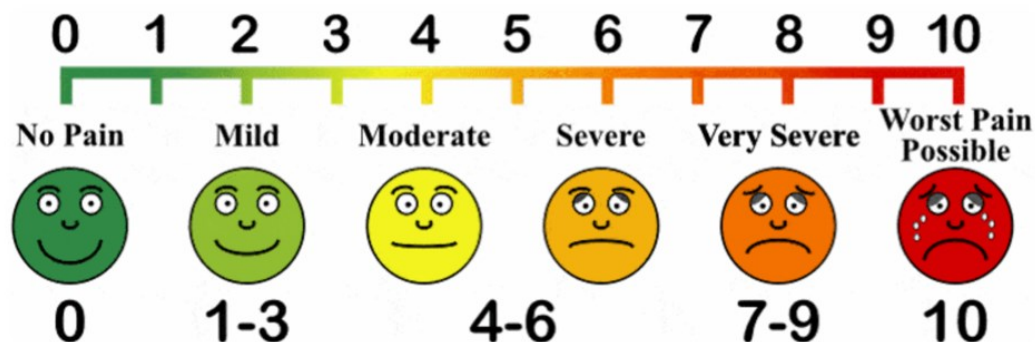


Obrázek – Obr. 7 – Schéma oblastí orální sliznice pro hodnocení REU (archiv autorky)

1.17 Hodnocení subjektivních potíží u lichenoidních změn: vizuální analogová stupnice (VAS)

Orální lichen planus je buď asymptomatický nebo palčivý při erozivně-ulcerativní formě ¹. Pacienti jsou při klinickém vyšetření dotazováni na subjektivní hodnocení potíží s vizuální analogickou stupnicí (VAS) ^{56,57}. Tato metoda se nejčastěji užívá ke stanovení bolesti orálních epitelálních lézí ⁵⁶. Stejným způsobem lze hodnotit i palčivost, pocit suchosti ústní sliznice a kovové pachuti v rozsahu 0-10. Takto lze užít i numerickou ratingovou stupnicí NRS. Hodnota 0 značí absenci potíží, 10 pak znamená nejhorší možnou představitelnou bolest či jinou symptomatickou potíže. U metody VAS označí pacient bolest

posunem svého prstu po vizuální stupnici (Obr. 8). Nepřekvapivě má korelát vyšší bolestivosti erytematózně-ulcerativní forma OLP oproti variantě retikulární⁵⁶.



Obrázek Obr. 8: Vizuální analogická stupnice (archiv Google)

1.18 Rizikové faktory vývoje lichenu v dutině ústní

Dle aktuální 5. edice klasifikace WHO z roku 2022 nejsou OLP ani OLL řazeny mezi orální potenciálně maligní poruchy^{2,14}. Za rizikovou se považuje diagnóza orální epitelální dysplázie v této klinické variantě s lichenoidními prvky. Lichenoidní tkáňová reakce (interface mucositis) je vnímána jako návaznost na dysplastické epitelální změny. U pacientů s lichenoidními změnami ústní sliznice je často přítomný obraz diferencovaného typu orální intraepitelální neoplázie (dOIN). Některá světová pracoviště patologie hlavy a krku považují diagnózu dOIN jako high-risk lézi¹⁷. Rizikovým faktorem vývoje orálního lichen planus je přítomnost orální kandidové infekce². Klinicky se o atrofické (erytematózně-erozivní) ploše OLP uvažuje jako o ploše vnímavější pro habituálně užívané karcinogeny (nikotinismus).

V rámci patologie orálního epitelu se sledovaly nejen změny v histologickém obraze, ale také imunohistochemické markery. Expres p53 v OSCC je asociována s přítomností autoprotilátek třídy IgG a IgA proti p53 v séru a slině⁴⁵. Bylo provedeno srovnání exprese markerů u OLP, OED s lichenoidními prvky a epitelálních dysplazií se stanovením rizikových parametrů²⁴. Průkaz proliferačního markeru Ki-67 byl asociován silně pozitivně u 100 % OED, 57 % OLP a 71,4 % OED s lichenoidními prvky²⁴. Expres Ki-67 korelovala s maligním potenciálem OLP. Stejně tak hyperexpres proteinu p53 byla asociována se

zvýšeným maligním rizikem OLP. Závěrem prací bylo, že exprese markerů se výrazně nelišila mezi OLP a OED s lichenoidními prvky (OLP s dysplazií) ²⁴.

1.19 Kandidózy orální sliznice jako rizikový faktor u OLP

Orální kandidóza je běžnou oportunní infekcí sliznice dutiny ústní ⁵⁸. Nejčastější kandidou v DÚ je *Candida albicans* (*C. albicans*) ^{58,59}. Rizikovými faktory etiologie jsou poruchy salivace, užívání snímatelných náhrad, užívání lokálních kortikosteroidů (KS) ^{59,60}, strava s vysokým podílem karbohydrátů, nikotinismus ^{61,62}, diabetes mellitus ^{59,63}, malignity a imunosupresivní procesy ⁵⁸.

Klinicky se klasifikuje orální kandidóza jako akutní (atrofická a pseudomembranózní) a chronická (atrofická, pseudomembranózní a chronická hyperplastická) ⁵⁸. Primárním rezervoárem kandid je distální polovina hřbetu jazyka ⁶⁴.

Přítomnost kandidové infekce komplikuje průběh OLP ². Kandidy jsou ve vztahu k OLP nejen komplikací užívání KS ⁶⁵, ale uvažuje se o nich i v rámci etiologie onemocnění. Přítomnost kandid u OLP je spojována s vyšší symptomatologií bolesti a palčivosti ⁶⁰. Je zaznamenána vyšší přítomnost kandid u forem symptomatických, erytematózně-erozivních ^{66,67}. Jiná studie prokazovala zvýšení kultivace kandid vedlejším účinkem lokální kortikosteroidní léčby OLP bez ohledu na klinickou formu orálního lichen planus ⁶⁸. Klinicky se kandida na sliznici verifikuje stěrem, pro následnou kultivaci a hodnocení kolonie formujících jednotek (Eng.: colony forming units – CFU) lze využít i slinu pacientů ⁶³. Méně častou metodou je cytologický oškrab přímo z lézí orálního lichenu ⁶⁹, kdy tato metoda dle studie častěji odhalí non-albicans druhy kandid ⁶⁶. Fosfolipáza *C. albicans* zvyšuje adhezi kandid k epitelu ⁶⁸, je virulentním faktorem patogeneze poškozováním buněk organismu a může být kofaktorem vzniku OLP, zvláště erozivní formy (E-OLP) ⁶⁵. Obecně se zvažuje riziko karcinogeneze kandidových hyf v orálním epitelu pro jejich produkci nitrosaminu ^{61,66}.

1.20 Maligní transformace u OLP a OLL

Nedávná studie vzniku karcinomu ze skvamózních buněk u pacientů s diagnózou OLP byla provedena v roce 2019⁷⁰. Maligní transformace u OLP je vzácná, v rozsahu 0-3,5 %^{1,3,38,71}. U onemocnění GvHD se udávalo riziko zvratu rovné 2,9 jeden rok po transplantaci¹. U GvHD se v rámci indukce vzniku OSCC uvažuje o možné úloze imunosupresivní léčby⁷².

WHO klasifikovala OLP jako OPMD v roce 1978. Je tomu již přes 100 let, kdy byl dokumentován vznik OSCC u OLP². Uvažovaným mechanismem MT u OLP byla zvýšená proliferace epitelálních buněk. Dále se pak zmiňují zánětlivé procesy zprostředkované buňkami, včetně produkce oxidu dusíku¹³ a tvorby specifických karcinogenů, například malondialdehydu^{2,38,73}.

Je nutno odlišit orální lichen bez dysplázie a OED s lichenoidními prvky (zánětem). V opačném případě se v rámci studií zvyšuje míra MT nedysplastického OLP².

Interpretaci dat o vzniku OSCC u pacientů s OLP dále komplikuje skutečnost, že tito pacienti mohou být rovněž nikotinky a konzumenty alkoholu^{2,6}. V důsledku zmíněného je obtížné posoudit míru rizikovosti jednotlivých faktorů.

Podle systematické review a meta-analýzy z roku 2021 je poměr MT u OLP 1,2 %^{2,38}. Tato hodnota však klesla až na 0,44 % po vyloučení případů, kdy časový odstup mezi diagnózou OLP a diagnózou OSCC byl kratší než půl roku (pro vyloučení konkomitantní přítomnosti lézí), a dále vyloučení případů, kdy karcinom vznikl v jiné lokalitě, než byl OLP diagnostikován³⁸.

Další review popisující 57 studií s celkovým počtem přes 20 tisíc případů udává poměr MT 1,1 %^{2,74}. V jiné studii byl zaznamenán maligní zvrát u 2,8 % z 829 pacientů s OLP⁷⁵. U lichenoidních lézí se míra MT udává 2,5 %^{2,74}. Spojená studie MT uzavřela hodnoty zvratů OLP na 1,37 % a OLL na 2,43 %⁷⁶. Jako rizikové faktory obou review jsou u pacientů s OLP nikotinismus, příjem alkoholu a séropozitivita pacientů na infekci hepatitidou C^{2,6,74}. Dvě třetiny případů OLP progredujících v OSCC byly erozivně-atrofické³⁷. Výrazně vyšší je udávána míra MT u erozivně-atrofického typu (1,7 %) oproti retikulární formě OLP (0,1 %)⁷⁴. U případů s maligní transformací převažuje ženské pohlaví pacientů

6. V poslední systematické review z roku 2021 popisující 10 studií souhrnem o 3403 pacientech s OLP se udávala MT u 2,28 %⁷⁰.

Typické lokality zvratu OLP jsou jazyk a tvářová sliznice, ale v některých studiích se zmiňuje i střed patrové sliznice, dásně a rty^{13,77,78}. V několika případech vzniku kacinomu u pacientů s OLP byly identifikovány recidivy s tvorbou neoplázie v totožné lokalitě až u 20 % případů^{13,79}.

1.21 Obecný management terapie OLP

Základní modalitou lokální léčby OLP je užití kortikosteroidů⁶⁰, nejčastěji ve formě dexamethasonu acetátu⁶⁰, clobetasol propionátu⁶⁸, triamcinolonu acetonidu⁸⁰ či beclomethasonu^{7,35}. Léčba orálního lichenu zahrnuje již počáteční diagnostickou biopsii, která pokud možno rovnou odstraňuje klinicky nejhorší projev. K dekontaminaci DÚ a ke zklidnění projevů atroficko-erozivních projevů na dásni lze využít výplachy úst chlorhexidin diglukonátem³⁵. Vždy je potřeba zvážit dostupnost léčivého prostředku pacientovi v průběhu dispenzarizace. Mezi modernější formy léčby OLP patří mukoadhezivní bukální filmy⁸¹.

Subjektivní potíže lze korigovat lokálně působícími analgetickými gely s trimecainem či tetracainem, ve stejné formě lze použít i lidocain hydrochlorid⁸². Suchost sliznice DÚ snižujeme umělými slinami nebo výplachy 5 % roztokem dexpanthenolu⁸³. Sekundární nebo koexistující orální kandidóza je řešena lokálními antimykotiky.

Bylo provedeno mnoho pokusů s užíváním cyklosporinu, tacrolimu, retinoidů, dapsonu, hydrochloroquinu či psoralen / UVA terapie, ale ke stabilnímu účinku po vysazení medikace došlo zřídka³³. Například u tacrolimu bylo vysledováno vyšší riziko vzniku malignit³⁵. U hydrochloroquinu se musíme vyvarovat rizika poškození sítnice. Alternativou je užití laserterapie^{35,84}.

Při suspekci na lékově indukovanou OLL je žádán ošetřující praktický lékař o vysazení daného léčiva nebo jeho náhradu. I při správném určení induktoru je třeba očekávat prodlevu (v řádu měsíců³⁵) klinického zlepšení projevů OLL³³. Stejná pravidla platí při

identifikaci a terapii indukce dentálními materiály³³. Samozřejmostí je management zdrojů Koebnerova mechanicky iritačního fenoménu.

1.22 Kortikosteroidy a jejich léčivé formy v léčbě OLP/OLL

Kortikosteroidy jsou léčivem volby pro potlačování buněčné imunity³³. Pro terapii lézí DÚ se užívají zhruba od roku 1960. Kortikosteroidy snižují zánět, potlačují migraci polymorfonukleárů, snižují kapilární permeabilitu, omezují aktivitu lymfatického systému (Obr. 9).

Nejčastěji se užívá velmi potentní dexamethason⁶⁰ ve formě roztoku (0,04 %) topicky aplikovaném vatovými smotky na erozivně-atrofické plošky. Stejně látky lze užít ve formě 0,1 % gelu a k ošetření gingivy formou 0,1 % mukoadhezivní pasty³⁵.

Mukoadhezivní pasta se může zhotovit též s triamcinolonem⁸⁰, který je sice slabší než dexamethason, ale jeho účinek je dlouhodobější.

Jako nejpotentnější lokální kortikoid se aplikuje clobetasol 0,05 - 0,2 % v gelové formě⁶⁰. Jedná se o kortikosteroid 600krát silnější než hydrocortison. Výsledky tohoto vysoce potentního kortikosteroidu se jeví jako velmi efektivní³⁵. Léčba clobetasolem má úspěšnost remise u symptomatického lichenu 56-75 %⁸⁵. Clobetasol stimuluje enzymy potlačující zánět, snižuje mitotickou aktivitu a působí vasokonstrikci. Pro teratogenitu se musíme vyvarovat aplikace u těhotných a plánujících graviditu.

Pod obtížně se hojící eroze lze použít suspenzi betamethasonu⁸⁶, který se sublezionálně uvolňuje po dobu několika týdnů. V rámci studie srovnání intralesionální aplikace betamethasonu vůči triamcinolonu se užitím betamethasonu dosáhlo vyšší úspěšnosti léčby (93,1 % proti 66,7 %) i nižší rekurence (14,8 % oproti 45 %)⁸⁶.

Systémová terapie sestává opět z kortikoidů, například methylprednisolonu Medrol. Zde je ale potřeba přihlédnout ke kontraindikacím jako je hypertenze a zvýšení citlivosti k ostatním infekcím.



Obrázek Obr. 9: Kortikosteroidy užívané v léčbě orálního lichen planus (archiv autorky)

(zleva: sublezionálně aplikovaný betamethason; roztok s dexamethasonem; gel s clobetasolem; Maxitrol mast s dexamethasonem a neomycinem na léze retní červeně)

1.23 Mukoadhezivní patche v terapii OLP/OLL

Léčiva aplikovaná formou mukoadhezivních bukalních filmů (patchů) jsou s lézí v kontaktu delší dobu, než při užití formy roztoku nebo gelu⁸¹. Lze tedy dosáhnout lepšího léčebného průběhu i lepší kontroly nad terapeutickým procesem. Další výhodou je vlastní krytí slizničního defektu, čímž je tlumena bolestivá symptomatika⁸¹. U mukoadhezivních patchů je hodnocena dobrá compliance pacientů⁸¹.

Nejbližší podobnou formou je mukoadhezivní pasta, užívaná v léčbě OLP nejčastěji s obsahem dexamethasonu nebo triamcinolonu⁸¹. Takto lze zakomponovat relativně snadno léčivo do magistraliter připravených preparátů.

Mukoadhezivní patche se připravují v současnosti zejména ve variantě orálních flexibilních filmů⁸¹. Mezi jejich největší výhody patří ohebnost, nízká hmotnost a dostatečně malá velikost, aby pacient netrpěl omezením příjmu stravy či mluvení⁸¹.

Vlastní design patchů může díky několikerému vrstvení sloužit jak k lokální terapii přímo proti lézi, tak i k systémové aplikaci léčiva⁸¹. K dispozici jsou varianty s jednou, či více vrstvami, typy matricové a rezervoárové⁸¹.

Při optimalizaci permeability některých léčiv v rámci chemoprevence je nutné řádně vyvážit aditivní látky k zabránění nežádoucích účinků, například otoku tváře pacienta při aplikaci léčiva⁸⁷. Pro lepší řízené uvolňování léčivé látky se do sendvičových patchů aplikují nanovlákná⁸⁸.

Ve studii srovnávající účinky patche s mykofenolát mofetilem oproti placebo na léze OLP se prokázal účinek této lékové formy na hojení ulcerací a snížení palčivosti i bolesti⁸⁹. Mykofenolát mofetil je anti-T-buněčné imunosupresivum testované na léčbu orálního lichen planus⁸⁹. Jiná studie sledovala rozdíly vlivu mezi takrolimem v patchi a gelu proti gelu s trimacinolon acetonidem na orální epitel s lichenoidním T-lymfocytárním infiltrátem⁹⁰. Studie potvrdila lepší účinky patche s takrolimem, ale její nevýhodou byla krátká doba průběhu bez možnosti určit rizika relapsu potíží⁹⁰.

Multicentrická studie patchů s clobetasolem o obsahu 1, 5 a 20 mikrogramů srovnávala účinek léčiv oproti placebo u pacientů se symptomatickými erozivními (ulcerózními) projevy⁹¹. Výsledky byly velmi dobré u 20 µg clobetasolových patchů ve smyslu hojení lézí, ústupu symptomatiky a na druhou stranu jen minimální nežádoucí orální kandidózy za průběhu terapie⁹¹.

1.24 Využití laseru při léčbě OLP/OLL

Alternativou léčby OLP a s ním přidružených potíží je užití laserterapie ve spektru diodového laseru^{92,93}. Vlastního profitu lze dosáhnout i laserovou eradikací komplikující orální kandidózy⁹². Případně lze diodového laseru užít v rámci fotodynamické terapie.

Dle systematické review šesti studií k porovnání efektů laserů vlnové délky 630-980 nm vůči kortikosteroidům se prokázal přínos diodového laseru do spektra terapie OLP ⁹⁴. V podobném systematickém přehledu pěti studií diodových laserů vlnové délky 630-970 nm vyšel u 3 studií lepší efekt kortikosteroidů, jednou bylo hodnoceno jako výhodnější užití laseru a jednou byl výsledek srovnatelný ⁹⁵. V rámci studie se prokázaly nežádoucí účinky kortikosteroidů na zhoršení stavu orální kandidózy. Dalším nežádoucím účinkem KS je atrofizace léčené sliznice, možné gastrointestinální poruchy a omezení užití u pacientů s arteriální hypertenzí a diabetem mellitus ⁹⁴. Za terapeutický princip laseru je uvažován efekt redoxní regulace, která v tkáni iritované chronickým zánětem typu OLP s jeho acidózou a hypoxií umožní tkáňové hojení a regeneraci. Lasery snižují aktivitu na C-vláknech a limitují kondukcí bolestivých stimulů, čímž přinášejí analgetický efekt a úlevu od bolesti. Dále zvyšují proliferaci, diferenciaci a migraci fibroblastů a stimulují epitelální buňky. Lasery též modulují funkce žírných buněk a skrze následné ovlivnění vcestování leukocytů do tkání působí na zánět sliznice ⁹⁴.

Při srovnání fotodynamické léčby a diodového laseru proti výplachu lokálním kortikoidem dexamethasonem se léze OLP při všech modalitách terapie hojily v podobném rozsahu ⁹⁶. Bolestivost nejlépe tlumil dexamethasonový režim ⁹⁶.

1.25 Antimykotická léčba u OLP

S přítomností orální kandidózy se setkáváme u více než poloviny pacientů s orálním lichenem ⁶⁶. Jiná studie prokazovala nutnost řešit orální kandidózu jen u 13,6 % OLP pacientů ⁶⁰. Léčba orální kandidózy se zahajuje již dotazováním na anamnestické údaje pacienta s určením individuálních rizikových faktorů vzniku a vývoje onemocnění ⁵⁸. Pro kvalitní léčbu se provádějí v rámci klinické diagnostiky kultivace ze stěrů s určením citlivosti na antimykotika ⁵⁸. K diferenciaci druhů kandid lze využít systém CHROMagarTM ^{68,69,97}. Pro vlastní léčbu se užívá kombinace režimových opatření, nespecifických (ActiMaris, chlorhexidin - CHX) a specifických lokálních antimykotik (Mikonazol, Nystatin) ^{58-60,66,97,98}. V případě ActiMaris je užíván roztok či gel s antimikrobiálně účinným singletovým kyslíkem ⁹⁹. Výhodou je absence rezistencí mikroorganismů vůči mechanismu působení singletového kyslíku. Mikonazol je částečně vstřebatelné antimykotikum lokálně aplikované ve formě gelu. Nystatin je užíván jako nevstřebatelná orální suspenze ^{67,98}.

Vstřebatelnost lokálního antimykotika může přinášet do managementu orální kandidózy komplikace ve smyslu nežádoucích lékových interakcí v systému cytochromu p450¹⁰⁰.

V některých případech se užívají i antimykotika systémová (Flukonazol, Itrakonazol)^{58-60,66}.

1.26 Aktuální cíle komplexní terapie OLP

Mimo základní topickou léčbu orálního lichenu spočívající v kombinaci lokálních a systémových kortikosteroidů se zkoušela systémová aplikace retinoidů, cyklosporinu či lokální specifická fotodynamická terapie^{7,33,84}. Výsledky studií bohužel nejsou stabilní⁸⁴. Dosud není známa žádná kurativní léčba OLP^{33,56}. Stále je snaha o eliminaci symptomatických atroficko-erozivních projevů a léčbu omezující bolestivost a palčivost lézí^{33,84}. Při dostupnosti vybavení a lékařského zázemí se kombinuje lokální medikamentózní terapie s laserterapií⁸⁴. Mimo kortikosteroidů se užívá k lubrikaci orální sliznice dexpanthenol⁸³, na bolestivé léze znečitlivující gely⁸² a případně antimykotika k eradikaci orálních kandid⁶⁶. Pro lepší kontrolu léčebného výsledku se léčiva připravují do mukoadhezivních patchů^{81,91}.

2 Cíle práce

- I. Ověření známých patogenetických faktorů orálního lichen planus a orálních lichenoidních lézí v retrospektivním souboru 202 pacientů sledovaných na Stomatologické klinice FN Plzeň
- II. Určení souvislosti klinického nálezu orálního lichenu (systémem REU) s objemem kultivace orálních kandid (CFU)
- III. Ozřejnění vlivu charakteru klinických projevů orálního lichen planus a orálních lichenoidních lézí (REU) na vnímání palčivosti (vizuální analogická stupnice VAS B)

3 Hypotézy

K potvrzení cílů II. a III. byly stanoveny následující hypotézy (k cíli práce II. se váže hypotéza H1, s ozřejměním vazby projevů - cíl práce III. je spojena hypotéza H2):

Hypotéza H1: Vyšší hodnota REU (erytematózně-ulcerativní projevy orálního lichen planus) je spojena s většími kultivacemi kandid z orální sliznice.

Hypotéza H2: Při nárůstu hodnot REU stoupá symptomatika charakteru vyšší palčivosti hodnotitelná stupnicí VAS B.

4 Materiál a metodika

4.1 Charakteristika studie

V rámci cíle práce I. se ověřovaly faktory patogeneze OLP/OLL s pomocí dat retrospektivní studie 202 případů tohoto onemocnění, která probíhala v letech 2010-2022 na Parodontologickém oddělení Stomatologické kliniky FN Plzeň. Follow-up v rámci této studie měl u jednotlivých pacientů délku od minimálně jednoho měsíce do 306 měsíců trvání. Průměrná délka dispenzarizace byla 67 měsíců a medián tohoto kritéria byl 30 měsíců. Ve studii převažovaly ženy s poměrem vůči mužům 2,31:1 (n=141:61). Všichni pacienti byli středoevropští běloši.

Při inkluzi do studie se u pacientů odebrána osobní a farmakologická anamnéza. Zároveň se u všech provedlo prvotní histologické vyšetření, kdy další biopsie probíhaly v případě klinického podezření na komplikace, změnu charakteru onemocnění či rizika progresu ve smyslu maligní transformace.

Ve studii 202 pacientů bylo sledováno 46 % případů orálního lichen planus (n=93), 13 % orálních lichenoidních lézí (n=27) a 41 % orálních lichenů s dysplázií - orální epiteliální dysplázie s lichenoidními znaky (n=82). U 84 % pacientů bylo provedeno vyšetření přímou imunofluorescencí (n=169).

4.2 Patogenetické faktory OLP/OLL

Vzhledem k idiopatickému charakteru OLP jsme se zaměřili na kofaktory typu objemu salivace a hodnot pH slin a určení koinfekce DÚ kandidami. U salivace jsme zohlednili působení nežádoucích účinků užívané medikace (antihypertenziva, anxiolytika) a vliv diabetes mellitus (zvýšený výdej vody močí) ⁶³ u sledovaných pacientů. U změn pH se ověřil vliv hyposalivace a nikotinismu.

Pomocí Škachova testu a měření pH slin pH metrickými indikátory se ověřily parametry ovlivnění charakteru salivace diabetem a léky. Hyposalivace se kompenzovala změnou pitného režimu a žádostí o úpravu související medikace. Regulace pH se řešila výplachy jedlou sodou (1/2 lžičky do 1 dcl vody) či užíváním vysoce zásaditých produktů se singletovým kyslíkem. Škachův test a měření pH slin se provedly u 41 % (n=83) pacientů studie.

Praktičtí lékaři pacientů byli požádáni o provedení krevních náběrů k vyloučení thyreopatie. Při podezření na léky navozené lichenoidní léze se žádal ošetřující lékař ordinující indukční medikaci o zvážení její změny. Při zastižení známek iritace orální sliznice přítomným zubním kamenem, ostrými okraji skloviny nebo výplní se v rámci prevence další traumatizace provedl scaling, instruktáž orální hygieny a indikace optimální sanace.

Amalgámové kontaktní léze byly vyšetřeny elektrogalvanometrií přístrojem Odontologic 2000 na nadnormativní hodnoty napětí a proudů. Normou se braly hodnoty do 100 mV napětí a 10 μ A proudu. Při pozitivním nálezů byl vyzván ošetřující stomatolog k výměně použitého dentálního materiálu. Elektrogalvanismus byl měřen u 57 % (n=115) pacientů.

4.3 Hodnocení REU a kultivace kandid v dutině ústní

Při ověření hypotézy H1 (cíl práce II.) se zohlednila přítomnost kandid i u osob zdravých a změny jejich kultivací při diabetu, nikotinismu, ale i při léčbě OLP/OLL lokálními kortikoidy ^{58,59,62,65}. Hypotéza předpokládá vyšší kultivace (CFU) kandid u vyšších hodnot REU na základě nejen více poškozeného povrchu orálního epitelu u atroficko-erozivních forem lichenu, ale i v důsledku vynucené častější kortikosteroidní léčby.

U pacientů byly opakovaně prováděny stěry orální sliznice na mykologii k vyhodnocení možností kortikosteroidní terapie a její udržitelnosti bez rizika suprainfekce DÚ kandidami. Kandidová kultivace se vyšetřovala u 94 % (n=189) pacientů. Mikrobiologická laboratoř následně poskytla výsledky týkající se absolutního počtu kolonie formujících jednotek kandid (CFU) a díky metodice CHROMagarTM ^{68,69,97} i specifikaci druhů kandid spolu s rezistencemi na antimykotika.

V průběhu dispenzarizace byli pacienti při každé kontrole klinicky vyšetřeni systémem REU, kdy byl stanoven poměr retikulárně-erytematózních a ulcerativních ploch. Sledovala se stabilita projevů OLP/OLL, reakce na terapii, případně riziková progrese nálezů.

4.4 Korelace REU a symptomatiky OLP/OLL

Pro posouzení hypotézy H2 (cíl práce III.) se hodnotil vztah klinického projevu OLP/OLL definovaný škálou REU vůči subjektivní symptomatice palčivosti (VAS B).

Pacienti byli při každé kontrole dotazováni na subjektivní potíže ve vztahu k OLP/OLL. Použili jsme vizuální analogickou stupnici VAS k hodnocení bolesti (Eng.: pain - VAS P), palčivosti (eng.: burning sense - VAS B), pocitu suchosti (Eng.: xerostomy - VAS X). Symptomatika byla zohledněna v následné volbě léčby. Na subjektivní potíže bylo dotazováno 73 % (n=147) pacientů.

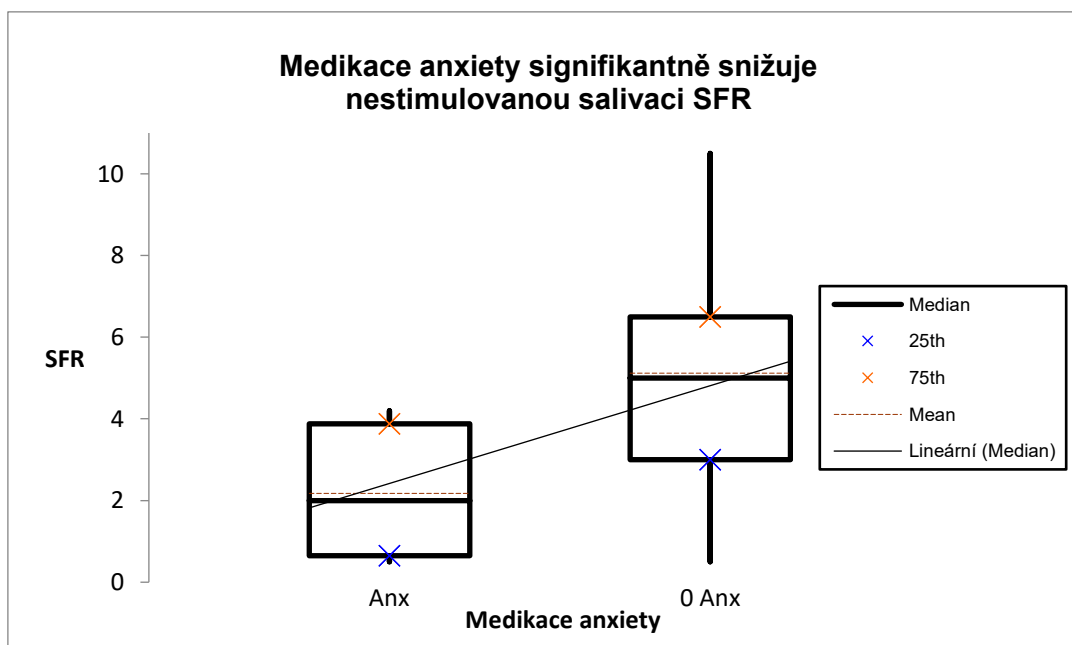
4.5 Statistické metody

Pro výpočet statistických hodnot byl použit software SigmaXL. Většina dat byla zpracována neparametrickými testy, zejména testem Kruskal-Wallis.

5 Výsledky

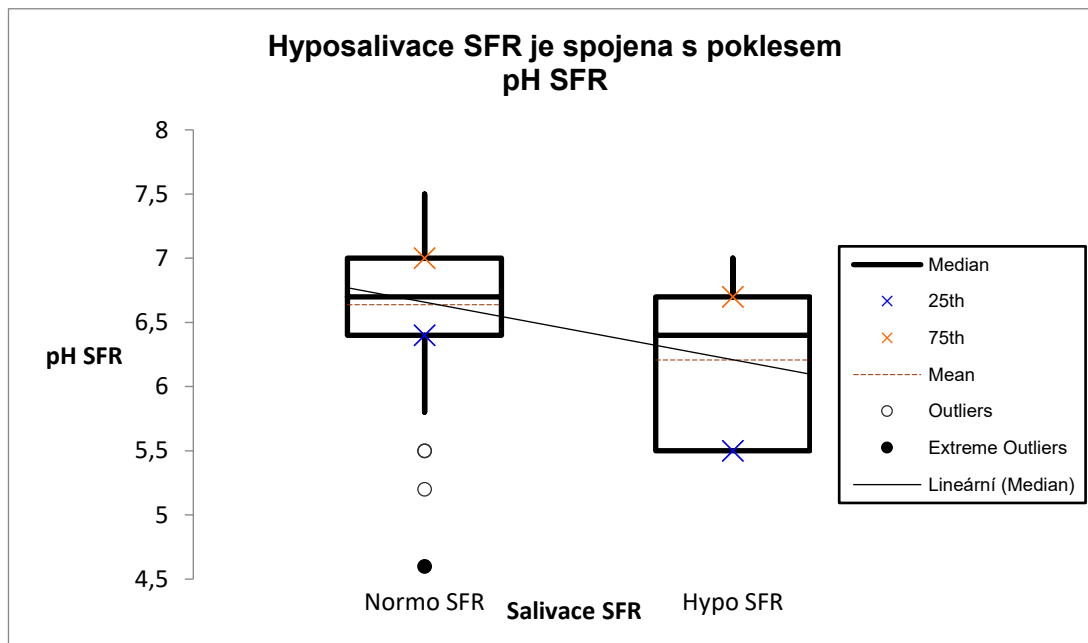
5.1 Hodnocení patogenetických faktorů OLP/OLL

Korelací anamnestických údajů pacientů a hodnot Škachova testu u 83 pacientů byl ověřen efekt nežádoucích účinků jednotlivých lékových skupin na salivaci nestimulovanou i stimulovanou. Normosalivace ($x \geq 1,5$ ml / 15 minut) byla potvrzena u 83 % ($n=69/83$) a hyposalivace ($x < 1,5$ ml / 15 minut) se vyskytla u 17 % ($n=14/83$) případů. U sledovaných 31 pacientů se potvrdil statisticky signifikantní hyposalivační efekt anxiolytik s $p=0,049$ v porovnání s pacienty bez hyposalivaci indukujících faktorů (Obr. 10).



Obrázek Obr. 10 – Graf: Medikace anxiety snižuje nestimulovanou salivaci (SFR)
(anxiolytika $n=4$ / bez medikace anxiety $n=27$, $p=0,049$, statisticky signifikantní hodnota)

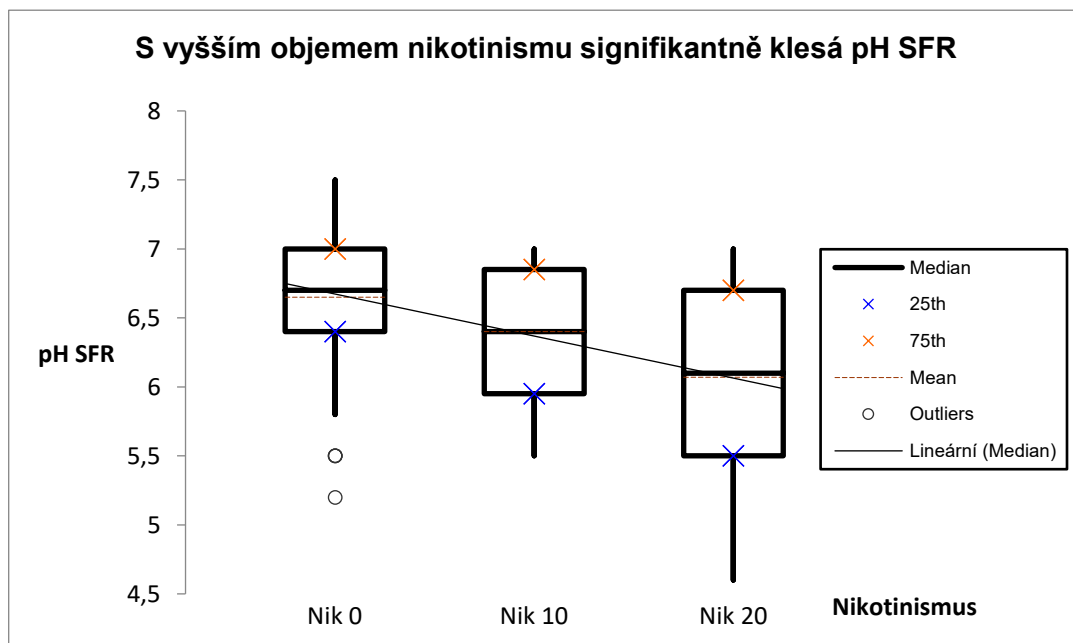
Potvrdil se vliv hyposalivace (Obr. 11) a nikotinismu na pH nestimulované salivace. Pro změny pH byla hodnocena nestimulovaná salivace u 83 pacientů. Potvrdil se statisticky signifikantní vliv hyposalivace na pokles pH s $p=0,0127$.



Obrázek – Obr. 11 – Graf: Hyposalivace je spojena s poklesem pH nestimulované salivace

(normosalivace $\geq 1,5$ ml/15 minut: $n=69$ / hyposalivace $n=14$, $p=0,0127$, statisticky signifikantní hodnota)

Efekt nikotinu na pokles pH nestimulované slivace se potvrdil statisticky signifikantně vyšetřením 83 případů s $p=0,0208$ (Obr. 12).



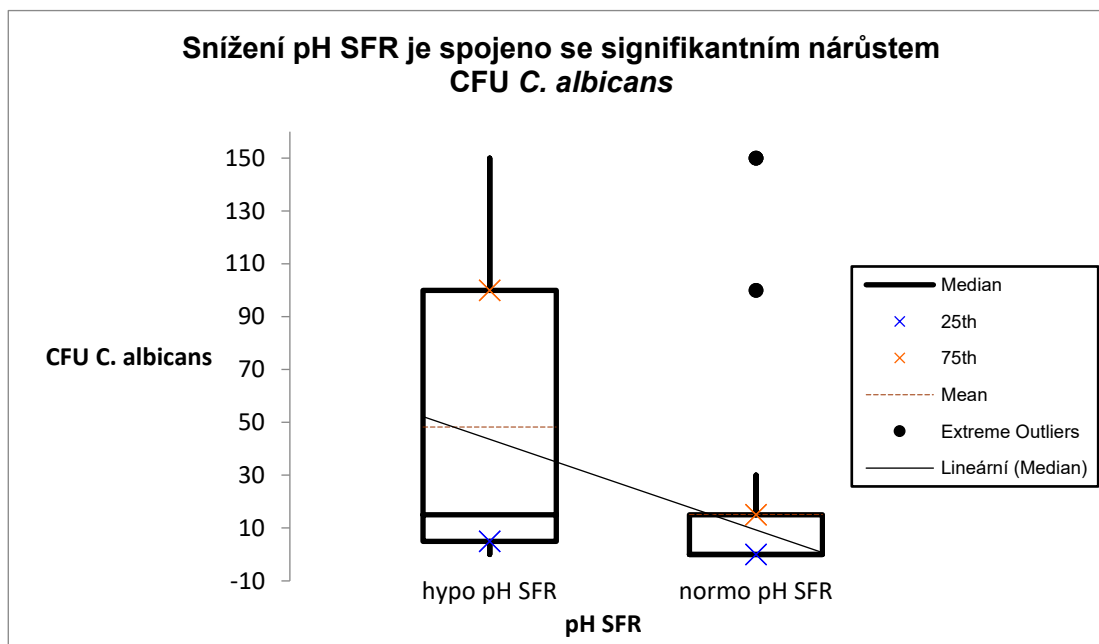
Obrázek – Obr. 12 – Graf: S vyšším nikotinismem klesá pH nestimulované slivace (nekuřáci $n=68$ / nikotiniči do 10 cigaret za den $n=5$ / nikotiniči nad 10 cigaret za den $n=10$, $p=0,0208$, statisticky signifikantní hodnota)

Thyreopatie byla potvrzena u 17 % pacientů ($n=34$). Podezření na Grinspanův syndrom bylo u 8 % ($n=16$) případů.

Pozitivní elektrogalvanismus byl prokázán u 71 % měření ($n=82/115$).

5.2 Hodnocení vztahu REU a kultivace kandid

Potvrdila se vazba zvýšené kultivace kandid na pokles pH slin nestimulované salivace s $p=0,0011$ (Obr. 13). Bylo vyšetřeno 83 pacientů, kdy u 80 % ($n=66$) bylo normální pH ($x \geq 6,3$) a u 20 % ($n=17$) bylo pH snižené ($x < 6,3$).

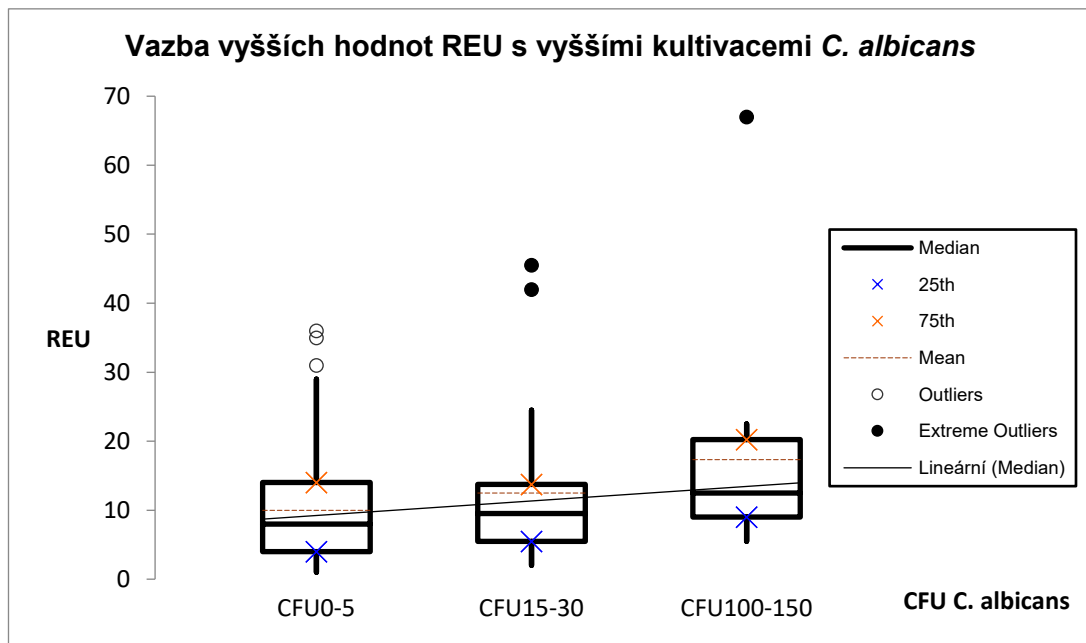


Obrázek – Obr. 13 – Graf: Snižené pH nestimulované salivace je spojeno s vyšší kultivací *C. albicans*

(snížené pH nestim. sliny $< 6,3$ $n=17$ / normální pH $n=66$, $p=0,0011$, statisticky signifikantní hodnota)

Z provedených kultivací bylo 41 % ($n=77/189$) pozitivních na *C. albicans* a 59 % stěrů nevedlo ke kultivaci kandid ($n=112/189$).

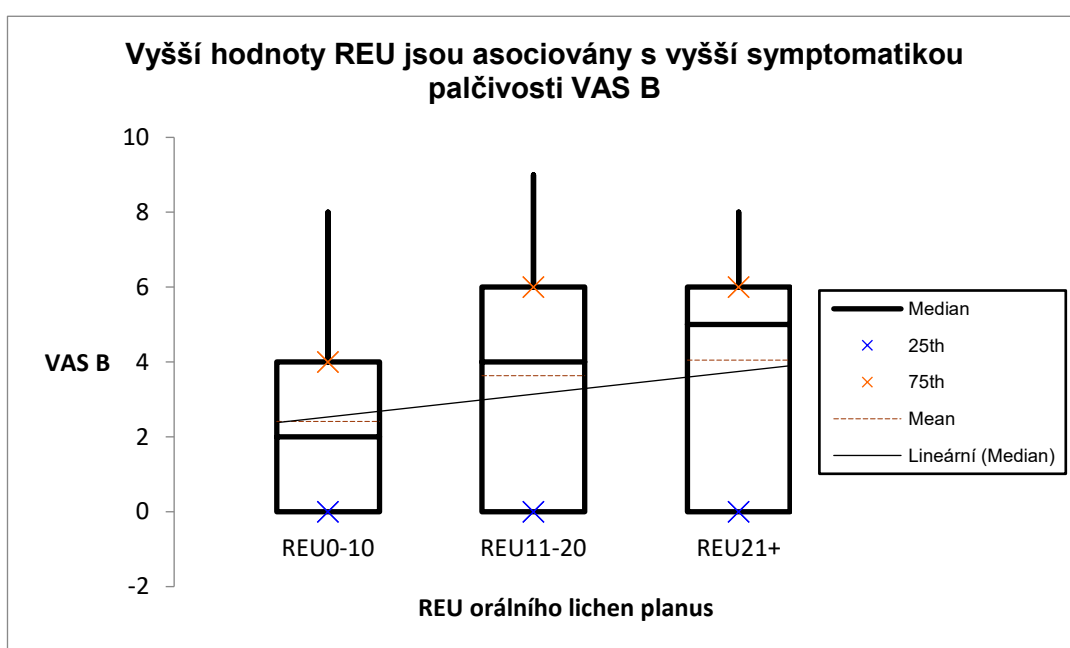
Platnost hypotézy H1 o vztahu vyšších kultivací kandid k vyšším hodnotám REU klinického projevu OLP/OLL byla potvrzena s $p=0,0365$ (Obr.14). Celkem 189 případů bylo porovnáno při kultivacích klinicky neřešených (CFU 0 až 5) u 80 % (n=151) proti kultivacím středním (CFU 15 až 30) u 13 % (n=24) a vůči 7 % (n=14) případů s kultivací vysokou (CFU 100 až 150) s průkazem vazby na růst REU manifestace orálního lichenu.



Obrázek – Obr. 14 – Graf: Vazba vyšších hodnot REU s vyššími kultivacemi *C. albicans* (CFU 0-5 n=151, CFU 15-30 n=24, CFU 100-150 n=14, $p=0,0365$, statisticky signifikantní hodnota)

5.3 Hodnocení charakteru REU a symptomatiky OLP/OLL

Hypotéza H2 o asociaci vyšších REU a silnější symptomatiky palčivosti byla potvrzena s $p=0,0115$ (statisticky signifikantní) na základě srovnání hodnot udávané palčivosti u 54 % ($n=80$) pacientů s nálezem REU nízkým (převážně retikulárním), vůči 32 % ($n=47$) pacientů s REU středním (retikulárně-erytematózním) a proti 14 % ($n=20$) případů s REU vyšším (erytematózně-ulcerativním). Vztah jednoznačně určuje přímou úměru klinického nálezu a míry subjektivních potíží.



Obrázek – Obr. 16 – Graf: Vyšší hodnoty REU jsou asociovány s vyšší symptomatikou palčivosti VAS B

(REU 0-10 $n=80$, REU 11-20 $n=47$, REU 21+ $n=20$, $p=0,0115$, statisticky signifikantní hodnota)

5.4 Hodnocení patologických aspektů studie

Vyšetření přímou imunofluorescencí bylo pozitivní u 55 % případů (n=93/169) s obrazem positivity fibrinogenu u bazální membrány epitelu.

U 37 % (n=77/202) případů se vyvinul diferencovaný typ orální intraepiteliální neoplázie. V 7 % (n=15) případů byla dysplázie střední, v 1,5 % (n=3) dysplázie těžká. U 7 % pacientů sledovaných pro OLP či OLL přes 2 roky (n=8/111) došlo ke zvratu lézí v karcinom DÚ. Rizikovým faktorem transformace v karcinom bylo ženské pohlaví (n=7/8) a lokalita jazyka (n=3/8). V 75 % případů (n=6/8) předcházela zvratu biopsie s průkazem intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu, dOIN.

6 Diskuze

Při porovnání studií OLP z různých regionů nacházíme mnohé společné charakteristiky tohoto onemocnění, ale často i místní specifika. Například longitudinální studie z Nového Zélandu sledovala 829 pacientů, kdy 66,1 % tvořily ženy s průměrným věkem 57,3 roku⁷⁵. Podobné charakteristiky ohledně pohlaví a věku měla i naše studie, která v čase vyhodnocení čítala 202 pacientů s histologicky verifikovaným OLP, OLL či orálním lichenem s dysplázií, kdy žen bylo 69,8 % a průměrný věk byl 56 let při věkovém rozmezí v čase kontaktu 21 až 84 let.

Maligní transformace se u novozélandské studie rovnala 2,8 % z 829 sledovaných. Rizikem zvratu byla určena atroficko-erozivní forma⁷⁵. Podobně v meta-analýze 7806 pacientů, nastala maligní transformace u 1,09 % OLP s lokalitou v 51 % na jazyku a ve 32 % na bukalní sliznici. Poměr žen a mužů byl 3:1, což je protikladem u sexuálního poměru etiologie OSCC z jiných příčin³⁹. Ve studii 6559 pacientů (ženy/muži 2,3:1) s 6353 OLP a 206 OLL proběhla MT u 1,37 % OLP a 2,43 % OLL. Více u žen, červených a erozivních klinických forem a lokality jazyka. Doba do maligní transformace byla v průměru 61,9 měsíců⁷⁶. Mezi pacienty námi vyšetřované skupiny se prokázalo 40,59 % (n=82) striktních OPMD verifikací orální epitelální dysplázie s lichenoidními prvky¹⁻⁷. Změna náhledu na problematiku OPMD vyjádřená novou klasifikací v 5. edici WHO z roku 2022 podmiňuje adekvátní dispenzarizaci OLP nezbytnou diagnostickou excizí^{2,14}. Optimální prevence maligní transformace je zajištěna komplexní terapií projevů a symptomatiky orálního lichenu a včasnými rebiopsiemi při progresi klinické manifestace¹. K maligní transformaci došlo u 4 % (n=8/202) pacientů (n=8, 7 žen/1 muž), kdy 3 byli nikotiničtí. Lokalitou zvratu byl nejčastěji jazyk v 37,5 % (n=3), bukalní sliznice ve 25 % (n=2), alveol také ve 25 % (n=2) a s 12,5 % retní sliznice (n=1). Při restrikci počtu pacientů na ty sledované dispenzárně přes 2 roky šlo o poměr MT 7 % (n=8/111). Z pohledu bioptické progresse lézí došlo ke vzniku OSCC v terénu dříve prokázané intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu v 75 % případů (n=6/8)¹⁷.

V současné době při neznalosti cirkulujících protilátek asociovaných s manifestací orálního lichenu jsou techniky nepřímé imunofluorescence nevyužitelné k verifikaci tohoto onemocnění^{27,29,30}. V rámci metodiky přímé imunofluorescence byla prokázaná pozitivita

fibrinogenu u bazální membrány epitelu u 55 % (n=93/169) ^{5,27,31}. Tento výsledek poukazuje na výraznou nespecifičnost.

Korelace REU a hodnocení bolesti NRS (Eng.: numerical rating scale) u 115 pacientů potvrdila pokles bolesti i REU díky terapii fluocinonid gelem, dexamethason roztokem, clobetasol gelem, tacrolimem v masti, prednisonem 0,75-1 mg/kg a intralesionálními injekcemi triamcinolonu. U REU bylo 14,5 bodů před léčbou a 7,3 bodů po ní. Hodnocení bolesti kleslo z 2,9 na 1,1 ^{56,57}. U našich 202 pacientů došlo ke změně REU od vstupních celkem 1610 na konečných 1230 bodů při použití lokálních kortikoidů dexamethasonu ve formě roztoku, gelu a mukoadhezivní pasty a sublesionálních aplikací betamethasonu s lokálním přispěním Er: Cr laserterapie a režimových opatření. Musíme si uvědomit průběžné změny hodnot REU oběma směry tendence vývoje. Maximální sumarizovaná hodnota REU byla 2193 bodů a minimální součet za dobu studie byl roven 895 bodům. Z tohoto enormního rozdílu hodnot je patrná nutnost pacienty s OLP udržovat v dispenzární péči a korigovat aktuální situaci k prevenci komplikací.

Korelace hodnot REU a VAS bolesti byla signifikantní na $p=0,0022$. Inovativní korelace dříve nevyšetřovaná ve vztahu REU a VAS palčivosti byla též signifikantní s hodnotou $p=0,0115$. Rovněž poprvé se u našich pacientů hodnotil vzhled xerostomie, kovových pachutí a charakteru klinických lichenoidních ploch. Hodnoty REU dle naší studie nesouvisely s udávanými vjemy suchosti DÚ či metalickými pachutěmi.

Incidence hypotyreózy je 13 % u OLP/OLL proti 8 % u kontrol. U Hashimotovy thyroditidy je to 14,3 % ku 1 % ⁵⁵. Otázkou je, zda OLP/OLL jsou vytvořeny vlastní chorobou štítné žlázy, její medikací, či jde jen o souběžný patologický projev. Vzhledem k tomu, že k průkazu thyreopatie mnohdy došlo až po našem doporučení k vyšetření štítné žlázy, se otázka indukce orálního lichenu medikací choroby tohoto endokrinního orgánu dostává do pozadí. Riziko výskytu thyreopatie bylo v čínské studii ⁵⁵ stanoveno na $OR=2,05$. V naší sestavě bylo 17 % (n=34) pacientů s thyreopatií. Celková incidence thyreopatie v České republice je 6-8 %.

Grinspanův syndrom byl spojován s indukcí OLP u 8 % (n=16) pacientů. Tato léková interakce tedy etiopatogeneticky vysvětluje jen minoritní podíl indukce v jinak většinou idiopatickém vzniku OLP ^{33,35,42-44}.

V rámci prověření indukčních a modifikujících faktorů pro manifestaci OLP se vyšetřoval dopad schopnosti pacientů tvořit slinu. Podstatná většina (83 %) pacientů dosáhla normálního objemu produkce sliny. V souladu s ostatními studiiemi byl potvrzen hyposalivační efekt anxiolytické medikace s $p=0,049$ ^{40,44,48,49}.

S využitím Škachova testu, k sloužícímu k objektivizaci salivace, se potvrdila i korelace přímé úměry snížené tvorby slin a nepřímé úměry objemu nikotinizace na pH nestimulované sliny ⁶⁹.

Ve studii Yuana et al. se spojuje hyposalivace s vyšším hodnocením palčivosti pacientem ⁴⁴. Tato skutečnost nebyla v našem sledovaném souboru prokázána signifikantně, kdy byla sledována pomocí Škachova testu – VAS B s $p=0,6209$.

Tradiční představa o vazbě OLP na emoční stres nebyla vědeckými daty podpořena ³³. V našem souboru pacientů však bylo zřejmé zhoršení klinického stavu po předešlé emoční zátěži. Oproti studii popisující nárůst počtu colony forming units (CFU) orálních kandid díky lokální kortikosteroidní terapii ⁶⁵, tato v našem případě nepřinesla vyšší riziko orální kandidózy při $p=0,429$. Důvodem tohoto rozporu je pravděpodobně čistě topická aplikace léčiv s dexamethasonem našimi pacienty jen na atroficko-erozivní léze. Některá zahraniční pracoviště užívají lokální kortikosteroidy k výplachům celé dutiny ústní. U erozivních forem bylo zjištěno více non-albicans druhů kandidy ⁶⁷. Všechny mykologické kultivace ze stěrů sliznice DÚ našich pacientů byly vyšetřeny metodikou CHROMagarTM. Z této diagnostiky vyplynulo, že u pacientů naší studie nebyl přítomen rozdíl výskytu non-albicans kandid u erozivních a ne-erozivních forem OLP při $p=0,2332$.

Výsledky aktuální studie mohou sloužit jako základ pro korelaci důsledků orální orálního lichen planus pro tkáň dutiny ústní, zejména pak s ohledem na tvorbu submukózní fibrotické tkáně. Následkem tohoto procesu dochází u pacientů k omezení schopnosti otevírat ústa. Korekce tohoto stavu lze následně provést s využitím technik submukózních discízií diodovými či ErCr:YSGG lasery ⁹³⁻⁹⁵. Potvrzení hypotézy H1, popisující vztah elevace kultivačních hodnot orálních kandid při vyšších hodnotách REU u OLP, zlepši možnosti adekvátní preskripce antimykotik ^{65,69,98,100}. Nově nabyté zkušenosti ohledně vazby symptomatiky charakteru palčivosti lze využít k optimalizaci individualizované terapie OLP pomocí mukoadhezivních patchů ⁸⁷⁻⁹¹.

7 Závěr

Ověřením patogenetických faktorů onemocnění OLP/OLL s přihlédnutím na lokální a systémové vlivy patologické manifestace se splnil cíl práce I.

Cíl práce II. byl splněn potvrzením hypotézy H1 o přímé úměře mezi hodnotou REU a objemem kultivace kandid dutiny ústní při $p=0,0365$.

Průkaz signifikantní vazby mezi nárůstem REU a hodnocením VAS B pro palčivost při $p=0,0115$ potvrdil platnost hypotézy H2 v rámci cíle III. této studie. V rámci dostupné literatury je ověření tohoto vztahu novým poznatkem v oblasti symptomatiky orálního lichen planus.

Celkem 95 biopsií u 82 osob z celkových 202 pacientů (41 %) mělo znaky orální epiteliální dysplázie s lichenoidními znaky. U 37 % ($n=77$) případů se vyvinul diferencovaný typ orální intraepiteliální neoplázie. V 7 % ($n=15$) případů byla dysplázie střední, v 1,5 % ($n=3$) dysplázie těžkého typu. U 7 % pacientů sledovaných pro OLP či OLL přes 2 roky ($n=8/111$) došlo ke zvratu lézí v karcinom DÚ. Dosud žádný z těchto pacientů na následky malignity nezemřel. Rizikovými faktory transformace v karcinom bylo ženské pohlaví pacientů ($n=7/8$) a lokalita sliznice jazyka ($n=3/8$). V 75 % případů ($n=6/8$) předcházela zvratu biopsie s průkazem intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu, dOIN.

Použitá literatura

1. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, Gonzales-Moles MA, Kerr AR, Lodi G, Weben Mello F, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-1880.
2. Bates TJ, Richards A, Pring M. Oral potentially malignant disorders: a practical review for the diagnostic pathologist. *Diagn Histopathol.* 2023;29(4):208-224.
3. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020;102:104550.
4. 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(10):575-580.
5. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):582-590.
6. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627.
7. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):628-636.
8. Mello FW, Melo G, Guerra ENDS, Warnakulasuriya S, Garnis C, Rivero ERC. Prognostic biomarkers for malignant transformation of oral potentially malignant disorders: a scoping review protocol. *JBI Evid Synth.* 2020;18(6):1349-1357.
9. Porter S, Gueiros LA, Leão JC, Fedele S. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):603-611.
10. van der Waal I. Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia-some suggestions for modifications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):577-581.

11. Yang X, Chen F, Shen X, Zhang C, Liu W. Profiling risk factors of micro-invasive carcinoma within oral potentially malignant disorders: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig.* 2020;24(10):3715-3720.
12. Ghosh S, Pal S, Ghatak S, Saha S, Biswas S, Srivastava P. A clinicopathologic and epidemiologic study of chronic white lesions in the oral mucosa. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(8):E13-E17.
13. Irani S. Pre-Cancerous Lesions in the Oral and Maxillofacial Region: A Literature Review with Special Focus on Etiopathogenesis. *Iran J Pathol.* 2016;11(4):303-322.
14. Odell EW, Muller S, Tilakaratne WM, ed. Oral cavity and mobile tongue tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>.
15. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):19-27.
16. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):591-602.
17. Izumo T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(1):15-26.
18. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020;42(3):539-555.
19. 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.
20. Yang EC, Tan MT, Schwarz RA, Richards-Kortum RR, Gillenwater AM, Vigneswaran N. Noninvasive diagnostic adjuncts for the evaluation of potentially premalignant oral epithelial lesions: current limitations and future directions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):670-681.
21. Li CC, Almazrooa S, Carvo I, Salcines A, Woo SB. Architectural Alterations in Oral Epithelial Dysplasia are Similar in Unifocal and Proliferative Leukoplakia. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):443-460.

22. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):155-166.
23. Warnakulasuriya S, Soussi T, Maher R, Johnson N, Tavassoli M. Expression of p53 in oral squamous cell carcinoma is associated with the presence of IgG and IgA p53 autoantibodies in sera and saliva of the patients. *J Pathol.* 2000;192(1):52-57.
24. Sanketh DS, Kumari K, Rao RS, Haragannavar VC, Sarode SC, Sarode GS, Raj AT, Patil S. Expression of Ki-67, p53, α -SMA and COX-2 in lichen planus and related lesions: A pilot study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019;9(2):230-235.
25. Villa A, Celentano A, Glurich I, Borgnakke WS, Jensen SB, Peterson DE, Delli K, Ojeda D, Vissink A, Farah CS. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019;25 Suppl 1(Suppl 1):64-78.
26. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden PP, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:677-683.
27. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(7):732-739.
28. Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, Calabria E, Mignogna MD. Oral autoimmune vesicobullous diseases: Classification, clinical presentations, molecular mechanisms, diagnostic algorithms, and management. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):77-88.
29. Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V, Carvalho RGR, Cunha BM, Santi CG. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview. *An Bras Dermatol.* 2019;94(4):388-398.
30. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, Moliterni E, Donati M, Ciofalo A, Granata G, Ranuzzi P, Falasca V, Calvieri S. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2017 26;18(12):2532.
31. Tikkanarak K, Wangboo D, Sookviboonpol N, Thongprasom K. Correlation of clinicopathological characteristics and direct immunofluorescence studies in oral lichenoid lesion in Thai patients. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(4):e12433.
32. Liska J, Liskova V, Trcka O, et al. Oral presentation of paraneoplastic pemphigus as the first sign of tonsillar HPV associated squamous cell carcinoma. A case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022;166(4):447-450.

33. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2000;18(5):533-539.
34. Aguirre-Urizar JM, Alberdi-Navarro J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, et al. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(4):e554-e562.
35. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl:S25.e1-S25.e12.
36. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):332-354.
37. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(9):507-512.
38. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(3):287-298.
39. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2017;30(s1):S54-S67.
40. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(4):221-239.
41. Fricain JC, Sibaud V, Hafian H, Deminière C, Taiëb A, Boiron JM. Les manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte [Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease]. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132(12 Pt 1):1017-1025.
42. Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1523-1537.
43. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis.* 1997;3(2):58-63.
44. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1):35-47.
45. Sistig S, Vucićević-Boras V, Lukac J, Kusić Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis.* 2002;8(6):282-286.
46. Ajila V, Shetty V, Babu S, Hegde S, Rao S. Immunoglobulin A in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *J Med Sci.* 2017;37(5):195-200.

47. Mozaffari HR, Zavattaro E, Abdollahnejad A, Lopez-Jornet P, Omidpanah N, Sharifi R, Sadeghi M, Shooriabi M, Safaei M. Serum and Salivary IgA, IgG, and IgM Levels in Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(6):99.
48. Tiwari M. Science behind human saliva. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1):53-58.
49. Torres P, Castro M, Reyes M, Torres VA. Histatins, wound healing, and cell migration. *Oral Dis*. 2018;24(7):1150-1160.
50. Xiao SJ, Zuo J, Dong XF, Zhao XJ, Zhang L. [Label-Free and Rapid Detection of Histidine-Rich Peptides in Saliva]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2016;36(9):2906-2910.
51. Kumar SA, Krishnam Raju PV, Gopal KVT, Rao TN. Comorbidities in Lichen Planus: A Case-control Study in Indian Patients. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):34-37.
52. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(3):319-324.
53. Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus - a possible association with hypothyroidism. *Oral Dis*. 2013;19(3):313-319.
54. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, Seoane-Romero JM, Berasaluce MJ, García-Martín JM. Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. *Dermatology*. 2016;232(2):214-219.
55. Li D, Li J, Li C, Chen Q, Hua H. The Association of Thyroid Disease and Oral Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:310.
56. Park HK, Hurwitz S, Woo SB. Oral lichen planus: REU scoring system correlates with pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(1):75-82.
57. Gobbo M, Rupel K, Zoi V, et al. Scoring systems for Oral Lichen Planus used by differently experienced raters. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(5):e562-e571.
58. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. 2002;78(922):455-459.
59. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):487-494.
60. Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM, Sankar V, DeRossi SS, Thoppay JR, Brennan MT. Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus. *Oral Dis*. 2016;22(2):140-147.

61. Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R. Candida in oral pre-cancer and oral cancer. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1125-1128.
62. Mokeem SA, Abduljabbar T, Al-Kheraif AA, Alasqah MN, Michelogiannakis D, Samaranayake LP, Javed F. Oral Candida carriage among cigarette - and waterpipe-smokers, and electronic cigarette users. *Oral Dis*. 2019;25(1):319-326.
63. Sashikumar R, Kannan R. Salivary glucose levels and oral candidal carriage in type II diabetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109(5):706-711.
64. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol*. 1980;25(1):1-10.
65. Bombeccari GP, Gianni AB, Spadari F. Oral Candida colonization and oral lichen planus. *Oral Dis*. 2017;23(7):1009-1010.
66. Kragelund C, Kieffer-Kristensen L, Reibel J, Bennett EP. Oral candidosis in lichen planus: the diagnostic approach is of major therapeutic importance. *Clin Oral Investig*. 2013;17(3):957-965.
67. Arora S, Verma M, Gupta SR, Urs AB, Dhakad MS, Kaur R. Phenotypic variability and therapeutic implications of *Candida* species in patients with oral lichen planus. *Biotech Histochem*. 2016;91(4):237-241.
68. Pereira Tdos S, Silva Alves Jde F, Gomes CC, Rocha do Nascimento A, Stoianoff MA, Gomez RS. Kinetics of oral colonization by *Candida* spp. during topical corticotherapy for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(8):570-575.
69. Artico G, Freitas RS, Santos Filho AM, Benard G, Romiti R, Migliari DA. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus--a controlled study. *Oral Dis*. 2014;20(3):e36-41.
70. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019;96:121-130.
71. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(1):45-56.
72. de Araújo RL, de Fátima Lyko K, Funke VA, Torres-Pereira CC. Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(1):65-68.

73. Zotti F, Nocini R, Capocasale G, et al. Oral Lichen Planus: risk factors of malignant transformation and follow up. Ten years retrospective study. *J Clin Exp Dent.* 2021;13(7):e630-e636.
74. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102.
75. Guan G, Mei L, Polonowita A, Hussaini H, Seo B, Rich AM. Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14 - year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(4):411-418.
76. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, Pignatelli P, Lajolo C. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(3):693-709.
77. Lanfranchi-Tizeira HE, Aguas SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med Oral.* 2003;8(1):2-9.
78. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5 - year experience. *Oral Oncol.* 2001;37(3):262-267.
79. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):383-389.
80. Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře VI – triamcinolon-acetonid. *Prakt lékáren.* 2011;7(1):25-29.
81. Gajdziok J. Mukoadhezivní bukální filmy – moderní léková forma. *Prakt. lékáren.* 2016;12(4e):e20-e26.
82. Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře X – lidokain a lidokain-hydrochlorid. *Prakt lékáren.* 2011;7(5):232-235.
83. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře II – dexpanthenol. *Prakt lékáren.* 2010;6(4):192-197.
84. Thongprasom K, Prapinjumrune C, Carrozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(10):721-727.
85. Arduino PG, Campolongo MG, Sciannameo V, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis.* 2018;24(5):772-777.

86. Liu C, Xie B, Yang Y, et al. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(5):655.
87. Wu X, Desai KG, Mallery SR, Holpuch AS, Phelps MP, Schwendeman SP. Mucoadhesive fenretinide patches for site-specific chemoprevention of oral cancer: enhancement of oral mucosal permeation of fenretinide by incorporation of propylene glycol and menthol. *Mol Pharm*. 2012;9(4):937-945.
88. Tonglairoum P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Panomsuk S, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fabrication of mucoadhesive chitosan coated polyvinylpyrrolidone/cyclodextrin/clotrimazole sandwich patches for oral candidiasis. *Carbohydr Polym*. 2015;132:173-179.
89. Samiee N, Taghavi Zenuz A, Mehdipour M, Shokri J. Treatment of oral lichen planus with mucoadhesive mycophenolate mofetil patch: A randomized clinical trial. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(5):506-511.
90. Ibrahim SS, Ragy NI, Nagy NA, El-Kammar H, Elbakry AM, Ezzatt OM. Evaluation of muco-adhesive tacrolimus patch on caspase-3 induced apoptosis in oral lichen planus: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):99.
91. Brennan MT, Madsen LS, Saunders DP, et al. Efficacy and safety of a novel mucoadhesive clobetasol patch for treatment of erosive oral lichen planus: A phase 2 randomized clinical trial. *J Oral Pathol Med*. 2022;51(1):86-97.
92. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, Biscanin A. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med*. 2004;35(4):259-262.
93. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Effects of Low Level Laser Therapy on Erosive-atrophic Oral Lichen Planus. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(3):417-424.
94. Al-Maweri SA, Kalakonda B, Al-Soneidar WA, Al-Shamiri HM, Alakhali MS, Alaizari N. Efficacy of low-level laser therapy in management of symptomatic oral lichen planus: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2017;32(6):1429-1437.
95. Akram Z, Abduljabbar T, Vohra F, Javed F. Efficacy of low-level laser therapy compared to steroid therapy in the treatment of oral lichen planus: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(1):11-17.

96. Mirza S, Rehman N, Alrahlah A, Alamri WR, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:404-408.
97. Bansal R, Pallagatti S, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R. Candidal Species Identification in Malignant and Potentially Malignant Oral Lesions with Antifungal Resistance Patterns. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(Suppl 2):S309-S313.
98. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, Carrassi A. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1336-1341.
99. Kammerlander G, Assadian O, Eberlein T, Zweitmuller P, Luchsinger S, Andriessen A. A clinical evaluation of the efficacy and safety of singlet oxygen in cleansing and disinfecting stagnating wounds. *J Wound Care.* 2011;20(4):149-150.
100. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, Brüggemann R. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol.* 2019;57(Supplement_3):S328-S343.

Přehled publikační činnosti autora

1. Publikace

Liska J, Liskova V, Trcka O, et al. Oral presentation of paraneoplastic pemphigus as the first sign of tonsillar HPV associated squamous cell carcinoma. A case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022;166(4):447-450. IF=1,648

Hauer L, Gencur J, Liskova V, et al. Retromandibular Transparotid Approach for the Treatment of Benign Nontraumatic Conditions of the Mandible. A Retrospective Consecutive Case-Series Study. *J Craniofac Surg.* 2021;32(8):2677-2681. IF=1,172

Moztarzadeh O, Liska J, Liskova V, et al. Predicting Chronic Hyperplastic Candidiasis Retro-Angular Mucosa Using Machine Learning. *Clin. Pract.* 2023, 13(6), 1335-1351. IF=2,3

Liskova V, Liska J, Moztarzadeh O, et al. Predicting Chronic Hyperplastic Candidiasis in the Tongue using Machine Learning: A Study of 186 Cases. *Open Dent J*, 2024; 18: e18742106302342. IF=1,3

2. Přednášky na odborných setkáních

1. Lišková V., Infekční pacient ve stomatologické praxi, Večer stomatologické kliniky, 2014, Lékařská fakulta v Plzni, Plzeň

2. Lišková V., Protetické ošetření chrupu s oslabeným parodontem, Večer stomatologické kliniky, 2017, Lékařská fakulta v Plzni, Plzeň

3. Lišková V, Protetické ošetření chrupu s oslabeným parodontem, 14. Plzeňské pracovní dny, 10.-11. listopadu 2017, Hotel U Pramenů, Plzeň

4. Lišková V, Protetické ošetření chrupu s oslabeným parodontem, 24. Lipenské stomatologické dny, 22. září 2018, Hotel Barborka, Přední Výtoň

5. Lišková V, Hyperplázie gingivy, 24. Lipenské stomatologické dny, 22. září 2018, Hotel Barborka, Přední Výtoň

6. Lišková V, Liška J, TUGSE, 17. Plzeňské pracovní dny, 12.-13. listopadu 2021, Hotel and Congress center Primavera, Plzeň

7. Lišková V, Liška J, Kacerovská D, Hauer L. Orální lichen planus – klinická studie, Večer stomatologické kliniky, 26. října 2022, Lékařská fakulta v Plzni, Plzeň

8. Lišková V, Liška J, Kacerovská D, Hauer L. Orální lichen planus – klinická studie, 18. Plzeňské pracovní dny, 4.-5. listopadu 2022, Hotel and Congress center Primavera, Plzeň
9. Lišková V, Liška J, Kacerovská D, Hauer L. Orální lichen planus – klinická studie, Úsměv 23. 23. března 2023, Klinika zubního lékařství LF UP, Olomouc
10. Lišková V, Liška J, Kacerovská D, Hauer L. Orální lichen planus – klinická studie, Den výzkumných prací. 2. června 2023, Výzkumný ústav stomatologický, Praha
11. Lišková V, Liška J, Hauer L, Kacerovská D. Orální lichen planus – retrospektivní studie 236 histologicky verifikovaných pacientů, Pražské dentální dny, 13.-14. října 2023, Praha
12. Lišková V, Liška J, Kacerovská D. Orální lichen planus v rámci orálních potenciálně maligních poruch, 19. Plzeňské pracovní dny, 3.-4. listopadu 2023, Plzeň