

**SUUN ERYTROPLAKIA**  
**- SYSTEMAATTINEN KIRJALLISUUSKATSAUS**

Ida Vilén

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Hammaslääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Hammaslääketieteen laitos

Kesäkuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Hammaslääketieteen laitos

Hammaslääketieteen koulutusohjelma

VILÉN, IDA M.: Suun erytroplakia – systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen opinnäytetyö, 56 sivua, 3 liitettä (sivut 41-56)

Ohjaajat: HLT, EHL Maria Siponen ja professori Arja Kullaa

Kesäkuu 2019

Avainsanat: Erytroplakia, suun erytroplakia, mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävä limakalvosairaus, systemaattinen katsaus

Erytroplakia on kliininen termi suun limakalvolla esiintyvälle voimakkaan punaiselle alueelle, jota ei voida luokitella kliinisesti tai histopatologisesti miksiäkään muuksi määriteltäväksi sairaudeksi. Suun erytroplakia kuuluu mahdollisesti suusyöpävaaraa lisääviin leesioihin. Erytroplakiassa esiintyy lähes aina epiteelin muutoksia, kuten eriasteista dysplasiaa, karsinooma in situ -muutoksia tai invasiivista karsinoomaa.

Opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä systemaattinen kirjallisuuskatsaus suun erytroplakiasta ja koota sen pohjalta synteesi potilaiden demografisista ja erytroplakian kliinisistä ja histopatologisista piirteistä sekä hoidosta, uusiutumisesta ja malignisoitumisesta.

Tutkimusaineistona käytettiin viidestä eri tietokannasta systemaattisesti haettuja englanninkielisiä julkaisuja vuosilta 1963 – 2018. Hakusanat muodostettiin edellä mainituista tutkimuskysymyksistä. Mukaanottokriteereinä olivat tapauselostukset tai -sarjat sekä alkuperäistutkimukset, joissa esitetään homogeenisen suun erytroplakian kliininen ja histopatologinen kuvaus.

Hakutulokseksi saatiin 452 artikkelia, joista 48 täytti sisäänottokriteerit. Valituissa tutkimuksissa oli yhteensä 582 histologisesti varmistettua erytroplakialeesiota ja 430 potilasta. Naisten keski-ikä oli 64 vuotta ja miesten 58 vuotta. Potilaista noin 65 % (120/185) tupakoi, 63 % käytti purutupakan (61/79) ja 48 % (62/128) käytti alkoholia. Diagnosointivaiheessa vakavaa dysplasiaa oli 10 %:ssa, in situ -karsinoomaa 15 %:ssa ja karsinoomaa noin 50 %:ssa erytroplakioista. Yleisin erytroplakian esiintymispaikka oli poski (40 %) ja seuraavaksi yleisin oli kieli (16 %). Suurin osa erytroplakioista oli oireettomia.

Postoperatiivisesti seuranta-aikana erytroplakioista uusiutui 28 % (40/145) ja malignisoitui 12 % (17/145). Hoitamattomista, vain seurannassa olleista leesioista 29 % (9/31) malignisoitui seuranta-aikana. Kaiken kaikkiaan erytroplakioiden pahanlaatuistumisosuus oli 56 %, kun mukaan laskettiin ne tapaukset, joissa karsinooma todettiin jo diagnosointivaiheessa. Keskiarvoaika postoperatiiviseen pahanlaatuistumiseen oli noin kolme vuotta.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Dentistry

VILÉN, IDA M.: Oral Erythroplakia – a Systematic Review

Thesis, 56 pages, 3 appendixes (pages 41–56)

Tutors: DDS, PHD, Maria Siponen and Professor Arja Kullaa

June 2019

**Keywords:** Erythroplakia, Oral erythroplakia, Oral potentially malignant lesion, Systematic review

Erythroplakia is a clinical term for a bright red area on the oral mucosa that cannot be classified clinically or pathologically as any other definable disease. Oral erythroplakia is one of the potentially malignant disorders of the oral mucosa. Epithelial changes, such as varying degrees of dysplasia, carcinoma in situ, or invasive carcinoma, nearly always occur in erythroplakia.

The aim of the thesis was to conduct a systematic review of oral erythroplakia and on that basis to synthesize the patients' demographic features, clinical and histopathological features of erythroplakia as well as treatment, recurrence rate and malignant transformation.

The research material used consisted of publications from 1963 to 2018 written in English, which were systematically searched from the five different databases. The search phrases were composed from the previously stated research questions. The inclusion criteria was clinical and histopathological description of homogenic oral erythroplakia presented in case reports or case series or original research articles.

The search yielded 452 articles, of which 48 met the inclusion criteria. In the selected studies, there were a total of 582 histologically confirmed erythroplakias and 430 patients. The average age of women was 64 and of men 58 years. 65% (120/185) of the patients smoked, 63 % (61/79) used smokeless tobacco and 48 % (62/128) used alcohol. At the time of erythroplakia diagnosis there was severe dysplasia in 10%, in situ carcinoma in 15%, and carcinoma in approximately 50% of the lesions. The most common site (n = 306) for erythroplakia was buccal mucosa (40%), followed by tongue (16%). Most of the lesions were asymptomatic.

During postoperative follow-up 28% (40/145) of the erythroplakias recurred and 12% (17/145) became malignant. Of the lesions that were untreated and only followed, 29% (9/31) became malignant during follow-up. The overall malignant transformation rate was 56% when factoring in cases where carcinoma was already detected at the time of erythroplakia diagnosis. The average time for postoperative malignant transformation was approximately three years.

## SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	5
2. SUUN ERYTROPLAKIA .....	6
<b>2.1 Määritelmä</b> .....	6
<b>2.2 Epidemiologia</b> .....	7
<b>2.3 Etiologia ja patogeneesi</b> .....	8
<b>2.4 Kliiniset piirteet</b> .....	9
<b>2.5 Histopatologiset piirteet</b> .....	10
<b>2.6 Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka</b> .....	11
<b>2.7 Hoito</b> .....	12
<b>2.8 Ennuste</b> .....	12
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET .....	13
<b>3.1 Tutkimuksen odotettu tieteellinen merkitys</b> .....	13
<b>3.2 Tutkimuksen tavoitteet</b> .....	13
4. TUTKIMUSMENETELMÄ JA -AINEISTO.....	14
<b>4.1 Tutkimusmenetelmä</b> .....	14
<b>4.2 Tutkimusaineiston haku</b> .....	14
<b>4.4 Tiedonkeruu</b> .....	15
<b>4.5 Tiedon analyysi ja synteesi</b> .....	16
5. TULOKSET .....	17
<b>5.1 Hakutulokset</b> .....	17
<b>5.2 Potilaiden demografisiin tietoihin perustuvat tulokset</b> .....	19
<b>5.4 Erytroplakioiden kliinisiä ja histopatologisia piirteitä kuvailevat tulokset</b> .....	21
<b>5.5 Erytroplakian hoitoa, seurantaa, uusiutumista ja pahanlaatuistumista kuvailevat tulokset</b> ..	24
6. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	27
7. LOPPUSANAT.....	32
LÄHDELUETTELO.....	33
LIITTEET .....	41
<b>Liite 1.</b> Potilaiden demografiset tiedot kaikista katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista. Tutkimuksista otettu mukaan vain erytroplakiatapaukset.....	41
<b>Liite 2.</b> Erytroplakioiden kliiniset ja histopatologiset piirteet .....	48
<b>Liite 3.</b> Erytroplakian hoitoa, seurantaa, uusiutumista ja pahanlaatuistumista kuvailevat tulokset.....	53

# 1. JOHDANTO

Erytroplakia on harvinainen, suun limakalvolla esiintyvä, voimakkaan punainen muutos, jota ei voida luokitella kliinisesti tai histopatologisesti miksikään muuksi määriteltäväksi sairaudeksi. Erytroplakia kuuluu suun mahdollisesti maligneihin (oral potentially malignant disorders) sairauksiin. Tupakkaa ja alkoholia pidetään tärkeimpinä suun erytroplakian etiologisina tekijöinä. Erytroplakioista noin puolet on diagnosointihetkellä maligneja ja hieman alle puolet dysplastisia, ja tämän vuoksi erytroplakiaa pidetään kaikkein vaarallisimpana mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävänä muutoksena (van der Waal 2009).

Suun erytroplakia on yleensä yksittäinen, kooltaan pieni, hyvin rajautunut, ympäristön tasossa tai painuneena oleva voimakkaan punainen muutos, jonka pinta on sileä, samettinen tai granulaarinen. Erytroplakiaa voi esiintyä missä tahansa kohdassa suuonteloa tai suunielua ja se on usein oireeton.

Suun erytroplakian kliininen erotusdiagnostiikka on toisinaan haastavaa. Erotusdiagnostisesti tulee kuitenkin huomioida muut suun limakalvojen punaiset muutokset, joita ovat esimerkiksi erytematoottinen sieni-infektio, suun punajäkälä ja paikallisen ärsytyksen aiheuttama limakalvon punoitus. Erytroplakian lopullinen diagnoosi tehdään kuitenkin histopatologisen tutkimuksen perusteella. (Villa, Villa ym. 2011).

Suun erytroplakiaa esiintyy tyypillisesti keski-ikäisillä ja iäkkäillä ja yhtä paljon molemmilla sukupuolilla. Erytroplakian hoidoksi suositellaan aina leesioita poistoa kokonaan ja potilasta tulee pitää jatkuvassa seurannassa uusiutumisen riskin vuoksi. (Reichart, Philipsen 2005)

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on koota tietoa erytroplakiapotilaiden demografisista piirteistä, erytroplakian etiologiasta, esiintyvyydestä, kliinispatologisista piirteistä, hoidosta, ennusteesta sekä uusiutuvuudesta. Kirjallisuudesta kerättyä tietoa käsitellään katsauksessa kuvailevan analyysin avulla. Suun erytroplakiasta on julkaistu vain yksi englanninkielinen systemaattinen kirjallisuuskatsaus vuonna 2005. (Reichart, Philipsen 2005)

## 2. SUUN ERYTROPLAKIA

### 2.1 Määritelmä

Erytroplakia on kliininen termi suun limakalvolla esiintyvälle voimakkaan punaiselle alueelle, jota ei voi luokitella kliinisesti tai histopatologisesti miksiäkään muuksi määriteltäväksi sairaudeksi. Tämä WHO:n 1978 -luvulla tekemä määritelmä erytroplakiasta on edelleen kirjallisuudessa hallitseva ja laajasti käytetty. (Warnakulasuriya, Johnson ym. 2007) Erytroplakia-termin historia juontaa juurensa Queyratin erytroplasiasta, joka on peniksen limakalvolla esiintyvä hyvin rajoittuva, kirkkaan punainen muutos, jossa histopatologisesti esiintyy in situ -karsinooma (Antônio, Antônio ym. 2016). Suun erytroplakiasta on julkaistu ensimmäisiä artikkeleita 1960 - 1970 -luvun vaihteessa ja sen määritelmä on tarkentunut vuosien aikana. Erytroplakiaa on usein kuvattu vastaavanlaisena limakalvomutoksena kuin leukoplakiaa, mutta väriltään punaisena. Uusimman WHO:n 2017 luokittelun mukaan erytroplakia määritelläänkin siten, että leesio on muuten samanlainen kuin leukoplakia, mutta punainen. Tämän määritelmän mukaan erytroplakia on kliininen termi, jota käytetään kuvaamaan punaisia alueita, joita ei voida määrittellä muuksi sairaudeksi ja muut suun mahdollisesti malignit tilat ovat poissuljettu. Erytroplakia voi olla homogeenisesti punainen tai pääosin punainen muutos, jossa on nystyisiä, verrukoottisia tai vaaleita alueita. Pääosin punaista leesiota, jossa on vaaleita alueita, kutsutaan erytroleukoplakiaksi. (El-Naggar, Chan ym. 2017)

Suun erytroplakia kuuluu mahdollisesti suusyöpävaaraa lisääviin eli niin sanottuihin suun pre-maligneihin sairauksiin. WHO:n määritelmän mukaan nämä ovat kliinisiä muutoksia tai tautitiloja, joilla on riski muuntua suusyöväksi, joko kliinisesti määriteltävissä esiastemuutoksissa tai kliinisesti normaalissa suun limakalvossa (El-Naggar, Chan ym. 2017). Muita mahdollisesti suusyöpävaaraa lisääviä limakalvomutoksia ovat mm. leukoplakia, erytroleukoplakia, huulen aurinkokehatoosi, suun limakalvon submukoosi fibroosi, punajäkälä ja punahukka. (Warnakulasuriya 2018) Lisäksi eräät perinnölliset sairaudet, kuten epidermolysis bullosa, dyskeratosis congenita sekä immunosuppressiiviset sairaudet (AIDS, HIV, kääntheishyljintä (GvHD) sekä aliravitsemus ja vitamiinipuutostilat voivat altistaa suusyövälle (Mortazavi, Baharvand ym. 2014, Warnakulasuriya 2018).

## 2.2 Epidemiologia

Erytroplakian esiintyvyys vaihtelee eri tutkimuksissa 0,02 % ja 0,83 % riippuen maantieteellisistä alueista ja tutkimusasetelmista. Intiassa chutta -tupakointi ja erilaiset purutupakat lisäävät esiintyvyyttä. (Reichart, Philipsen 2005) Eräässä 10 tutkimusta käsittäneessä katsauksessa (Villa, Villa ym. 2011) erytroplakian esiintyvyys vaihteli puolestaan 0,01 % ja 0,21 % välillä keskiarvon ollessa 0,11 %.

Laajoissa tapaus-verrokki-tutkimuksissa, joiden perusteella on arvioitu erytroplakian esiintyvyyttä, erytroplakiadiagnoosi on tehty usein pelkän kliinisen tutkimuksen perusteella, ja histopatologinen varmennus puuttuu. Mellon ym. (2018) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa histopatologisesti varmennettujen erytroplakioiden esiintyvyydeksi saatiin 0,17 %, mutta tähän lukuun sisältyy myös erytroleukoplakiatapaukset.

Erytroplakia on harvinainen verrattuna esimerkiksi leukoplakiaan ja siksi sen osuus ja käsittely omana ryhmänä tutkimuksissa jää vähäiseksi (Reichart, Philipsen 2005). Aiemmin julkaistuissa artikkeleissa käsitellään usein yhdessä muiden mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävien limakalvosairauksien kanssa. Taulukossa 1 on koottu tutkimuksia, joissa on verraten paljon histopatologisesti varmennettuja homogeenisia erytroplakiatapauksia. Muutoin tutkimuksissa esiteltyjä histopatologisesti varmennettuja erytroplakioita on pääasiassa alle kymmenen tapausta.

**Taulukko 1.** Tutkimuksia, joissa on useita histologisesti varmennettuja homogeenisia erytroplakiatapauksia.

<i>Referenssi ja julkaisuvuosi</i>	<i>Homogeeniset erytroplakiat kpl</i>
<i>(Shafer, Waldron 1975)</i>	<i>65</i>
<i>(Mashberg 1978)</i>	<i>44</i>
<i>(Mashberg, Feldman 1988)</i>	<i>100</i>
<i>(Mashberg, Merletti et al. 1989)</i>	<i>35</i>
<i>(Qin, Park et al. 1999)</i>	<i>24</i>
<i>(Holmstrup, Vedtofte et al. 2006)</i>	<i>15</i>
<i>(Lin, Chen et al. 2010)</i>	<i>30</i>
<i>(Krauss, Rauthe et al. 2011)</i>	<i>26</i>
<i>(Feng, Mi et al. 2012)</i>	<i>34</i>
<i>(Yang, Lee et al. 2015)</i>	<i>84</i>

Suun erytroplakiaa esiintyy lähes yksinomaan keski-ikäisillä ja iäkkäillä. Erytroplakian esiintyvyydessä sukupuolten välillä ei ole selkeää eroa (van der Waal 2009). Sen sijaan eri sukupuolilla on havaittu eroja leesioiden sijoittumisessa suuonteloon; miehillä suunpohja ja naisilla alaleuan alveoliharjanteen limakalvo, ien ja sulkus ovat yleisimpiä erytroplakian sijaintipaikkoja (Reichart, Philipsen 2005).

### 2.3 Etiologia ja patogeneesi

Tupakkaa ja alkoholia pidetään tärkeimpinä suun erytroplakian etiologisina tekijöinä (van der Waal 2009). Erytroplakian patogeneesistä tiedetään vähän. Ei tiedetä, kehittykö erytroplakia de novo tai esimerkiksi toisesta suusyöpävaaraa lisäävästä muutoksesta. Erytroplakian on kuvattu harvoin kehittyvän potilaalle, jolla on lichen planus tai lichenoidi leesio (Holmstrup, Pindborg 1979, Holmstrup 2018).

Mahdollisesti osassa erytroplakioista patogeneesiin liittyy *p53*-tuumorisupressorigeenin mutaatio. Qinin ym. (1999) tutkimuksessa saatiin selville, että 24:stä erytroplakiasta 46 %:ssa esiintyi *p53*-mutaatio. Erytroplakian yhteydessä on tutkittu muitakin eri syövän biomarkkereita, kuten podoplaaniini, ABCG2, ALDH1 ja Bmi1 esiintymistä erytroplakiassa. Näiden merkkiaineiden ilmeneminen erytroplakiassa on yhteydessä karsinooman kehittymiseen, ja niitä voitaisiin mahdollisesti käyttää suusyöpäriskin arvioinnissa. (Feng, Mi ym. 2012, Feng, Xu ym. 2013)

Ihmisen papilloomaviruksen yhteyttä mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävien suun limakalvomutosten kehittymiseen on tutkittu. HPV:n on arvioitu inaktivoivan tuumorisupressorigenejä ja indusoivan solun epänormaaleja signaalintireittejä johtaen sairauden kehittymiseen (Chen, Zhao 2017). Syrjäsen ym. (2011) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä todettiin yhteys HPV:n ja mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävien limakalvomutosten välillä (OR = 3,87; 95 %), mutta yhteyttä erikseen erytroplakiaan ei tässä katsauksessa osoitettu. Nielsenin ym. (1996) tutkimuksessa oli mukana 10 histopatologisesti varmennettua erytroplakiaa, joista puolet oli HPV 16 -positiivisia. Eräässä intialaisessa tutkimuksessa oli puolestaan mukana 28 erytroplakiaa, joista 25 %:ssa esiintyi HPV (Baig, Lucky ym. 2012). Puolestaan espanjalaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa ei todettu yhteyttä HPV-DNA:n esiintymisen ja suun dysplasialeesioiden sekä



suun lichen planuksen välillä: vain neljä 83 näytteestä oli HPV-positiivisia. Tässä tutkimuksessa ei eritelty suun erytroplakiaa. (Gomez-Armayones, Chimenos-Kustner ym. 2019)

## 2.4 Kliiniset piirteet

Suun erytroplakia on yleensä yksittäinen, hyvin rajautunut, ympäröivän limakalvon tasossa tai painuneena oleva voimakkaan punainen muutos, jonka pinta on sileä, samettinen tai granulaarinen (Shear 1972, Villa, Villa ym. 2011). Shear (1972) kuvaa kolme erytroplakian kliinistä muotoa, joita ovat 1) homogeeninen erytroplakia, 2) erytroplakia, jossa on erillisinä laikkuina leukoplakiaa ja 3) nystyinen tai laikkuinen erytroplakia, ”speckled erythroplakia”, jossa punaisen leesio pinnalla on vaaleita laikkuja. Erytroplakian sekamuodosta käytetään nykyään termiä erytroleukoplakia (El-Naggar, Chan ym. 2017). Osassa kirjallisuutta erytroplakiaksi luokitellaan vain täysin punainen leesio (Pindborg, Reichart ym. 1997, Scully, Felix 2005) ja osassa hyväksytään, että leesio on pääosin punainen, kuten WHO:n uusimmassa erytroplakian määritelmässä (Shear 1972, El-Naggar, Chan ym. 2017).

Erytroplakia on usein kooltaan pieni. Tyypillinen leesio halkaisija on alle 1,5 senttimetriä tai pienempi (Bouquot, Ephros 1995). Muutos voi olla täysin oireeton tai aiheuttaa limakalvon kirvelyä tai kipua (Waldron 1978).

Palpoitaessa erytroplakialeesio voi olla pehmeä ja induroituu tai kovettuu vasta kun invasiivinen karsinoma on kehittynyt (Bouquot, Ephros 1995). Erytroplakian voimakkaan punainen väri johtuu epiteelin atrofiasta, jolloin alla oleva lisääntynyt hiussuonisto kuultaa läpi (Dean Ferrer, Alamillos Granados ym. 2000). Puolestaan leesioissa, joissa epiteeli on paksu, arvellaan leesio punaisen värin johtuvan heikosti erikoistuneen epiteelin läpikuultavammasta rakenteesta (Shear 1972).

Erytroplakiaa voi esiintyä missä tahansa kohdassa suuonteloa tai suunielua (Shear 1972, van der Waal 2009). Tyypillisiä erytroplakian sijaintipaikkoja ovat suun pohja, retromolaarialue, mandibulaarinen alveoliharjanne, ien, sulkus ja suulaki (Shafer, Waldron 1975).

## 2.5 Histopatologiset piirteet

Erythroplakiassa esiintyy yleensä epiteelin eriasteista dysplasiaa, karsinooma in situ -muutoksia tai invasiivista karsinoomaa (Yang, Shih-Wei, Lee ym. 2015).

Dysplasialla tarkoitetaan geneettisten muutosten aiheuttamia epiteelin arkkitehtuurin ja solukuvan muutoksia, johon liittyy lisääntynyt levyepiteelisyövän kehittymisen riski. Dysplasialle diagnostisia histopatologisia muutoksia ovat mm. muutos solujen tai tumien koossa, muodossa tai järjestyksessä, tumien hyperkromasia, epiteelisolujen polariteetin häiriö sekä lisääntynyt mitoosien määrä tai niiden poikkeava ulkonäkö. Dysplasia voidaan jakaa kolmeen vaikeusasteeseen: lievä, kohtalainen ja vaikea dysplasia. Ryhmittely perustuu tuma- ja soluatypiaan ja solujen ryhmityksessä nähtävään häiriöön epiteelin eri kerroksissa. Lievässä dysplasiassa häiriö rajoittuu basaali-kerrokseen, kohtalaisessa dysplasiassa epiteelin keskikerrokseen ja vakavassa dysplasiassa häiriö ulottuu jo yläkolmannekseen. In situ -karsinooma voidaan luokitella vaikeaksi dysplasiaksi. Siinä epiteelin pintasolukko ei enää erilaistu ja atyyppista solukkoa nähdään koko epiteelin paksuudelta. (El-Naggar, Chan ym. 2017, Woo 2019)

Epiteelin dysplasian luokitukseen on olemassa myös binaarinen luokitus, jossa epiteelin häiriö jaetaan matala-asteiseksi (low-grade) ja korkea-asteiseksi (high-grade) dysplasiaksi sen mukaan, kuinka paljon arkkitehtuurin ja solukuvan muutoksia nähdään koko epiteelin paksuudessa. Korkea-asteisessa dysplasiassa esiintyy vähintään neljä erilaista muutosta sekä epiteelin arkkitehtuurissa että solukuvassa. (El-Naggar, Chan ym. 2017)

Dysplasia-asteen lisääntyessä mahdollisuus invasiivisen karsinooman kehittymiseen kasvaa. (Amagasa, Yamashiro ym. 2011). Suun levyepiteelikarsinoomassa nähdään histologisesti mitoitettuja soluja, solujen pleomorfiaa ja usein keratinisaatiota sekä tulehdussoluja, ja muuntunut epiteelisolukko invasoi epiteelinalaiseen sidekudokseen (Regezi, Sciubba ym. 2012).

Shaferin ym. (1975) tutkimuksessa homogeenisissa erythroplakioissa (65 näytettä, 58 ihmistä) 51 %:ssa esiintyi invasiivinen karsinooma, 40 %:ssa karsinooma in situ tai vakava dysplasia ja 9 %:ssa lievä tai kohtalaista dysplasia. Mashbergin ym. (1988) tutkimukseen sisältyi 100 erythroplakiaa, joista 76 %:ssa esiintyi invasiivinen karsinooma ja 24 %:ssa in situ karsinooma. Fengin ym. (2012) tutkimuksen 34:ssä erythroplakiassa 41 %:ssa oli vakavaa, 47 %:ssa kohtalaista ja 11 %:ssa lievää dysplasiaa. Yang (2015) tutkimusryhmineen raportoi 84 erythroplakiaa, joista 64:ssä esiintyi

dysplasiaa tai karsinoomaa: näissä vajaassa 5 % esiintyi karsinooma, 31 %:ssa muutoksia vaikeasta dysplasiasta in situ -karsinoomaan ja 64 %:ssa lievistä kohtalaiseen dysplasiaan.

Uusimmassa 2018 (Mello, Miguel ym.) julkaistussa laadukkaassa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä tutkittiin mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävien leesioiden esiintyvyyttä maailmanlaajuisesti. Tässä katsauksessa mukaan hyväksyttiin kuusi erytroplakiaa käsittelevää tutkimusta, joissa kaikki leesiot olivat histopatologisesti varmennettuja. Erytroplakiaksi luettiin myös erytroleukoplakia. Tutkimuksessa todettiin, että yli 60 %:ssa (n = 52) erytroplakioista esiintyi histologisesti joko vakavaa epiteelin dysplasiaa tai in situ -karsinoomaa.

## **2.6 Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka**

Erytroplakia todetaan kliinisen tutkimuksen perusteella ja poissulkemalla erotusdiagnostisesti muut mahdolliset leesiot. Limakalvojen kliinisessä tutkimisessa limakalvon on oltava kuiva, jotta limakalvon värin ja pintarakenteen muutokset erottuisivat paremmin. Erytroplakialeesio harvoin palpoituu, mutta limakalvojen, kielen ja suunpohjan palpaatio kuuluu normaaliin suun tutkimukseen. (Villa, Villa ym. 2011)

Erytroplakian erotusdiagnostiikassa tulee huomioida muut punaiset limakalvomuutokset, kuten erytematoottinen sieninfektio, suun punajakälä ja punahukka, paikallisen ärsytyksen aiheuttama limakalvon punoitus tai lääkeainereaktio, mukosiitti ja mediaaninen romboidi glossiitti. Lopullinen erytroplakiadiagnoosi tehdään kliinisen kuvan lisäksi PAD-vastauksen perusteella. (Villa, Villa ym. 2011)

Limakalvomuutosten havaitsemiseksi on olemassa erilaisia kliinistä tutkimusta täydentäviä menetelmiä, kuten autofluoresenssikuvantaminen, kemiluminesenssivalo ja limakalvon värjäminen toluidiinisinisellä. Tutkimuksessaan Awan ym. (2015) vertasivat näitä menetelmiä mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävien limakalvomuutosten havaitsemisessa ja totesivat, että menetelmät olivat käyttökelpoisia. Tutkimuksessa oli mukana yhdeksän erytroplakiaa. Kaikkien yhdeksän erytroplakian kohdalla todettiin autofluoresenssin häviäminen, viisi leesioista näkyi kemiluminesenssivalolla ja seitsemän leesioista värjäytyi toluidiinisinisellä. Ongelmana edellä mainituissa menetelmissä on kuitenkin se, että ne eivät luotettavasti pysty erottamaan reaktiivisia suun limakalvomuutoksia dysplasiaa sisältävistä muutoksista.

## 2.7 Hoito

Erytroplakioista noin puolet on diagnosointihetkellä maligneja ja hieman alle puolet dysplastisia. Hoitona suositellaan aina leesioita poistoa kokonaan kirurgisesti joko veitsellä tai laserilla. (van der Waal 2009) Leesion poisto on tärkeää erityisesti, jos histopatologisesti todetaan kohtalaista tai vakavaa dysplasiaa tai karsinoma in situ-muutos. Ei-dysplastisia tai lievää dysplasiaa olevia muutoksia tulee vähintäänkin seurata säännöllisesti. (Reichart, Philipsen 2005) Etiologisia tekijöitä, kuten tupakointia ja alkoholia tulee välttää sekä potilasta tulee seurata säännöllisesti uusiutumisen riskin vuoksi (Dean Ferrer, Alamillos Granados ym. 2000).

## 2.8 Ennuste

Erytroplakian uusiutumisesta hoidon jälkeen on vähän tietoa. Yangin ym. (2015) laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessa hoidettiin 84 erytroplakiaa. Leesion poistettiin hiilidioksidilaserilla ja kolme karsinoma hoidettiin lisäksi radikaalipoistolla. Erytroplakioista uusiutui postoperatiivisesti 16,7 % (14/84) keskimäärin 14 kuukauden aikana. Postoperatiivinen malignisoitumisosuus keskimäärin 46 kuukauden seurannan aikana oli 0 % (81/84), kun kolme alun perin karsinomaksi diagnosoitua tapausta poissuljettiin. Tutkimuksessa todettiin, että leesion koko oli ainoa ennakoiva tekijä uusiutumiselle: yli 80 mm<sup>2</sup> kokoisella leesiolla oli 5,1-kertainen uusiutumisen riski.

Kaikista suun mahdollisesti syöpävaaraa lisäävistä limakalvosairauksista erytroplakia on vaarallisin. Vähäisten tapaustutkimusten vuoksi ei ole pystytty laskemaan luotettavaa vuosittaista malignoitumisastetta (van der Waal 2009). Villan ym. (2011) tekemässä katsaustutkimuksessa esitetään erytroplakialle 44,9 % malignisoitumisosuus (n = 138, yhteenlasketuissa leesioissa on mukana osin myös erytroleukoplakiaa). Fengin ym. (2012, 2013) retrospektiivisessä tapaustutkimuksessa puolestaan seurattiin 34:n erytroplakian hoidon tulosta. Näistä 16 hoidettiin kirurgisesti ja loput leesioista olivat pelkässä seurannassa. 50 %:lle kaikista potilaista kehittyi 38 kk:n keskiarvoseuranta-aikana karsinoma, näistä yhdeksän oli hoidettu kirurgisesti.

## 3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

### 3.1 Tutkimuksen odotettu tieteellinen merkitys

Vaikka mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävistä suun limakalvomuutoksista on julkaistu paljon tutkimuksia, niissä ei aina eritellä erytroplakiaa vaan esimerkiksi erytroplakia ja erytroleukoplakia on tuloksissa saatettu yhdistää. Edellä mainitun syyn ja erytroplakian harvinaisuuden vuoksi vain erytroplakiaa käsitteleviä tutkimuksia on verraten vähän. Suun erytroplakiasta on julkaistu vain yksi englanninkielinen *systemaattinen* kirjallisuuskatsaus vuonna 2005 (Reichart, Philipsen 2005), joten on aiheellista päivittää tutkimustieto aiheesta.

### 3.2 Tutkimuksen tavoitteet

Syventävän opinnäytetyön tavoitteena on tehdä systemaattinen kirjallisuuskatsaus suun erytroplakiasta, jossa kootaan tietoa, potilaiden demografisista piirteistä, erytroplakian epidemiologiasta, etiologiasta, etiopatogeneesistä, kliinisistä ja histopatologisista piirteistä, hoidosta, ennusteesta sekä uusiutuvuudesta. Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset ovat yhä tärkeämpiä julkaisuja terveydenhuollossa tuomaan ajan tasaista koottua tutkimustietoa ja ne ovat usein myös lähtökohtana hoitosuosittelujen kehittämiseksi (Moher, Liberati ym. 2009).

## 4. TUTKIMUSMENETELMÄ JA -AINEISTO

### 4.1 Tutkimusmenetelmä

Tutkimusmenetelmänä tässä syventävässä opinnäytetyössä on systemaattinen kirjallisuuskatsaus PRISMA-ohjeistusta mukaillen (Moher, Liberati ym. 2009). ”Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa jokainen vaihe on tarkkaan määritelty virheiden minimoimiseksi. Vaiheita on vähintään kolme: ensimmäinen vaihe sisältää katsauksen suunnittelun, toinen vaihe katsauksen tekemisen hakuineen, analysointeineen ja synteeseineen. Kolmas vaihe käsittää tutkimuksen raportoinnin.” (Eklund 2012, 27) Tämän katsauksen suunnittelu aloitettiin tutkimussuunnitelmalla, jossa määriteltiin aiemmin kuvatut tutkimuksen tavoitteet ja tutkimusmenetelmä sekä kartoitettiin aiemmin julkaistua tietoa suun erytroplakiasta. Seuraavissa kappaleissa kuvataan tarkemmin tämän katsauksen toinen ja kolmas vaihe.

Luotettavassa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tulee olla vähintään kaksi tutkijaa, jotka työskentelevät yhteistyössä, mutta toisistaan riippumatta luotettavuuden lisäämiseksi. (Liberati, Altman ym. 2009, Eklund 2012). Tässä syventävässä opinnäytetyössä ensimmäinen ohjaaja (MS) on toiminut soveltuvien osin toisena tutkijana.

### 4.2 Tutkimusaineiston haku

Tutkimusaineistona käytettiin viidestä eri elektronisesta tietokannasta systemaattisesti haettuja englanninkielisiä julkaisuja. Tietokantoja ovat Cochrane, Dentistry & Oral Sciences Source (Doss), PubMed, Scopus ja Web of Science (Wos). Katsauksessa ei tehty käsihakua. Tutkimusaineisto on kerätty yhdessä tietoasiantuntija Tuulevi Ovaskan kanssa 18.8.2015 ja 20.8.2015. Täydentävä tiedonhaku samoista tietokannoista ja samoilla hakutermeillä tehtiin 27.6.2018 yhdessä tietoasiantuntija Kirsi Salmen kanssa.

Tiedonhaussa käytetyt hakutermit olivat:

*(erythroplakia OR erythroplasia) AND (tongue OR "buccal mucosa" OR lip OR lips OR palate OR "floor of the mouth" OR gingiva OR oral OR mouth) AND (prevalence OR etiology OR pathogenesis OR "clinical features" OR "histopathologic features" OR histopathology OR treatment OR prognosis OR outcome OR diagnosis OR "recurrence rate" OR "malignant transformation") NOT queyrat*

Hauissa artikkeleiden julkaisuaika rajattiin välille ”01.01.1963 - 01.08.2015” ja ”2.8.2015 – 26.6.2018”, sekä käytettiin hakurajauksia ”Humans” ja ”English”, mikäli ne löytyivät kyseisistä tietokannoista.

#### **4.3 Julkaisujen mukaanotto- ja poisjättökriteerit**

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa käytetyt artikkelit valittiin mukaanotto- ja poisjättökriteerien perusteella. Mukaanottokriteereitä olivat alkuperäiset englanninkieliset tapauselostukset tai -sarjat, joissa esitetään homogeenisen erythroplakian kliininen ja histopatologinen kuvaus sekä potilaiden demografisia tietoja. Mukaan otettiin artikkelit, jotka olivat saatavissa kokotekstinä. Poisjättökriteereitä olivat ei-homogeeninen erythroplakia, epäselvä kliininen tai histopatologinen kuvaus tai potilaan aiemmin sairastama suusyöpä.

#### **4.4 Tiedonkeruu**

Hakutulosten päällekkäisyyksien poiston jälkeen ensimmäiseksi poissuljettiin otsikon ja abstraktin perusteella julkaisut, joissa ei esitelty erythroplakiatapauksia. Näitä olivat esimerkiksi katsausartikkelit ja lehtien pääkirjoitukset. Jäljelle jääneistä artikkeleista hankittiin kokotekstit. Kokotekstien hankkimisessa hyödynnettiin elektronisia tietokantoja, Vaari- ja Melinda arkistotietokantoja sekä lähetettiin artikkelipyyntöjä sähköpostitse kirjoittajille. Julkaisut arvioitiin edellä mainittujen mukaanotto- ja poisjättökriteereiden perusteella. Kokotekstien perusteella poisjätetyistä artikkeleista kirjattiin hylkäyksen syy. Poisjätettyjä katsausartikkeleita hyödynnettiin osittain tutkimuksen teoreettisessa osiossa.

Katsaukseen hyväksytyt artikkelit tutkittiin yksityiskohtaisemmin ja niistä kerättiin seuraavat tiedot:

- Artikkelin julkaisutiedot, maa ja tutkimustyyppi
- Potilaiden demografiset tiedot, tupakan ja alkoholin käyttö, suusairaushistoria ja muu lääketieteellinen anamneesi.
- Leesiota kuvailevat tiedot, kuten paikka, koko, rajautuvuus, oireet, kliininen kuvaus ja histopatologinen diagnoosi.
- Hoitoa, seurantaa ja malignoitumista kuvailevat tiedot.

Tiedot kirjattiin useaan Excel- ja Word- taulukkoon, joista osa on tämän opinnäytetyön liitteenä (liitteet 1-3). Kaikki kerätty tieto on tarkastettu kahden tutkijan (IV ja MS) toimesta.

#### **4.5 Tiedon analyysi ja synteesi**

Kerättyä tietoa analysoitiin kuvailevan tilastotieteen menetelmin. Tässä katsauksessa ei tehty meta-analyysiä.



## 5. TULOKSET

### 5.1 Hakutulokset

Hakutulokset tietokannoittain esitetään kuvassa 1. Hakutuloksia oli yhteensä 959 kappaletta, joista hakutulosten päällekkäisyyksien poiston jälkeen arvioitavaksi jäi 452 kappaletta. Otsikon ja abstraktin perusteella jätettiin pois 267 artikkelia, jolloin kokotekstin arviointiin jäi 185 artikkelia. Näistä edelleen perustellusti jätettiin pois 137 artikkelia. Kvalitatiiviseen synteesiin hyväksytyjä artikkeleita jäi siten 48 kappaletta.

Yleisimpiä syitä artikkeleiden poisjättämiseen olivat erythroplakian puutteellinen tai epäselvä kliininen tai histopatologinen diagnoosi. Tähän katsaukseen valittiin artikkelit, joissa kliininen diagnoosi oli erythroplakia tai tutkimuksessa kuvailtiin erythroplakiaa sanoilla ”red only” tai ”homogeneous erythroplakia”. Vanhemmissa tutkimuksissa käytetään termiä erythroplasia. Tapaukset, joissa muutos oli kuvattu termeillä ”mostly red” tai ”speckled erythroplakia”, jätettiin pois.

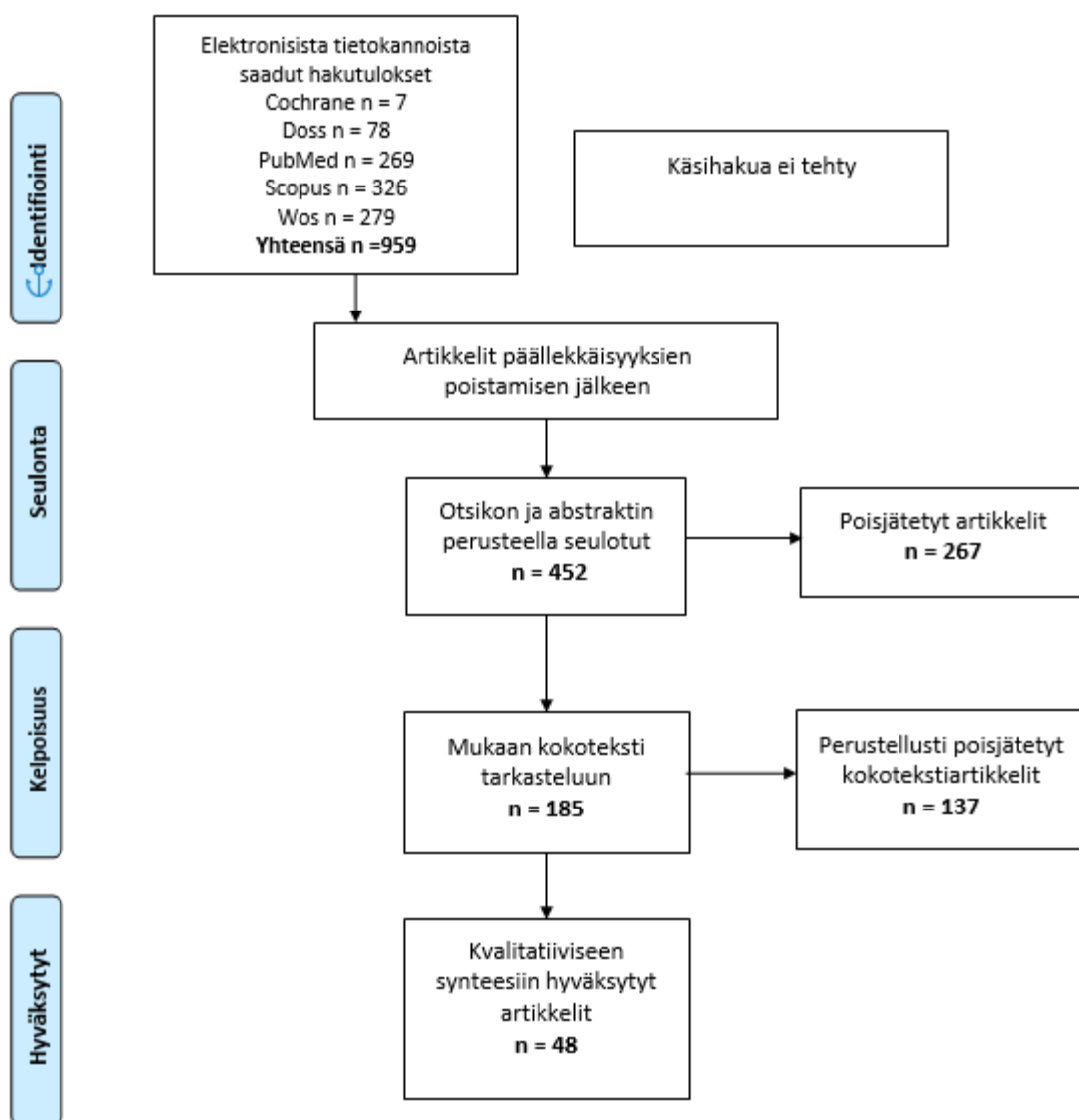
Poisjätön syynä neljässä tutkimuksessa oli kuva leesiosta, jossa kliininen diagnoosi ei vastaa erythroplakiaa. Näissä valokuvan perusteella kyseessä oli erytroleukoplakia (Lin, Wu ym. 2016, Hazzah, Farid ym. 2016, Capocasale, Panzarella ym. 2017, Bai, Sankarapandian ym. 2017). Pois jätettiin myös artikkelit, joista ei löytynyt abstraktia tai kokotekstiä. Kaksi kokotekstiä, jotka abstraktin perusteella olisivat mahdollisesti sisältäneet yhteensä yhdeksän erythroplakiaa, jäi löytämättä (Eliezri, Israel ym.1989, Feller, Altini ym. 1991).

Mikäli artikkelissa oli useampi erythroplakiatapaus ja vain osasta oli histopatologinen diagnoosi, otettiin mukaan vain nämä histopatologisesti varmennetut tapaukset. Muutamissa tämän katsauksen tutkimuksissa on samat tutkimuspotilaat, mutta artikkeleissa olevat tiedot ovat täydentäneet toisiaan ja siksi nämä molemmat artikkelit ovat mukaanotettujen joukossa (Maraki, Becker ym. 2004, Maraki, Hengge ym. 2006, Holmstrup, Vedtofte ym. 2006, Holmstrup, Vedtofte ym. 2007, Feng, Mi ym. 2012, Feng, Xu ym. 2013). Näissä olevat leesiot on huomioitu laskelmissa vain kerran.

Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen artikkelien julkaisuvuodet olivat 1963 - 2018. Alkuperältään eurooppalaisia julkaisuja oli 21 kpl, aasialaisia 13 kpl, pohjoisamerikkalaisia 10 kpl, eteläamerikkalaisia 3 kpl ja afrikkalaisia 1 kpl. Kaikki kirjallisuuskatsaukseen valitut artikkelit on koottu liitteeseen 1.



**PRISMA 2009: Vuokaavio tietokantahausta.  
Tutkimukset 1/1963 – 6/2018**



Mukailltu: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

**Kuva 1.** Vuokaavio tietokantahausta ja hakutulosten käsittelystä

## 5.2 Potilaiden demografisiin tietoihin perustuvat tulokset

Taulukossa 2 esitetään kooste potilaiden demografisista tiedoista ja yksityiskohtaisemmat tiedot esitetään liitteessä 1.

Valituissa artikkeleissa on yhteensä 430 potilasta ja 582 histologisesti varmistettua erytroplakiaa. Erytroplakialeesioiden ja potilaiden määrä eroaa sen takia, että kahdessa artikkelissa raportoitiin tiedot pelkästään yhteensä 144:stä leesioista, eikä niissä raportoida potilaiden määrää (Shafer, Waldron 1975, Mashberg 1978, Mashberg, Feldman 1988, Mello, Melo ym. 2018). Kahdessa artikkelissa erytroplakioita oli yhteensä kahdeksan enemmän kuin potilaita, koska useammalla potilaalla oli enemmän kuin yksi leesio (Liite 1) (Shafer, Waldron 1975, Thomson, Goodson ym. 2017).

Sukupuoli ilmoitettiin 24 tutkimuksessa 259 potilaan osalta, jolloin sukupuolijakauma oli 161 miestä (62 %) ja 98 naista (38 %).

Potilaiden ikä ilmoitettiin 24 tutkimuksessa: näistä neljässä tutkimuksessa ikä raportoitiin potilaiden ikien keskiarvona tai ikäryhmittäin, ja lopuissa jokaisen potilaan ikä raportoitiin erikseen. Näissä tutkimuksissa, joissa ikä ilmoitettiin erikseen, potilaita oli yhteensä 98, joista puolet oli miehiä. Naisten keski-ikä oli 64 vuotta (jakauma 27–93 vuotta) ja miesten 58 vuotta (jakauma 23–84), yhteisen keski-ikä ollessa 61 vuotta. Qinin ym. (1999) tutkimuksessa oli yhteensä 24 potilasta, joista miehiä oli 13. Tutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta. Dean Ferrer ym. (2000) raportoi kuudesta naisesta, joiden keski-ikä oli 66 vuotta. Yangin ym. (2015) tutkimuksessa oli 74 miestä ja 10 naista, joiden keski-ikä oli 54,2 vuotta (jakauma 29–83 vuotta) ja 81 % potilaista oli 65-vuotiaita tai nuorempia. Laphanasupkulin, ym. (2007) tutkimuksessa puolestaan oli 6 miestä ja 3 naista ja 67 % potilaista oli 51-vuotiaita tai vanhempia.

## 5.3 Potilaiden anamnestisiin tietoihin perustuvat tulokset

Yleisterveystietoja ei raportoitu suurimmassa osassa tutkimuksista. Tapausselostuksissa esiin tulleita yleissairauksia olivat hypertrofinen punajäkälä iholla (n= 1) (Trott, Reddy 1972), astma (n = 1) (Craig, Vickers ym. 1989), hoidettu akuutti lymfaattinen leukemia (n = 1) (Abdelsayed, Sumner ym. 2002) ja maksakirroosi (n = 1) (Maraki, Hengge ym. 2006).

17 artikkelia raportoi tupakoinnista 185 potilaan kohdalta, joista 64,9 % (n = 120) tupakoi. Näiden lisäksi yhdessä artikkelissa (Mashberg, Feldman 1988) raportoitii 100 erythroplakialeesiota, mutta ei potilaiden määrää. Tässä tutkimuksessa kuitenkin kaikki leesiot olivat potilailla, jotka polttivat tupakkaa ja käyttivät alkoholia. Purutupakan käytöstä raportoi seitsemän tutkimusta (n = 97), joissa jonkinlaista purutupakkatuotetta käytti 62,9 % (n = 61) potilaista. Purutupakan seassa käytettiin arecapähkinää 93 %:ssa tapauksista. Potilaiden alkoholin käytöstä raportoi 10 tutkimusta, joissa alkoholia käytti 48,4 % potilaista (62/128).

**Taulukko 2.** Kooste potilaiden demografisista ja anamnestisista tiedoista.

	Arvo
<b>Keski-ikä / ikäjakauma (n = 98) <sup>a</sup></b>	
Naiset	64 / 27–93
Miehet	58 / 23–84
Kaikki	61 / 23–93
<b>Sukupuoli (n = 259)</b>	
Nainen % (n)	38 (98)
Mies % (n)	62 (161)
<b>Tupakointi (n = 185)</b>	
Kyllä % (n)	64,9 (120)
Ei % (n)	35,1 (65)
<b>Purutupakan käyttö (n = 97)</b>	
Kyllä % (n)	62,8 (61)
Ei % (n)	37,1 (36)
<b>Alkoholin käyttö (n = 128)</b>	
Kyllä % (n)	48,4 (62)
Ei % (n)	51,6 (66)

<sup>a</sup> Potilaiden kokonaismäärä, joista tieto raportoitu

#### 5.4 Erytroplakoiden kliinisiä ja histopatologisia piirteitä kuvailevat tulokset

Taulukossa 3 esitetään kooste erytroplakoiden kliinisistä piirteistä. Yksityiskohtaisemmat tiedot esitetään liitteessä 2.

Kolmestakymmenestä tutkimuksesta (n = 301) voitiin määrittää erytroplakian sijainti suuontelossa. Yleisin esiintymispaikka oli poski (40 %), seuraavaksi yleisin oli kieli (15 %). Suun pohjassa sekä kovassa ja pehmeässä suulaessa esiintyviä leesioita oli saman verran (11 %). Muita alueita olivat retromolaarialue sekä ylä- ja alaleuan sulkus, joissa molemmissa esiintyi erytroplakiaa lähes yhtä paljon (6 %), ien (4 %), huuli (2 %), alveoliharjanne, nielu / suunielu ja tonsilla (yhteensä 3 %). Leesiöt esiintyivät yksittäisinä, mutta kolme leesioista kattoi kaksi tai useamman lokalisaation.

Erytroplakoiden koko raportoitiin yhdeksässä artikkelissa (n = 131). Kahdeksasta artikkelista voitiin yhdistää koot 47 leesion osalta seuraavasti: 30 % (n = 14) leesioista oli 1-20 mm, 45 % (n = 21) 21-40 mm ja 26 % (n = 12)  $\geq$  41 mm. Näistä kahdessa tapaustutkimuksessa esiteltiin erittäin laajat ( $\geq$  41 mm) erytroplakiat, jotka kattoivat lähes koko posken (Abdelsayed, Sumner ym. 2002) ja toisessa leesio ylettyi lisäksi kieleen, suulakeen ja nieluun (Theaker 1988). Lisäksi laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessa (n = 84), erytroplakoiden pinta-alan keskiarvoksi saatiin 81 mm<sup>2</sup> (Yang, S. -W, Lee ym. 2015).

Oireista raportoi 11 tutkimusta, joissa oli yhteensä 129 erytroplakiaa. Oireettomia erytroplakioita oli 83 % (n = 107) ja oireilevia 17 % (n = 22). Kuvailtuja oireita oli herkkyys tietyille ruoka-aineille ja lämpötilan vaihteluille, kipu suuta avatessa, nielemisvaikeus sekä paikallinen kutina, ärsytys ja polttava tunne.

Kahdeksan tutkimusta kuvaili leesioiden (n = 112) rajautuvuutta: lähes 96 % oli tarkkarajaisia ja loput olivat diffuusireunaisia. Näistä kahdessa tutkimuksessa (Neville, Chi ym. 2006, Liese, Winter ym. 2017) kuvan perusteella leesioissa oli sekä tarkkarajaista että diffuusireunaa. Leesioista (n = 94) 90 % kuvattiin suhteessa ympäröivän limakalvon tasoon nähden tasaiseksi, 9 % alapuolella olevaksi ja vain 1 % kohonneeksi.

Seitsemässä tutkimuksessa (n = 89) kuvailtiin leesioiden pintaa. Suurin osa, 96 % (n = 85) oli kirkkaita, kiiltäviä ja sileitä pinnaltaan. Leesion pintaa kuvailtiin myös osin granulaariseksi (n = 1), nodulaariseksi (n = 1), papillaariseksi (n = 1) ja haavautuneeksi (n = 1).

**Taulukko 3.** Kooste erytroplakoiden kliinisistä piirteistä.

	Osuus % (n)
<b>Lokalisaatio (n = 306)<sup>a</sup></b>	
Poski	39,5 (121)
Kieli	14,7 (48)
Kova- ja pehmeä suulaki	11,1 (34)
Suun pohja	11,1 (34)
Retromolaarialue	6,5 (20)
Sulkus:	6,5 (20)
yläleuka	2,0 (6)
alaleuka	4,6 (14)
Ien	4,2 (13)
Huuli	2,3 (7)
Muut <sup>b</sup>	2,9 (9)
<b>Koko (n = 47)</b>	
1 - 20 mm	30 (14)
21 - 40 mm	45 (21)
≥ 41 mm	26 (12)
<b>Oireet (n = 129)</b>	
Kyllä	17 (22)
Ei	83 (107)
<b>Ulkonäkö</b>	
Rajautuvuus (n = 112)	
tarkkarajainen	95,6 (108)
diffuusi	3,4 (4)
Suhde ympäröivään limakalvoon (n= 94)	
samassa tasossa	90,4 (85)
alapuolella	8,5 (8)
kohonnut	1,1 (1)
Pinta (n = 89)	
kirkas, kiiltävä, sileä	96 (85)
granulaarinen	1,1 (1)
nodulaarinen	1,1 (1)
papillaarinen	1,1 (1)
ulseratiivinen	1,1 (1)

<sup>a</sup>Leesioiden kokonaismäärä, joista tieto raportoitu (301 leesiota, joista 3 kattaa enemmän kuin yhden lokalisatian. Lokalisaatioita yhteensä 306).

<sup>b</sup> Nielu/suunielu n = 4, tonsilla n = 3, alveoliharjanne n = 2.

Taulukossa 4 esitetään kooste erytroplakoiden histopatologista piirteistä. Yksityiskohtaisemmat tiedot esitetään liitteessä 2.

Suurimmassa osassa tutkimuksia erytroplakian histopatologinen diagnoosi ilmoitettiin eriasteisena dysplasiana tai eriasteisia dysplasioita oli yhdistetty eri tavoin, esimerkiksi ryhmittelyin lievä/kohtalainen dysplasia, vakava dysplasia/in situ –karsinooma. Osa histopatologisista diagnooseista ilmoitettiin vain dysplasiana ilman vaikeusastetta. Pienessä osassa erytroplakioista histopatologinen diagnoosi oli atypia tai benigni muutos. Dysplasia-asteen mukaan raportoituja leesioita oli 396, joista noin 1 %:ssa ei ollut dysplasiaa, noin 12 %:ssa esiintyi lievää dysplasiaa, noin 12 %:ssa kohtalaista dysplasiaa, 10 %:ssa vakavaa dysplasiaa, 15 %:ssa in situ karsinooma ja noin 50 %:ssa karsinooma.

**Taulukko 4.** Kooste erytroplakoiden histopatologisista piirteistä.

Initiaalileesion PAD	Osuus % (n)
<i>Kolmiportaisen dysplasia-asteen<sup>a</sup> mukaan (n = 396)<sup>b</sup></i>	
Ei epiteelin dysplasiaa	1,3 (5)
Lievä dysplasia	11,9 (47)
Kohtalainen dysplasia	12,4 (49)
Vaikea dysplasia	10,1 (40)
In situ -karsinooma	14,9 (59)
Karsinooma	49,5 (196)
<i>Muu ryhmittely (n = 73):</i>	
Lievä - kohtalainen dysplasia	9,6 (7)
Kohtalainen - vaikea dysplasia	16,4 (12)
Vaikea dysplasia - in situ karsinooma	67,1 (49)
Atypia / vaikea dysplasia	6,8 (5)
<i>Muut (n = 113)</i>	
Benigni muutos	56,6 (64)
Epiteelin dysplasiaa	38,9 (44)
Atypia	4,4 (5)

<sup>a</sup>Sisältää myös diagnoosin invasiivinen karsinooma

<sup>b</sup>Leesioiden kokonaismäärä, joista tieto raportoitu

## 5.5 Erytroplakian hoitoa, seurantaa, uusiutumista ja pahanlaatuistumista kuvailevat tulokset

Erytroplakian hoitoa, seurantaa, uusiutumista ja pahanlaatuistumista kuvailevat tulokset on esitetty koosteena taulukossa 5 ja yksityiskohtaisemmin liitteessä 3.

Erytroplakian hoitoa, seurantaa tai pahanlaatuistumista raportoitiin 19 tutkimuksessa (n = 179). Näistä kolme oli toisiaan täydentäviä jatkotutkimuksia, ja leesioiden määrät on laskettu vain ensimmäisestä (Maraki, Becker ym. 2004, Maraki, Hengge ym. 2006, Holmstrup, Vedtofte ym. 2006, Holmstrup, Vedtofte ym. 2007, Mi ym. 2012, Feng, Xu ym. 2013, Feng).

Hoitomuotoina olivat poisto kirurgisesti veitsellä neljässä tutkimuksessa (leesioiden n = 35) (Amagasa, Yokoo ym. 1985, Maraki, Becker ym. 2004, Holmstrup, Vedtofte ym. 2006, Feng, Mi ym. 2012) ja laserilla seitsemässä tutkimuksessa (n = 103) (Abdelsayed, Sumner ym. 2002, Thomson, Wylie 2002, Tewari, Rai ym. 2007, Tan, Mellor ym. 2011, Yang, Lee ym. 2015, Thomson, Goodson ym. 2017a, Thomson, Goodson ym. 2017b). Kahdessa tutkimuksessa potilaita oli hoidettu leesion poiston lisäksi sädehoidolla (Amagasa, Yokoo ym. 1985, Theaker 1988) ja yhdessä oli tehty kolmelle invasiiviselle karsinoomalle radikaali poisto laserkäsittelyn lisäksi (Yang, Lee ym. 2015). Leesion poistoon käytettyä hoitomuotoa ei raportoitu viidessä tutkimuksessa (n = 10) (Holmstrup, Pindborg 1979, Frederick, George 1981, Theaker 1988, Tanimoto, Hayashi ym. 2000, Dean Ferrer, Alamillos Granados ym. 2000). Pelkästään seurannassa olleita leesioita sisältyi neljään tutkimukseen (n = 31) (Holmstrup, Pindborg 1979, Dean Ferrer, Alamillos Granados ym. 2000, Holmstrup, Vedtofte ym. 2006, Feng, Mi ym. 2012).

Keskiarvo erytroplakian seuranta-ajalle oli 3,9 vuotta (vaihteluväli 4 kuukautta – 7,3 vuotta, 16 tutkimusta, 172 leesiota). 69 % tutkimuksista ja 81 % leesioista kuului alle neljän vuoden seurantaryhmään. Tässä joukossa ei ole tutkimusta, jossa seitsemän leesion seuranta-ajat vaihtelivat yhdestä vuodesta 12,7 vuoteen (Amagasa, Yokoo ym. 1985), mutta seuranta-ajan keskiarvoa ei voinut laskea.

145:sta hoidetusta erytroplakiasta 11,7 % (n = 17) malignisoitui postoperatiivisesti seuranta-aikana ja 31:stä hoitamattomasta, vain seurannassa olleista leesioista malignisoitui 29 % (n = 9). Seurannassa malignisoituneista, hoidetuista initiaalileesioista 53 %:ssa (9/17) esiintyi vaikeaa dysplasiaa



ja 35 %:ssa (6/17) in situ- karsinoomaa ennen niiden postoperatiivista malignisoitumista. Vain seurannassa olleissa malignisoituneissa leesioissa lähes 78 %:ssa (7/9) esiintyi kohtalaista dysplasiaa ja 22 %:ssa (2/9) lievää dysplasiaa ennen niiden seurannan aikaista malignisoitumista.

Hoidetuissa erytroplakioissa, jotka eivät malignisoituneet postoperatiivisesti (n = 128), 16 %:ssa esiintyi diagnosointihetkellä epiteelin hyperplasiaa, 21 %:ssa lievää dysplasiaa, 16 %:ssa kohtalaista dysplasiaa, 32 %:ssa vaikeaa dysplasiaa/in situ -karsinoomaa ja 6 %:ssa karsinooma. 13 leesion osalta histopatologista diagnoosia ei eritelty. Hoitamattomista, vain seurannassa olleissa leesioissa, jotka eivät malignisoituneet seurannan aikana (n = 22), 41 %:ssa esiintyi lievää dysplasiaa, 50 %:ssa kohtalaista dysplasiaa ja 5 %:ssa epiteelin atrofiaa. Yhden leesion osalta histopatologista diagnoosia ei eritelty.

72 % (n = 105) hoidetuista erytroplakioista (n = 145) ei uusiutunut postoperatiivisesti seuranta-aikana. Postoperatiivisesti uusiutuneista erytroplakioista (n = 40) viisi leesiota uusiutui kliinisesti toisena kliinisenä premalignina leesionä: leukoplakiana (n = 4) ja erytroleukoplakiana (n = 1). Seurannan aikana neljälle potilaalle kehittyi karsinooma muualle suuonteloon, ja näistä yksi oli kliinisesti leukoplakia ja yksi erytroleukoplakia. Seuranta-aikana neljä potilasta kuoli karsinoomaan.

Hoidettujen ja hoitamattomien erytroplakioiden (n = 176) postoperatiivinen / seurannanaikainen pahanlaatuistumisosuus oli noin 15 %. Keskiarvoaika pahanlaatuistumiseen oli 2,9 vuotta, ajan vaihdella seitsemästä kuukaudesta seitsemään ja puoleen vuoteen.

**Taulukko 5.** Kooste erytroplakian hoitoa, seurantaa, uusiutumista ja pahanlaatuistumista kuvaavista tuloksista.

	Osuus % (n)
<b>Hoito (n = 179) <sup>a</sup></b>	
poisto kirurgisesti veitsellä	19,6 (35)
poisto laserilla	57,5 (103)
poisto, ei eritelty	5,6 (10)
pelkkä seuranta	17,3 (31)
<b>Seuranta-aika (n = 172) <sup>b</sup></b>	
0 - 1 v	7,0 (12)
1 v 1 kk -2 v	0,6 (1)
2 v 1 kk -3 v	2,3 (4)
3 v 1 kk -4 v	71,5 (123)
4 v 1 kk -5 v	2,3 (4)
> 5 v	16,3 (28)
<b>Postoperatiivinen uusiutuminen (n = 145)</b>	
ei	72,4 (105)
kyllä	27,6 (40)
ilmenee LK:na/ELK:na	- (5)
<b>Malignisoituminen seuranta-aikana (n = 176)</b>	
poistettu leesio (n = 145) <sup>c</sup>	11,7 (17)
pelkkä seuranta (n = 31)	29,0 (9)
<b>Malignisoitumisosuus <sup>d</sup> (n = 176)<sup>c</sup></b>	
14,8 (26)	
<b>Initiaalileesion PAD ennen postoperatiivista malignisoitumista (n = 17)</b>	
kohtalainen dysplasia	5,9 (1)
vakava dysplasia	52,9 (9)
in situ -karsinooma	35,3 (6)
ei raportoitu	5,9 (1)
<b>Initiaalileesion PAD ennen seurannanaikaista malignisoitumista (n = 9)</b>	
lievä dysplasia	22,2 (2)
kohtalainen dysplasia	77,8 (7)
<b>Karsinooma muualle suuonteloon seuranta-aikana (n = 179)</b>	
2,8 (5)	

<sup>a</sup>Leesioiden kokonaismäärä, joista tieto raportoitu

<sup>b</sup>Seuranta-ajasta poissuljettu tutkimus, jossa seitsemän erytroplakian seuranta-ajan keskiarvoa ei raportoitu (seuranta vaihteli 1-12,7 vuoden välillä). (Amagasa, Yokoo ym. 1985)

<sup>c</sup>Kolme hoidettua initiaalikarsinoomaa poissuljettu seurannasta (Yang, Lee ym. 2015)

<sup>d</sup>Postoperatiivisesti / seurannan aikana malignisoituneet leesiot.

LK = leukoplakia, ELK = erytroleukoplakia

## 6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämä opinnäytetyönä tehty suun erytroplakiaa käsittelevä systemaattinen kirjallisuuskatsaus on toistaiseksi laajin aiheesta julkaistu raportti. Katsauksen tulokset vahvistavat pääosin aiempaa tutkimustietoa erytroplakiapotilaiden demografisista piirteistä kuten sukupuoli ja ikä, erytroplakian yhteydestä tupakkatuotteiden ja alkoholin käyttöön sekä erytroplakian kliinisistä ja histopatologisista piirteistä, hoidosta ja ennusteesta.

Yhtenä tavoitteena tässä katsauksessa oli tutkia erytroplakian esiintyvyyttä. Luotettavimmat tulokset sairauden esiintyvyydestä saadaan laajoista väestöpohjaisista tutkimuksista. Tällaisia julkaistuja artikkeleita erytroplakiasta on kuitenkin vähän, erityisesti sellaisia, joissa erytroplakia olisi varmistettu histopatologisesti. Kirjallisuushaun tuloksissa oli joitakin laajoja väestöpohjaisia epidemiologisia tutkimuksia esimerkiksi Malesiasta (Zain, Ikeda ym. 1997), Burmasta (Lay, Sein ym. 1982), Intian Keralasta (Hashibe, Mathew ym. 2000) ja Brasiliasta (Ferreira, de Souza Lucena ym. 2016). Näissä tutkittiin mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävien muutosten etiologiaa ja esiintyvyyttä alueella. Tutkimusmateriaali kerättiin kylissä esimerkiksi ovelta-ovelle -tyyppisesti, ja diagnoosi perustui siten pelkästään kliiniseen näkymään tai histopatologinen varmennus tehtiin vain osasta leesioista. Näin ollen tämän työn perusteella ei voida tehdä yleistävää johtopäätöstä erytroplakian esiintyvyydestä.

Tämän katsauksen yhtenä päätuloksena oli erytroplakiapotilaiden demografiset tiedot. Miesten osuus erytroplakiapotilaista oli 62 %. Aiemmassa kirjallisuudessa on esitetty, että erytroplakiaa esiintyy enemmän miehillä (Reichart, Philipsen 2005), mutta myös, ettei esiintyvyydellä sukupuolen suhteen olisi eroa (van der Waal 2009). Naisten keski-ikä oli 64 vuotta ja miesten 58 vuotta, yhteisen keski-ikä ollessa 61 vuotta. Kirjallisuushaussa ei esiintynyt tapauksia, joissa erytroplakiaa olisi raportoitu lapsilla. Aiemmissa tutkimuksissa on myös todettu, että erytroplakiaa esiintyy lähinnä keski-ikäisillä ja vanhemmilla. Reichartin ja Philipsenin (2005) katsauksessa nostetaan esille huomio, että Intiassa esiintyy erytroplakiaa nuoremmilla potilailla kuin eurooppalaisissa tutkimuksissa. Tähän osasyynä saattaa olla purutupakan yleinen käyttö jo hyvin nuorena.

Tupakan ja alkoholin on arvioitu olevan merkittävä erytroplakian etiologinen tekijä. Vähemmistö katsaukseen sisällytetyistä artikkeleista raportoi erytroplakiapotilaiden tupakkatuotteiden ja alkoholin käytöstä. Tupakointi sekä purutupakan ja alkoholin käyttö oli potilasjoukossa runsasta: potilaista yli 60 % tupakoi ja 63 % käytti purutupakkaa sekä lähes puolet käytti alkoholia. Näin ollen tämän katsauksen perusteella voidaan todeta, että tupakan, purutupakan ja alkoholin käytöllä on yhteys erytroplakian ilmenemiseen. On kuitenkin huomattava, että laajoja erytroplakian ja tupakkatuotteiden sekä alkoholin käytön yhteyttä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty maissa, joissa purutupakan käyttö ei ole yleistä.

Toisena keskeisenä tutkimuksen kohteena tässä katsauksessa oli erytroplakioiden kliinisten ja histopatologisten piirteiden kuvailu julkaistujen potilastapausten pohjalta. Erytroplakian yleisin sijaintipaikka suuontelossa oli posken limakalvo (40 %) ja seuraavaksi yleisin oli kieli (15 %). Suun pohjassa sekä kovassa ja pehmeässä suulaessa esiintyviä leesioita oli saman verran (11 %). Reichartin ja Philipsenin katsauksessa erytroplakia kuvataan sijaitsevan yleisimmin pehmeässä suulaessa, suun pohjassa ja posken limakalvolla, kielen ollessa vain harvoin affisioitunut. Erytroplakian sijainnissa suuontelossa on todettu olevan maantieteellisiä eroja johtuen luultavasti tupakkatuotteiden käyttötavasta: esimerkiksi Intiassa chutta -tupakointi lisää suulaessa esiintyvien limakalvomutosten määrää (Reichart, Philipsen 2005).

Vain yhdeksässä artikkelissa raportoitii yhteensä 47:n erytroplakialeesion koko: noin 75 % leesioista oli  $\leq 4$  cm halkaisijaltaan, joista 60 % oli 2,1 – 4 cm. Aiemmassa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa viitataan Bouquotin ja Ephrosin (1995) katsaukseen, jossa erytroplakia kuvataan usein pieneksi, alle 1,5 cm halkaisijaltaan olevaksi.

Suurin osa, yli 80 % erytroplakioista oli oireettomia, 96 % tarkkarajaisia ja 90 % samassa tasossa suhteessa ympäröivään limakalvoon. 96 % leesioista oli pinnaltaan sileitä, kiiltäviä ja kirkkaan punaisia. Nämä piirteet vastaavat kirjallisuudessa kuvattuja tyypillisen erytroplakian kliinisiä piirteitä (van der Waal 2009, Villa, Villa ym. 2011).

Erytroplakian histopatologisen diagnoosin raportointikäytännöt vaihtelivat eri julkaisuissa. Yleisin tapa oli ilmoittaa WHO-luokituksen mukainen dysplasian vaikeusaste, mutta myös erilaisia luokitteluja ja kuvailuja käytettiin. Dysplasian kolmiportaisen vaikeusasteen mukaan ilmoitettuja leesioita oli 396. Diagnosointivaiheessa vakavaa dysplasiaa oli 10 %:ssa, in situ -karsinoomaa 15 %:ssa ja invasiivista karsinoomaa noin 50 %:ssa erytroplakioista.

Mikäli tulokset ilmoitetaan siten, että mukaan luetaan myös ryhmät, joissa histopatologinen diagnoosi oli ilmoitettu ryhmittelyin *lievä/kohtalainen dysplasia, vakava dysplasia/in situ –karsinooma ja karsinooma*, erytroplakioita oli yhteensä 459. Näissä lievää/kohtalaista dysplasiaa oli 22 %:ssa, vakavaa dysplasiaa/in situ –karsinoomaa 32 %:ssa ja karsinoomaa 43 %:ssa erytroplakioista. Näin ollen erytroplakioissa on ilmennyt useimmiten joko vakavaa dysplasiaa/in situ –karsinooma muutoksia tai karsinoomaa kuin lievempiä dysplastisia muutoksia. Tulokset ovat yhteneväisiä aiemmin julkaistujen raporttien kanssa. Näissä lievää/kohtalaista dysplasiaa on ollut 9 - 64 %:ssa, vakavaa dysplasiaa/in situ –karsinoomaa 24 – 60 %:ssa ja karsinoomaa 5 -76 %:ssa erytroplakioista.

Tämän katsauksen kolmantena keskeisenä tavoitteena oli selvittää erytroplakian hoitoa, seuranta, uusiutumista ja pahanlaatuistumista. Valituista artikkeleista 19 raportoi näistä tiedoista 179 erytroplakian osalta. Selvästi yleisin erytroplakian hoitomuoto oli leesion poisto (83 %). Erytroplakiaa seurattiin ilman aktiivista hoitoa 17 %:ssa tapauksista. Erytroplakioiden seuranta-ajan keskiarvo tutkimuksissa oli noin neljä vuotta, mutta vaihteluväli oli yksittäisissä potilastapauksissa alle puolesta vuodesta yli 12 vuoteen. Erytroplakian suositeltava hoitomuoto yleisesti on leesion poisto kirurgisesti joko veitsellä tai laserilla (van der Waal 2010). Dysplastisen leesion kirurgisen poiston on todettu pienentävän malignisoitumisriskiä yli puolella, mutta ei kokonaan poista sen mahdollisuutta (Mehanna, Rattay ym. 2009).

Hoidettujen ja hoitamattomien erytroplakioiden (n = 176) postoperatiivinen/seurannanaikainen pahanlaatuistumisosuus oli noin 15 %. Kaiken kaikkiaan erytroplakioiden pahanlaatuistumisosuus oli 56 %, kun mukaan laskettiin ne tapaukset, joissa karsinooma todettiin jo diagnosointivaiheessa. Keskiarvoaika pahanlaatuistumiseen oli noin kolme vuotta, ajan vaihdelleessa seitsemästä kuukaudesta seitsemään ja puoleen vuoteen.

Kirurgisesti hoidetuissa erytroplakioissa esiintyi diagnosointihetkellä vaikea-asteisempia histopatologisia muutoksia kuin hoitamattomissa, vain seuratuissa leesioissa. Suurin osa, noin 72 % kirurgisesti poistetuista erytroplakioista ei uusiutunut seuranta-aikana. 11,7 % hoidetuista ja 29 % hoitamattomista, vain seurannassa olleista leesioista malignisoitui seuranta-aikana. Erytroplakioissa, jotka malignisoituivat seuranta-aikana, esiintyi vakava-asteisempaa dysplasiaa initiaalibiopsiassa kuin leesioissa, jotka eivät malignisoituneet. Tämän katsauksen tulokset viittaavat siihen,

että dysplasia-aste voi ennustaa erytroplakian malignisoitumista ja että erytroplakian kirurginen hoito pienentää malignisoitumisriskiä.

Erytroplakian hoidon seurantatutkimuksia on julkaistu vähän ja selvää yhteneväistä tietoa erytroplakian ennusteesta ei kirjallisuushaussa tullut esiin. Malignisoitumisosuuden määritelmä ei ollut yhteneväinen eri artikkeleissa. Osassa malignisoitumisosuudella tarkoitetaan hoidetun leesioin malignisoitumista seurannan aikana ja osassa malignisoitumisosuuteen lasketaan jo initiaalileesiossa esiintyvä karsinooma, lisäksi osassa tutkimuksista yhdistettiin nämä molemmat tekijät. Yhdessä erytroplakiaa käsittelevässä kirjallisuuskatsauksessa on esitetty erytroplakian pahanlaatuisuutisosuudeksi (*rate of transformation*) 44,9 % (Villa, Villa ym 2011). Lukuun sisältyvät leesiot, joissa on ollut invasiivinen karsinooma jo erytroplakian diagnosointihetkellä. Reichartin ja Philiposenin katsauksessa (2005) erytroplakian pahanlaatuisuutisosuudeksi on arvioitu 14 %-50 %, mutta tämä arvio perustuu vaikeissa dysplasioissa ja in situ-karsinoomissa havaittuihin pahanlaatuisuutisosuuksiin, ja joukossa on mukana myös leukoplakia- ja erytroleukoplakialeesioita. Näin ollen luvut eivät ole täysin paikkansapitäviä homogeenisen erytroplakian suhteen, mutta ovat kuitenkin lähellä tässä katsauksessa saatua 56 %:n malignisoitumisosuutta. Vuosittaista malignisoitumisosuutta ei tässä katsauksessa voitu määrittää.

Suun dysplasian hoitoa ja seurantaa käsittelevässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä (14 tutkimusta, 992 dysplasiapotilasta) raportoitiin 12,1 % malignisoitumisosuus, joka vastaa tämän opinnäytetyönä tehdyn katsauksen postoperatiivista/seurannanaikaista malignisoitumisosuutta (15 %). Tutkimuksissa malignisoitumisosuus vaihteli 0 %-36 % välillä. Dysplasian vaikeusasteella ja malignisoitumisella todettiin yhteys: leesiot, joissa oli vakavaa/in situ karsinoomaa malignisoituivat useammin kuin ne, joissa oli lievää/kohtalaista dysplasiaa (24,1 % vrt. 10,3 %). Hoitamattomat leesiot malignisoituivat useammin kuin kirurgisesti poistetut leesiot (14,6 % vrt. 5,4 %). Keskiarvoaika malignisoitumiselle oli 4,3 vuotta (7 tutkimusta, vaihteluväli 0,5-16,0 vuotta). Tässä tutkimuksessa ei eritelty dysplasioiden kliinisiä ilmenemismuotoja, muutoin kuin, että leesiot, joista malignisoitumisaika oli laskettu, olivat kaikki leukoplakioita. (Mehanna, Rattay ym. 2009)

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen luotettavuuteen vaikuttaa tutkijan kokemus ja tutkimuksen tekemiseen liittyvät taidot sekä tietämys tutkittavasta asiasta. Tämä saattaa vaikuttaa erityisesti

johtopäätösten tekoon. Tässä opinnäytetyössä tehty systemaattinen tiedonhaku on ollut laaja, luotettava ja toistettavissa. Systemaattinen tiedonhaussa on hyödynnetty tietoasiantuntijoiden osallistamista. Tutkimusaineiston läpikäynti on tehty noudattaen huolellisuutta ja järjestelmällisyyttä. Opinnäytetyön ohjaaja (MS) ollut soveltuvien osin toinen tutkija osallistumalla katsauksen suunnitteluun, tutkimusaineiston läpikäymiseen ja tulosten tarkasteluun.

Tutkimusaineistona käytettiin viidestä eri lääketieteen tietokannasta systemaattisesti haettuja englanninkielisiä julkaisuja vuosilta 1963 - 2018. Tiedonhaussa ei tehty systemaattisesti käsihakua esimerkiksi alan oppikirjoihin, joka on saattanut vähentää hakutuloksia jonkin verran. Läpikäytyjen artikkeleiden lähdeluettelot on kuitenkin luettu mahdollisten haussa poisjääneiden tutkimusten varalta. Tässä ei huomattu merkittävästi eroa saatuun tietokantahakuun.

Erytroplakia on kohtalaisen harvinainen suun limakalvosairaus ja sen vuoksi laajoja tapaussarjoja tai muita tutkimuksia, joissa kliininen ja histopatologinen diagnoosi on raportoitu luotettavasti, on vähän. Tässä katsauksessa erytroplakiaan liittyvien piirteiden analysointia on hankaloittanut se, että erytroplakia raportoidaan usein yhdessä muiden premalignien leesioiden kanssa, erityisesti leukoplakian ja erytroleukoplakian, eikä tietoja erytroplakiasta eritellä. Näin ollen tietoja ei monista julkaisuista ole voitu kerätä. Lisäksi useiden kliinisten muuttujien kuten yleisterveydentilan, tupakoinnin ja alkoholinkäytön tai leesioon koon raportointi usein puuttuu tai on vaillinaista.

Tämän katsauksen tuloksissa havaitut erot aiempaan kirjallisuudessa esiintyvään tietoon erytroplakiasta saattavat johtua osittain siitä, että mukaan otettiin vain tapaukset, joissa erytroplakian diagnoosi on tehty sekä kliinisesti että histopatologisesti.

Katsauksen tuloksiin on voinut vaikuttaa myös se, että kahta mukaanottokriteerit täyttävää kokotekstiä ei saatu, eikä niiden sisältämää tietoa voitu siten sisällyttää analyysiin. On kuitenkin huomattava, että poisjäännin vaikutus on todennäköisesti pieni.

Jatkotutkimuksen tarpeena ovat pitkäaikaiset seurantatutkimukset erytroplakiasta kattavasti koko väestöstä, erityisesti länsimaalaisista, joiden riskikäyttäytyminen eroaa joiltakin piirteiltään esimerkiksi aasialaisista. Tutkimusjulkaisuissa olisi tärkeää raportoida leesioiden kliinisten ja histopatologisten piirteiden lisäksi myös potilaiden yleisterveyden ja suun terveyden tietoja, jotta saataisiin lisää tietoa erytroplakian mahdollisista etiologisista tekijöistä ja yhteydestä esimerkiksi muihin suun sairauksiin.

## 7. LOPPUSANAT

Erytroplakia on mahdollisesti suusyöpävaaraa lisäävä suun limakalvomuuutos, jolla on korkea malignisoitumisriski. Tässäkin katsauksessa todettiin, että 75 %:ssa erytroplakioista on diagnosointihetkellä vähintään vakava dysplasia, in situ -karsinooma tai invasiivinen karsinooma. Suusyövän ennusteeseen ja hoitoon vaikuttavat oleellisesti varhain tehty diagnoosi. Hammaslääkärin rooli suun erytroplakian diagnostiikassa ja erotusdiagnoosiin on merkittävä. Jokaisen tutkimuskäynnin yhteydessä tehtävä limakalvojen huolellinen tutkiminen, erityisesti riskiryhmään kuuluvilta, on tärkeää. Mikäli epäilyttävä leesio ei parane kahden viikon seurannassa, kun muut tekijät on poissuljettu, tulee leesiosta ottaa biopsia. Erytroplakian suositeltavimpana hoitona tämän tutkimuksen mukaan on aina koko leesion poisto, sillä hoitamattomista vain seuratuista leesioista lähes kolmasosa malignisoitui seurannan aikana. Hoidetunkin leesion seuranta on tärkeää, sillä erytroplakian uusiutuminen ja postoperatiivinen malignisoituminen on mahdollista.



## LÄHDELUETTELO

- ABDELSAYED, R.A., SUMNER, T., ALLEN, C.M., TREADWAY, A., NESS, G.M. and PENZA, S.L., 2002. Oral precancerous and malignant lesions associated with graft-versus-host disease: report of 2 cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, **93**(1), pp. 75-80.
- AMAGASA, T., YOKOO, E., SATO, K., TANAKA, N., SHIODA, S. and TAKAGI, M., 1985. A study of the clinical characteristics and treatment of oral carcinoma in situ. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, **60**(1), pp. 50-55.
- ANTÔNIO, J.R., ANTÔNIO, C.R., TRÍDICO, L.A., ALVES, F.T. and ROLLEMBERG, I., 2016. Erythroplasia of Queyrat treated with topical 5-fluorouracil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **91**(5), pp. 42-44.
- AWAN, K., YANG, Y., MORGAN, P. and WARNAKULASURIYA, S., 2012. Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity--a clinical and histological assessment. *Oral diseases*, **18**(8), pp. 728-733.
- AWAN, K.H., MORGAN, P.R. and WARNAKULASURIYA, S., 2015. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders--a clinicopathological evaluation. *Clinical oral investigations*, **19**(9), pp. 2267-2272.
- BAI, Y.D., SANKARAPANDIAN, S. and ADITI, R., 2017. A wide spread red lesion on the surface of the tongue-a case report and review of differential diagnosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **11**(6), pp. ZD09.
- BAIG, S., LUCKY, M.H., QAMAR, A., AHMAD, F., KHAN, S., AHMED, W., CHUGHTAI, T., HASSAN, W., HUSSAIN, B.A. and KHAN, A., 2012. Human papilloma virus and oral lesions in gutka eating subjects in Karachi. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, **22**(3), pp. 135-138.
- BROWNE, R.M. and POTTS, A.J., 1986. Dysplasia in salivary gland ducts in sublingual leukoplakia and erythroplakia. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, **62**(1), pp. 44-49.
- BOUQUOT, J.E. and EPHROS, H., 1995. Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Practical periodontics and aesthetic dentistry : PPAD*, **7**(6), pp. 67; quiz 68.
- CAPOCASALE, G., PANZARELLA, V., TOZZO, P., MAUCERI, R., RODOLICO, V., LAURITANO, D. and CAMPISI, G., 2017. Oral verruciform xanthoma and erythroplakia associated with chronic graft-versus-host disease: A rare case report and review of the literature. *BMC Research Notes*, **10**(1),
- CHEN, X. and ZHAO, Y., 2017. Human papillomavirus infection in oral potentially malignant disorders and cancer. *Archives of Oral Biology*, **83**, pp. 334-339.

- CRAIG, R.M., Jr, VICKERS, V.A. and CORRELL, R.W., 1989. Erythroplastic lesion on the mandibular marginal gingiva. *Journal of the American Dental Association (1939)*, **119**(4), pp. 543-544.
- DABELSTEEN, E., ROED-PETERSEN, B. and PINDBROG, J.J., 1975. Loss of epithelial blood group antigens A and B in oral premalignant lesions. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. Section A, Pathology*, **83**(3), pp. 292-300.
- DEAN FERRER, A., ALAMILLOS GRANADOS, F.J., SANCHEZ JIMENEZ, J., PENALBA MANEGOLD, M., DEAN FERRER, R. and SALVATIERRA, J., 2000. Erythroplakia of the oral cavity. An aggressive premalignant lesion: Presentation of six case reports. *Medicina Oral*, **5**(5), pp. 324-330.
- EKLUND, S., 2012. Aikuisten syömishäiriöiden hoito – systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Progradu -tutkielma. Ravitsemustiede. Kuopio: Itä-Suomen yliopisto, UEF Electronic Publications <http://urn.fi/urn:nbn:fi:uef-20130103>
- ELIEZRI, Y.D., ISRAEL, H.A. and POCHAL, W.F., 1989. Treatment of an oral erythroplastic squamous cell carcinoma with Mohs' micrographic surgery. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, **67**(3), pp. 249-254.
- EL-NAGGAR, A.K., CHAN, J.K.C., GRANDIS, J.R., TAKATA, T. and SLOOTWEG, P.J., eds, 2017. *WHO classification of head and neck tumours*. 4 edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- FELLER, L., ALTINI, M. and SLABBERT, H., 1991. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample--a clinicopathological study. *The Journal of the Dental Association of South Africa = Die Tydskrif van die Tandheelkundige Vereniging van Suid-Afrika*, **46**(5), pp. 261-265.
- FENG, J.Q., MI, J.G., WU, L., MA, L.W., SHI, L.J., YANG, X., LIU, W., ZHANG, C.P. and ZHOU, Z.T., 2012. Expression of podoplanin and ABCG2 in oral erythroplakia correlate with oral cancer development. *Oral oncology*, **48**(9), pp. 848-852.
- FENG, J.Q., XU, Z.Y., SHI, L.J., WU, L., LIU, W. and ZHOU, Z.T., 2013. Expression of cancer stem cell markers ALDH1 and Bmi1 in oral erythroplakia and the risk of oral cancer. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **42**(2), pp. 148-153.
- FERREIRA, A.M., DE SOUZA LUCENA, E E, DE OLIVEIRA, T.C., DA SILVEIRA, E., DE OLIVEIRA, P.T. and DE LIMA, K.C., 2016. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral diseases*, **22**(6), pp. 536-542.
- FREDERICK, K.L. and GEORGE, D.I., Jr, 1981. Erythroplakia and the detection of oral malignancy. *Quintessence international, dental digest*, **12**(10), pp. 1023-1028.
- GOMEZ-ARMAYONES, S., CHIMENOS-KUSTNER, E., MARI, A., TOUS, S., PENIN, R., CLAVERO, O., QUIROS, B., PAVON, M.A., TABERNA, M., ALEMANY, L., SERVITJE, O.

and MENA, M., 2019. Human papillomavirus in premalignant oral lesions: No evidence of association in a Spanish cohort. *PloS one*, **14**(1), pp. e0210070.

HASHIBE, M., MATHEW, B., KURUVILLA, B., THOMAS, G., SANKARANARAYANAN, R., PARKIN, D.M. and ZHANG, Z.F., 2000. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, **9**(7), pp. 639-645.

HASSONA, Y., SCULLY, C., ALMANGUSH, A., BAQAIN, Z. and SAWAIR, F., 2014. Oral Potentially Malignant Disorders among Dental Patients: a Pilot Study in Jordan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**(23), pp. 10427-10431.

HAZZAH, H.A., FARID, R.M., NASRA, M.M., ZAKARIA, M., GAWISH, Y., EL-MASSIK, M.A. and ABDALLAH, O.Y., 2016. A new approach for treatment of precancerous lesions with curcumin solid-lipid nanoparticle-loaded gels: in vitro and clinical evaluation. *Drug delivery*, **23**(4), pp. 1409-1419.

HOLMSTRUP, P., 2018. Oral erythroplakia—What is it? *Oral diseases*, **24**(1-2), pp. 138-143.

HOLMSTRUP, P. and PINDBORG, J.J., 1979. Erythroplakic lesions in relation to oral lichen planus. *Acta dermato-venereologica. Supplementum*, **59**(85), pp. 77-84.

HOLMSTRUP, P., VEDTOFTE, P., REIBEL, J. and STOLTZE, K., 2007. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **36**(5), pp. 262-266.

HOLMSTRUP, P., VEDTOFTE, P., REIBEL, J. and STOLTZE, K., 2006. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral oncology*, **42**(5), pp. 461-474.

HOSNI, E.S., SALUM, F.G., CHERUBINI, K., YURGEL, L.S. and FIGUEIREDO, M.A., 2009. Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, **75**(2), pp. 295-299.

KATZ, H.C., SHEAR, M. and ALTINI, M., 1985. A critical evaluation of epithelial dysplasia in oral mucosal lesions using the Smith-Pindborg method of standardization. *Journal of oral pathology*, **14**(6), pp. 476-482.

KRAUSS, E., RAUTHE, S., GATTENLOHNER, S., REUTHER, T., KOCHER, M., KRIEGEBAUM, U., KUBLER, A.C. and MULLER-RICHTER, U.D., 2011. MAGE-A antigens in lesions of the oral mucosa. *Clinical oral investigations*, **15**(3), pp. 315-320.

LAPTHANASUPKUL, P., POOMSAWAT, S. and PUNYASINGH, J., 2007. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*, **38**(8), pp. 448.

- LAY, K.M., SEIN, K., MYINT, A., KO, S.K. and PINDBORG, J.J., 1982. Epidemiologic study of 600 villagers of oral precancerous lesions in Bilugyun: preliminary report. *Community dentistry and oral epidemiology*, **10**(3), pp. 152-155.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D.G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P.C., IOANNIDIS, J.P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P.J., KLEIJNEN, J. and MOHER, D., 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*, **339**, pp. b2700.
- LIESE, J., WINTER, K., GLASS, Ä, BERTOLINI, J., KÄMMERER, P.W., FRERICH, B., SCHIEFKE, I. and REMMERBACH, T.W., 2017. Advances toward fully automated in vivo assessment of oral epithelial dysplasia by nuclear endomicroscopy—A pilot study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, **46**(10), pp. 911-920.
- LIN, C.Y., CHEN, W.H., LIAO, C.T., CHEN, I.H., CHIU, C.C., WANG, H.M., YEN, T.C., LEE, L.Y., CHANG, J.T. and CHENG, A.J., 2010. Positive association of glucose-regulated protein 78 during oral cancer progression and the prognostic value in oral precancerous lesions. *Head & neck*, **32**(8), pp. 1028-1039.
- LIN, S.-., WU, S.-., TSAI, C.-., KO, S.-., CHIANG, W.-. and YANG, J.-., 2016. The Use of Solid-Phase Concentrated Growth Factors for Surgical Defects in the Treatment of Dysplastic Lesions of the Oral Mucosa. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **74**(12), pp. 2549-2556.
- LUMERMAN, H., FREEDMAN, P. and KERPEL, S., 1995. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, **79**(3), pp. 321-329.
- MAIA, H.C., PINTO, N.A., PEREIRA JDOS, S., DE MEDEIROS, A.M., DA SILVEIRA, E.J. and MIGUEL, M.C., 2016. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, **14**(1), pp. 35-40.
- MARAKI, D., BECKER, J. and BOECKING, A., 2004. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **33**(7), pp. 398-404.
- MARAKI, D., HENGGE, U.R., BECKER, J. and BOECKING, A., 2006. Very early cytological and DNA-cytometric diagnosis of in situ carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **35**(1), pp. 58-60.
- MASHBERG, A., 1978. Erythroplasia: the earliest sign of asymptomatic oral cancer. *Journal of the American Dental Association (1939)*, **96**(4), pp. 615-620.
- MASHBERG, A. and FELDMAN, L.J., 1988. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *American Journal of Surgery*, **156**(4), pp. 273-275.

- MASHBERG, A., MERLETTI, F., BOFFETTA, P., GANDOLFO, S., OZZELLO, F., FRACCHIA, F. and TERRACINI, B., 1989. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. *Cancer*, **63**(12), pp. 2522-2527.
- MEHANNA, H.M., RATTAY, T., SMITH, J. and MCCONKEY, C.C., 2009. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head & neck*, **31**(12), pp. 1600-1609.
- MELLO, F.W., MELO, G., MEURER, M.I. and CORREA RIVERO, E.R., 2018. Intraoral Potentially Malignant Disorders in a Brazilian Oral Pathology Service: Epidemiological, Clinical, and Histopathological Findings. *Journal of Oncology*, , pp. 2325808.
- MELLO, F.W., MIGUEL, A.F.P., DUTRA, K.L., PORPORATTI, A.L., WARNAKULASURIYA, S., GUERRA, E.N.S. and RIVERO, E.R.C., 2018. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **47**(7), pp. 633-640.
- MISHRA, A.K., NILAKANTAN, A., SAHAI, K., DATTA, R. and MALIK, A., 2014. Contact endoscopy of mucosal lesions of oral cavity - Epreliminary experience. *Medical Journal Armed Forces India*, **70**(3), pp. 257-263.
- MISHRA, R. and DAS, B.R., 2009. Cyclin D1 expression and its possible regulation in chewing tobacco mediated oral squamous cell carcinoma progression. *Archives of Oral Biology*, **54**(10), pp. 917-923.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D.G. and PRISMA GROUP, 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*, **3**(3), pp. 123.
- MORTAZAVI, H., BAHARVAND, M. and MEHDIPOUR, M., 2014. Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, **8**(1), pp. 6-14.
- NEVILLE, B.W., CHI, A.C. and JETER, M., 2006. A red lesion on the palate. *Journal of the American Dental Association (1939)*, **137**(11), pp. 1537-1538.
- NIELSEN, H., NORRILD, B., VEDTOFTE, P., PRAETORIUS, F., REIBEL, J. and HOLMSTRUP, P., 1996. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *European journal of cancer.Part B, Oral oncology*, **32B**(4), pp. 264-270.
- OLIVER, R.J. and MACDONALD, D.G., 2000. Comparison of BrdU and cyclin A as markers of the S-phase in oral precancerous lesions. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **29**(9), pp. 426-431.

PINDBORG J.J., REICHART P.A., SMITH C.J., VAN DER WAAL I. and World Health Organization (1997). Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa / In collaboration with L.H. Sobin and pathologists in 9 countries, 2nd edn, Berlin, Germany

POATE, T.W. and WARNAKULASURIYA, S., 2006. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral diseases*, **12**(1), pp. 22-26.

QIN, G.Z., PARK, J.Y., CHEN, S.Y. and LAZARUS, P., 1999. A high prevalence of p53 mutations in pre-malignant oral erythroplakia. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, **80**(3), pp. 345-348.

RAMANATHAN, K., 1979. Oral precancerous conditions in peninsular Malaysia. *Medical Journal of Malaysia*, **33**(3), pp. 216-221.

REGEZI, J.A., SCIUBBA, J.J. and JORDAN, R.C.K., eds, 2012. *Oral pathology : clinical pathologic correlations*. 6 edn. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders.

REICHART, P.A. and PHILIPSEN, H.P., 2005. Oral erythroplakia--a review. *Oral oncology*, **41**(6), pp. 551-561.

SAMATHA, Y., SANKAR, A.J.S., GANAPATHY, K.S., SRINIVAS, K., ANKINEEDU, D. and CHOUDARY, A.L.S., 2014. Clinicopathologic evaluation of lesions associated with tobacco usage. *The journal of contemporary dental practice*, **15**(4), pp. 466-72.

SCULLY, C. and FELIX, D.H. 2005. Oral Medicine -- Update for the dental practitioner Red and pigmented lesions. *British dental journal*, vol. 199, no. 10, pp. 639-45.

SHAFER, W.G. and WALDRON, C.A., 1975. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*, **36**(3), pp. 1021-1028.

SHEAR, M., 1972. Erythroplakia of the mouth. *International dental journal*, **22**(4), pp. 460-473.

SHEDD, D.P., HUKILL, P.B., KLIGERMAN, M.M. and GOWEN, G.F., 1963. A Clinicopathologic Study of Oral Carcinoma in Situ. *American Journal of Surgery*, **106**, pp. 791-6.

SYRJÄNEN, S., LODI, G., VON BÜLTZINGSLÖWEN, I., ALIKO, A., ARDUINO, P., CAMPISI, G., CHALLACOMBE, S., FICARRA, G., FLAITZ, C., ZHOU, H.M., MAEDA, H., MILLER, C. and JONTELL, M., 2011. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral diseases*, **17**, pp. 58-72.

TAN, N.C., MELLOR, T., BRENNAN, P.A. and PUXEDDU, R., 2011. Use of narrow band imaging guidance in the management of oral erythroplakia. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, **49**(6), pp. 488-490.

TANIMOTO, K., HAYASHI, S., TSUCHIYA, E., TOKUCHI, Y., KOBAYASHI, Y., YOSHIGA, K., OKUI, T., KOBAYASHI, M. and ICHIKAWA, T., 2000. Abnormalities of the FHIT gene in human oral carcinogenesis. *British journal of cancer*, **82**(4), pp. 838-843.

- TEWARI, M., RAI, P., SINGH, G.B., KUMAR, M. and SHUKLA, H.S., 2007. Long-term follow-up results of Nd: YAG laser treatment of premalignant and malignant (Stage I) squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Journal of surgical oncology*, **95**(4), pp. 281-285.
- THEAKER, J.M., 1988. Extramammary Paget's disease of the oral mucosa with in situ carcinoma of minor salivary gland ducts. *The American Journal of Surgical Pathology*, **12**(11), pp. 890-895.
- THOMSON, P.J., GOODSON, M.L. and SMITH, D.R., 2017a. Profiling cancer risk in oral potentially malignant disorders—A patient cohort study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, **46**(10), pp. 888-895.
- THOMSON, P.J., GOODSON, M.L. and SMITH, D.R., 2017b. Treatment resistance in potentially malignant disorders—‘Nature’ or ‘Nurture’...? *Journal of Oral Pathology and Medicine*, **46**(10), pp. 902-910.
- THOMSON, P.J. and WYLIE, J., 2002. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, **31**(2), pp. 145-153.
- TROTT, J.R. and REDDY, J., 1972. Benign and malignant erythroplasia: report of two cases. *Journal of the Canadian Dental Association*, **38**(6), pp. 225-228.
- WALDRON, C.A., 1978. Oral lichen planus, leukoplakia and erythroplakia: some observations on diagnosis and clinical management. *The Journal of the Tennessee Dental Association*, **58**(2), pp. 18-23.
- VAN DER WAAL, I., 2009. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral oncology*, **45**(4-5), pp. 317-323.
- VAN DER WAAL, I., 2010. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral oncology*, **46**(6), pp. 423-425.
- WARNAKULASURIYA, S., 2018 Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:582–590
- WARNAKULASURIYA, S., JOHNSON, N.W. and VAN DER WAAL, I., 2007. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **36**(10), pp. 575-580.
- WARNAKULASURIYA, S., REIBEL, J., BOUQUOT, J. and DABELSTEEN, E., 2008. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **37**(3), pp. 127-133.
- VILLA, A., VILLA, C. and ABATI, S., 2011. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal*, **56**(3), pp. 253-256.

VLADIMIROV, B.S. and SCHIODT, M., 2009. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, **38**(11), pp. 1188-1193.

WOO, S.B., 2019. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and neck pathology*, 2019 Mar 18.

YANG, S.-., LEE, Y.-., CHANG, L.-., HSIEH, T.-. and CHEN, T.-., 2015. Outcome of excision of oral erythroplakia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **53**(2), pp. 142-147.

YANG, S., LEE, Y., CHANG, L., HWANG, C., LUO, C. and CHEN, T., 2015. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology. *Bmc Cancer*, **15**, pp. 406.

ZAIN, R.B., IKEDA, N., RAZAK, I.A., AXELL, T., MAJID, Z.A., GUPTA, P.C. and YAA-COB, M., 1997. A national epidemiological survey of oral mucosal lesions in Malaysia. *Community dentistry and oral epidemiology*, **25**(5), pp. 377-383.



## LIITTEET

**Liite 1.** Potilaiden demografiset tiedot kaikista katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista. Tutkimuksista otettu mukaan vain erythroplakiatapaukset.

REFERENSSI, VUOSI	MAA	POTILAIDEN LUKUMÄÄRÄ	ERYTROPLAKI- OIDEN LUKU- MÄÄRÄ	SUKUPUOLI / IKÄ	ANAMNEESI	TUPAKOINTI, KYLLÄ / EI, N MIKÄLI RAPOR- TOITU	PURUTUPAKKA KYLLÄ / EI, N MIKÄLI RAPOR- TOITU	ALKOHOLIN KÄYTTÖ, KYLLÄ / EI, N MIKÄLI RA- PORTOITU
<b>SHEDD, HUKILL, YM 1963</b>	Yhdysvallat	3	3	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>TROTT &amp; REDDY 1972</b>	Kanada	1	1	M / 47	hypertrofinen pu- najäkälä iholla	kyllä 1 "heavy smoker"	ei 1	e/r
<b>SHAFER &amp; WAL- DRON 1975</b>	Yhdysvallat	58	65	N 27 kpl M 31 kpl	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>DABELSTEEN, ROED-PETTERSEN, YM 1975</b>	Tanska	1	1	N / 71	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>MASHBERG, A. 1978</b>	Yhdysvallat	e/r	44	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>RAMANATHAN, 1979</b>	Malesia	4	4	N 3 kpl M 1 kpl ikää ei eri- telty	e/r	e/r	e/r	e/r

<b>HOLMSTRUP &amp; PINDBORG 1979</b>	Tanska	8	8		e/r	kyllä 5 ei 3 ----- ei 1 savuke / vrk ei 2 / vrk 4 / vrk 3 / vrk ei 3 / vrk	e/r	e/r
				N / 63 N / 63 N / 63 N / 70 N / 66 N / 70 N / 75 N / 78				
<b>FREDERICK &amp; GEORGE 1981</b>	Yhdysvallat	1	1	N / 53	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>KATZ, SHEAR, YM. 1984</b>	Afrikka	3	3	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>AMAGASA, YOKOO, YM 1985</b>	Japani	7	7	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>BROWNE &amp; POTTS 1986</b>	Englanti	1	1	N / 54	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>MASHBERG &amp; FELD- MAN 1988</b>	Yhdysvallat	e/r	100	e/r	e/r	kyllä 100	e/r	kyllä 100
<b>THEAKER 1988</b>	Englanti	1	1	M / 67	Extramammaari- nen Pagetin tauti suun limakalvolla			
<b>CRAIG, VICKERS, YM. 1989</b>	Yhdysvallat	1	1	M / 70	astma	ei 1	ei 1	kyllä 1 satunnainen
<b>MASHBERG, MER- LETTI, YM. 1989</b>	Italia	35	35	e/r	e/r	alueella korkea al- koholin ja tupakan kulutus miesten keskuudessa		alueella kor- kea alkoho- lin ja tupa- kan kulutus miesten kes- kuudessa

<b>NIELSEN, NORRILD, YM. 1996</b>	Tanska	10	10	N 9 kpl M 1 kpl	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>QIN, PARK, YM. 1999</b>	Yhdysvallat	24	24	N 11 kpl M 13 kpl keski-ikä 62 ---- N / 45 M / 72 N / 71 N / 80 N / 59 M / 53 M / 53 M / 60 M / 68 M / 57 M / 73 N / 68 M / 63 M / 69 N / 68 N / 57 M / 38 N / 68 M / 59 N / 43 M / 50 N / 70 M / 74 N / 68	e/r	kyllä 15 ei 2 e/r 7	e/r	e/r
<b>TANIMOTO, HAYASHI, YM. 2000</b>	Japani	1	1	N / 69	e/r	ei 1	e/r	ei 1
<b>DEAN FERRER, ALAMILLOS GRANADOS YM. 2000</b>	Espanja	6	6	N 6 kpl keski-ikä 66	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>OLIVER &amp; MACDONALD 2000</b>	Englanti	1	1	M / 50	e/r	e/r	e/r	e/r

<b>ABDELSAYED, SUMNER, YM. 2002</b>	Yhdysvallat	1	1	M / 23	akuutti lymfaattinen leukemia (hoidettu). Vuosi ennen erytroplakiaa lichenoidi mukosiitti + GVHD	e/r	e/r	e/r	
<b>THOMSON &amp; WYLIE 2002</b>	Englanti	2	2	N / 72 N / 89		e/r	e/r	e/r	
<b>MARAKI, BECKER, YM. 2004</b>	Saksa	3	3	e / r		e/r 2	e/r	e/r 2	
<b>MARAKI, HENGGE, YM. 2006</b>		(1) <sup>1</sup>			maksakirroosi 1	ei 1		kyllä 1, runsaasti	
<b>NEVILLE, CHI, YM. 2006</b>	Yhdysvallat	1	1	M / 82		e/r	ei 1, lopettanut 50 v sitten	e/r	ei 1
<b>POATE &amp; WARNAKULASURIYA 2006</b>	Englanti	3	3	e / r		e/r	kyllä 3	e/r	kyllä 1, 16 (annosta/vk)
<b>HOLMSTRUP, VEDTOFTE, YM. 2006</b>	Tanska	15	15	e / r		e/r	kyllä 5 ei 10	e/r	e/r
<b>HOLMSTRUP, VEDTOFTE, YM 2007</b>		(9) <sup>1</sup>	(9) <sup>1</sup>						
<b>TEWARI, RAI, YM. 2007</b>	Intia	3	3	e / r		e/r	e/r	e/r	e/r

<b>LAPTHANASUPKUL, POOMSAWAT, YM. 2007</b>	Thaimaa	9	9	31 – 40 v M 1 / N 0 41 – 50 v M 2 / N 0 51 – 60 v M 1 / N 1 61 – 70 v M 2 / N 2	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>HOSNI, SALUM, YM. 2009</b>	Brasilia	2	2	M / 55 N / 71	e/r	kyllä 2	e/r	kyllä 1 ei 1
<b>MISHRA &amp; DAS 2009</b>	Intia	4	4	M / 54 M / 37 N / 45 N / 48	e/r	ei 4	kaikilla puru- tupakan käyttöä 5-10 vuotta	ei 4
<b>VLADIMIROV &amp; SCHIODT 2009</b>	Tanska	4	4	e/r	e/r	kyllä 4	ei 4	e/r
<b>LIN, CHEN, YM. 2010</b>	Taiwan	30	30	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>TAN, MELLOR, YM. 2011</b>	Englanti	1	1	M / 40	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>KRAUSS, RAUTHE, YM. 2011</b>	Saksa	26	26	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>FENG, MI, YM. 2012</b>	Kiina	34	34	N 18 kpl M 16 kpl	e/r	kyllä 10 ei 19	e/r	kyllä 12 ei 17
<b>FENG, XU, YM. 2013</b>		(34) <sup>1</sup>	(34) <sup>1</sup>	---- M / 45 N / 57 N / 63 N / 38 N / 59 M / 40 N / 50		e/r 5 ----- tupakka / alkoholi + / + - / + - / - - / - - / + + / + + / +		e/r 5

				M / 49		- / -		
				N / 70		- / -		
				N / 56		- / -		
				M / 75		- / -		
				M / 38		e/r / e/r		
				M / 51		+ / +		
				M / 46		+ / +		
				M / 69		e/r / e/r		
				N / 27		- / -		
				M / 72		+ / +		
				N / 41		- / -		
				M / 39		e/r / e/r		
				M / 70		e/r / e/r		
				N / 82		- / -		
				N / 73		- / -		
				N / 59		e/r / e/r		
				N / 36		- / +		
				N / 76		- / -		
				N / 74		- / -		
				N / 71		- / -		
				N / 79		- / -		
				N / 86		- / -		
				M / 55		+ / -		
				M / 54		+ / +		
				M / 84		+ / +		
				M / 49		+ / +		
				M / 63		- / -		
<b>AWAN, YANG, YM. 2012</b>	Englanti	6 <sup>a</sup>	6	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>HASSONA, SCULLY, YM. 2014</b>	Jordania	1	1	e/r	e/r	e/r	ei 1	e/r
<b>MISHRA, NILAKAN- TAN, YM. 2014</b>	Intia	9	9	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>SAMATHA, SANKAR YM. 2014</b>	Intia	1	1	e/r	e/r	Kyllä 1 tupakka- tuote*. Mukana saattaa olla myös betel pähkinä, gutka tai khaini	*	e/r

<b>YANG, LEE, YM. 2015</b>	Taiwan	84	84	M / 74 kpl N / 10 kpl ≤ 65 v 68 kpl ≥ 65 v 16 kpl keski-ikä 54,2 v jakauma 29 – 83 v	e/r	kyllä 65, joista 24 lopetti hoidon jälkeen, 41 jatkoi	kyllä 57 (betel- purutupakka), joista 39 lopetti hoi- don jälkeen, 18 jatkoi	kyllä 42, joista 22 lopetti hoidon jäl- keen, 20 jat- koi
<b>MAIA, PINTO, YM. 2016</b>	Brasilia	4 <sup>b</sup>	4	e/r	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>LIESE, WINTER, YM. 2017</b>	Saksa	1	1	M / 57	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>THOMSON, GOOD- SON, YM. 2017 (A)</b>	Englanti	7	7	M / 54 M / 59 M / 82 M / 62 -- M / 72 M / 76 M / 73	e/r	e/r	e/r	e/r
<b>THOMSON, GOOD- SON, YM. 2017 (B)</b>	Englanti	4	5	N / 66 M / 54 N / 67 + 73 N / 93	N/66 osittain sa- malla alueella ol- lut aiemmin LK ja ELK, jotka hoi- dettu	kyllä 4	e/r	kyllä 4
<b>MELLO, MELO, YM. 2018</b>	Brasilia	10	10	M/N 2,33:1 resp.	e/r	kyllä 6 ei 4	e/r	e/r

*e/r = ei raportoitu*

*1: Tutkimuksen potilastapaus / -tapaukset on laskettu mukaan tutkimussarjan aiemmasta osasta*

*a: Tutkimuksessa 9 erytroplakiaa, mutta 6 on histopatologisesti varmennettua. Nämä mukaan katsaukseen.*

*b: Tutkimuksessa 6 kliinistä erytroplakia diagnoosia, joista 4 histopatologisesti varmennettua. Nämä mukaan katsaukseen.*

## Liite 2. Erythroplakioiden kliiniset ja histopatologiset piirteet

REFERENSSI, VUOSI	LOKALISAATIO	LEESION KUVAILUA	LEESION KOKO	OIREET	HISTOPATOLOGINEN DIAGNOOSI	LOPULLINEN PAD
SHEDD, HUKILL, YM. 1963	e/r	e/r	e/r	e/r	isk 3	e/r
TROTT & REDDY 1972	p 1	rajautuvuus selvästi määriteltävissä, mutta epäsäännöllinen, tasainen pinta, iso leesio, granulaarinen pinta	60 -70 x 50 -60 mm	herkkä joillekin ruuille, lämpötilan vaihteluille. Kipua suun avauksessa 1	k 1	e/r
SHAFER & WALDRON 1975	p 5 ki 8 rm 12 sp 18 sl 8 su y 5 / a 8	e/r	e/r	e/r	ld + kd 6 vd + isk 26 k 33	e/r
DABELSTEEN, ROED-PETTERSEN, YM 1975	p 1	e/r	e/r	e/r	ld 1	e/r
MASHBERG, 1978	e/r	e/r	e/r	e/r	k 28 atyp 1 be 15	e/r
RAMANATHAN, 1979	e/r	e/r	e/r	e/r	atyp 4	e/r
HOLMSTRUP & PIND-BORG 1979	p 8 su a 1	leesiöt muun limakalvon tason alapuolella ja tarkasti rajautuneita. Eivät olleet OLP:n kanssa samassa kohdassa	e/r	kutina	ea 1 epd 1 ld 3 kd 1 kd + k 1 vd + k 1	e/r
FREDERICK & GEORGE 1981	sp 1	nodulaarinen	20 x 10 mm	ei oireita 1	isk 1	e/r



<b>KATZ, SHEAR, YM. 1984</b>	e/r	e/r	e/r	e/r	kd 1 vd 2	e/r
<b>AMAGASA, YOKOO, YM 1985</b>	ki 3 sp 1 sl 2 l 1	e/r	5-10 mm: 2 11-20 mm: 1 21-30 mm: 1 31-40 mm: 1 41-55 mm: 2	paikallinen ärsytys, kipu	isk 7	isk 7
<b>BROWNE &amp; POTTS 1986</b>	sp 1	e/r	e/r	e/r	k 1	k 1
<b>MASHBERG &amp; FELDMAN 1988</b>	e/r	e/r	e/r	ei oireita 100	isk 24 k 76	e/r
<b>THEAKER 1988</b>	p 1 ki 1* sl 1 ni 1 *1 leesio, useita loka- lisaatioita	haavauma	erittäin laaja	e/r	k 1	e/r
<b>CRAIG, VICKERS, YM. 1989</b>	i 1	punoitus d.32 labiaalisen marginaali- sen ikenen turvotus	e/r	diffuusi rajautuminen 1	k 1	e/r
<b>MASHBERG, MERLETTI, YM. 1989</b>	e/r	e/r	1-20 mm: 8 21-40 mm: 18 ≥ 41 mm: 7 e/r 2	e/r	k 35	e/r
<b>NIELSEN, NORRILD, YM. 1996</b>	p 4 ki 2 sp 1 subling 2 n/r 1	e/r	e/r	e/r	ed 3 ld 1 kd 3 vd / isk 2 e/r 1	e/r
<b>QIN, PARK, YM. 1999</b>	ki 5 sp 5 sl 6 su a 5 tons 3	e/r	e/r	e/r	ld 6 kd / vd 8 isk 10	e/r
<b>TANIMOTO, HAYASHI, YM. 2000</b>	i 1	e/r	e/r	e/r	kd 1	e/r

DEAN FERRER, ALAMIL- LOS GRANADOS YM. 2000	p 1 su y 1 e/r 4	e/r	min. 5 x 5 max. 30 x 20 mm	oireeton 3 polttava tunne	kd 2 vd 2 k 2	e/r
OLIVER & MACDONALD 2000	sp 1	e/r	e/r	e/r	ld / kd 1	e/r
ABDELSAYED, SUMNER, YM. 2002	p 1	selkeästi rajautunut, papil- laarinen pinta	laaja, lähes koko posken alue	limakalvon ärsytys 1 (Ei lichenoidia muko- siittia enää)	isk 1	e/r
THOMSON & WYLIE 2002	p 1 ki 1		e/r	e/r	vd 1 Mi k 1	vd 1 vd 1
MARAKI, BECKER, YM. 2004	ki 1 sl 1 e/r 1	muun limakalvon tasoon nähdän kohonnut	e/r	oireeton 1	vd 1 ld 1 vd 1	e/r
MARAKI, HENGGE, YM. 2006						
NEVILLE, CHI, YM. 2006	sl 1	läiskäinen, tasainen, tarkka sekä diffuusi rajautu- vuus	15 x 15 mm	oireeton 1	isk 1	e/r
POATE & WARNAKULA- SURIYA 2006	e/r	e/r	e/r	e/r	epd 2 isk 1	1 k
HOLMSTRUP, VEDTOFTE, YM. 2006	p 11 ki 1 i 3	rajautuvuus: tarkka 12 diffuusi 3	e/r	e/r	<i>hoidettu kirurgisesti - ryhmä n = 9</i> ed 1 ld 2 kd 2 vd 2 isk 2	<i>hoidetut kirurgi- sesti -ryhmä n = 9</i> kd 1 vd 6 isk 2
HOLMSTRUP, VEDTOFTE, YM 2007					<i>ei hoitoa -ryhmä n = 6</i> ld 4 kd 2	
TEWARI, RAI, YM. 2007	e/r	e/r	e/r	e/r	kd 3	e/r

LAPTHANASUPKUL, POOMSAWAT, YM. 2007	p 3 sp 1 sl 4 alv 1	e/r	e/r	e/r	be 3 epd 3 k 3	e/r
HOSNI, SALUM, YM. 2009	sl 2	e/r	e/r	kipu dysphagia	epd 2	e/r
MISHRA & DAS 2009	p 2 h 2	e/r	e/r	e/r	kd – vd 4	e/r
VLADIMIROV & SCHIODT 2009	e/r	e/r	e/r	e/r	epd 2 isk 2	e/r
LIN, CHEN, YM. 2010	e/r	e/r	e/r	e/r	be 25 atyp / vd 5	e/r
TAN, MELLOR, YM. 2011	sp 1	e/r	e/r	e/r	vd 1	1 leesio: vd 1 isk1 tulehdusta
KRAUSS, RAUTHE, YM. 2011	e/r	e/r	e/r	e/r	epd 26	e/r
FENG, MI, YM. 2012	p 9 ki 16 sl 4 i 4 ni 1	e/r	e/r	e/r	ld 4 kd 16 vd 14	e/r
AWAN, YANG, YM. 2012	e/r	e/r	e/r	e/r	epd 6	e/r
HASSONA, SCULLY, YM. 2014	ki 1	e/r	e/r	oireeton 1	k 1	e/r
MISHRA, NILAKANTAN, YM. 2014	e/r	e/r	e/r	e/r	ed 2 kd 1 vd 3 isk 2 k 1	e/r
MISHRA, NILAKANTAN, YM. 2014	n/r	e/r	e/r	e/r	vd 1	e/r

<b>YANG, LEE, YM. 2015</b>	p 65 h 5 ki 5 rm 4 sp 2 sl 2 i 1	kirkas, kiiltävä, tarkkarajainen, tasainen, punaläikkäinen /homogeeninen 84	keskiarvo 81 mm <sup>2</sup>	e/r	epd 20 ld 26 kd15 vd – isk 20 k 3	e/r
<b>MAIA, PINTO, YM. 2016</b>	e/r	e/r	e/r	e/r	epd 2 k 2	e/r
<b>LIESE, WINTER, YM. 2017</b>	rm 1* sl 1 *1 leesio, 2 lokalisatiota	kuvasta: tarkkarajainen ja diffuusi rajautuvuus	e/r	e/r	vd + isk 1	e/r
<b>THOMSON, GOODSON, YM. 2017 (A)</b>	p 1 rm 3 sp 1 sl 1 ni 1	e/r	e/r	e/r	Ryhmä A (inkisio biopsia) isk 3 vd	k 2 Mi k 2  Ryhmä B, tiedossa vain lo-pullinen PAD isk 3
<b>THOMSON, GOODSON, YM. 2017 (B)</b>	p 2 ki 1 ni 1 alv 1	e/r	e/r	e/r	kd 1 vd 4	e/r
<b>MELLO, MELO, YM. 2018</b>	p 4 ki 3 sl 1 i 2	e/r	e/r	e/r	ld 1 kd 2 vd 4 isk 2 k 1	e/r

*e/r = ei raportoitu, atyp = atypia, be = benigni, ed = ei dysplasiaa, ea = epiteelin atrofia, epd = epiteelin dysplasia, ld = lievä dysplasia, kd = kohtalainen dysplasia, vd = vaikea dysplasia, isk = in situ karsinooma, k = karsinooma, p = poski, h = huuli, ki = kieli, rm = retromolaarialue, sp = suun pohja, sl = suulaki kova ja pehmeä, i = ien, su y/a= sulkus ylä- / alaleuka, ni = nielu, subling = sublinguaalisesti, tons = tonsilla, alv = alveoliharjanne*

**Liite 3.** Erytroplakian hoitoa, seurantaa, uusiutumista ja pahanlaatuistumista kuvailevat tulokset.

REFERENSSI, VUOSI	HISTOPATOLOGINEN DIAGNOOSI	HOITO	HOIDON TULOS JA SEURANTA-AIKA	PAHANLAA- TUISTUMINEN	AIKA PAHANLAATUIS- TUMISEEN
<b>HOLMSTRUP &amp; PINDBORG 1979</b>	kd ld ld vd + k kd + k epd 1 ld ea	seuranta seuranta seuranta poisto poisto seuranta seuranta seuranta	ei karsinoomaa 3,5 v ei karsinoomaa 2,3 v ei karsinoomaa 3, v poistettu poistettu ei karsinoomaa 5 v karsinooma, yli 6,5 v ei karsinoomaa 0,4 v	k 1	yli 6,5 v
<b>FREDERICK &amp; GEORGE 1981</b>	isk	poisto	ei uusi, 4 v		
<b>AMAGASA, YOKOO YM. 1985</b>	isk 7	ei eritelty: kirurgia, sädetys, kemosädehoito	5 uusiutui karsinoomana. Hoidettiin, 3 ei uusi, 2 kuoli karsinoomaan toisen hoitojakson jälkeen  Seuranta vaihteli 1 v -12 v 8 kk	k 5	vaihteli 7 kk – 4 v
<b>THEAKER 1988</b>	k 1	poisto + sädehoito	erytroplakia uusii postoperatiivisesti 6 kk ja 18 kk. Kuoli 18 kk taudin metastoidessa	ei	
<b>TANIMOTO, HAYASHI, YM. 2000</b>	kd 1	poisto	3 v seurannassa poistoalueelle tulee karsi- nooma	k 1	3 v seurannan aikana
<b>DEAN FERRER, ALAMILLOS GRANADOS YM. 2000</b>	kd 2 vd 2 k 2	poisto 5/6 seuranta 1/6	ei uusiutumista hoidetuille alueille	erillinen k 1	12 kk
<b>ABDELSAYED, SUMNER, YM. 2002</b>	isk 1	laser poisto	5 kk kuluttua uusiutui samaan lokalisaation	ei	
<b>THOMSON &amp; WYLIE 2002</b>	vd 1 vd 1	laser poisto	ei uusiutumista, 8 kk k ja isk 35 kk aikana, uusi lokalisaatio	k 1	18 kk
<b>MARAKI, BECKER, YM. 2004</b>	vd 1 vd 1 ld 1	kirurginen poisto kirurginen poisto seuranta 32 kk,	4-6 kk, ei uusi 4-6 kk, ei uusi 32 kk kuluttua isk	ei ei ei	

<b>MARAKI, HENGGE, YM. 2006</b>		sen jälkeen kirur- ginen poisto			
<b>MARAKI, BECKER, YM. 2004</b>	9/ 15 hoidettu kirur- gisesti: *	poisto leikaten	keskiarvoseuranta hoidetuille 6,8 vuotta 1/9 kehittyi karsinooma	k 1	keskiarvoseuranta 7,5 vuotta (karsinoomaksi kehittyneiden ryhmä)
<b>MARAKI, HENGGE, YM. 2006*</b>	kd 1 vd 6 isk 2		muut hoidetut 8/9 5 normaali limakalvo 2 erytroplakia, joista toiseen kehittyi myöhem- min karsinooma 1 ei -homogeeninen leukoplakia		
	6 / 15 ei hoitoa:	vain seuranta	Keskiarvoseuranta ei hoidetuille 5,5 vuotta: 2 normaali limakalvo 4 erytroplakia		
<b>TEWARI, RAI, YM. 2007</b>	kd 3	laser poisto	ei uusiutumista 5 v	ei	
<b>TEWARI, RAI, YM. 2007</b>	vd 1 isk 1	laser poisto	ei uusitumista 6 kk	ei	
<b>FENG, MI, YM. 2012</b>		<i>ei kirurgiaa EK Kirurgiaa K</i>	keskiarvo 38 kk (8 – 68 kk)	<i>karsinooma seu- ranta-aikana + / -</i>	<i>karsinooma seuranta- aikana, keskiarvo 38 kk (8 – 68 kk)</i>
<b>FENG, XU, YM. 2013</b>	ld kd kd kd kd kd kd kd kd kd vd vd vd vd vd vd vd vd	EK EK EK EK EK EK EK EK EK K K K K K K K K		+ + + + + + + + + + + + + + + + +	27 68 8 47 31 12 23 35 61 18 25 28 48 51 32 42

	vd	K		+	38
				+	<i>Ei malignisoitumista seuranta-aikana</i>
	ld	EK			-
	ld	EK			-
	ld	EK			-
	kd	EK			-
	kd	EK			-
	kd	EK			-
	kd	EK			-
	kd	EK			-
	kd	EK			-
	kd	EK			-
	kd	K			-
	vd	K			-
	vd	K			-
	vd	K			-
	vd	K			-
	vd	K			-
	vd	K			-
	vd	K			-
<b>YANG, LEE, YM. 2015</b>	be 20 ld 26 kd 15 vd / isk 20 k 3	CO2 laser poisto kaikille, + 3:lle karsinomialle lisäksi radikaalipoisto	Keskiarvo (SD) seuranta-aika 46 (29) kk (vaihteluväli 1–124 kk)  Postoperatiivisesti uusiutui 14 kpl, Keskiarvo (SD) seuranta (kk) 46 (29)		ei postoperatiivista malignisoitumista. 0/81 * Kolme initiaalikärsinoma poissuljettu
<b>THOMSON, GOODSON, YM. 2017 (A)</b>	<i>Ryhmä A:</i> inkiisio biopsia / lopullinen PAD isk / k isk / Mi k isk / k vd / Mi k	Laser poisto kaikille	Keskiarvo 7,3 vuotta  Ryhmä A, ei uusiutuvuutta seuranta-aikana		ei ei ei ei

	<i>Ryhmä B,</i> PAD ekssiisionäyt- teestä sk rm + ni		8 kk	k	8 kk LK kielen sivu, uusi lokalisaatio, parani
	isk p		86 kk	k	86 kk ELK alveolille uusi lokalisaatio, kuoli
	isk suunpohja		16 kk	k	16 kk LK suunpohja, sama lokalisaatio, parani
<b>THOMSON, GOODSON, YM. 2017 (B)</b>			keskiarvo 7,3 vuotta		
	<i>Parantuneet -ryhmä:</i> kd	laser ablaatio	parani (aiemmin LK eri ja ELK samalla alueella)	ei	
	vd	laser poisto	13 kk -> tuli leukoplakia (vd) samalle alueelle, poistettiin, parani	ei	
	<i>Parantumattomien ryhmä:</i> vd p 4/2003, tuli uusi erytroplakia kieleen vd 2/2010 (6v 10 kk)	laser poisto laser poisto	parani ei parantunut, tuli pysyvä mf ELK	ei ei	
	vd p	laser poisto	ei parantunut, samalle kohdalle kehittyi mf LK	ei	

*atyp = atypia, be = benigni, ed = ei dysplasiaa, ea = epiteelin atrofia, epd = epiteelin dysplasia, ld = lievä dysplasia, kd = kohtalainen dysplasia, vd = vaikea dysplasia, isk = in situ karsinoma, k = karsinoma, p = poski, rm = retromolaarialue, ni = nielu, mf ELK = multifokaalinen erytroleukoplakia, LK = leukoplakia, ELK = erytroleukoplakia*