

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Matea Bogdanić

ETIOLOGIJA I PREVENCIJA RAKA USNE

ŠUPLJINE

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2015.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu, Zavod za oralnu medicinu

Mentor: prof. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić, dr. med. dent., specijalist oralne patologije, Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektorica hrvatskog jezika: Dubravka Poljak, mr. sc. hrvatskog jezika, Hermana Potočnika 1, 1000 Ljubljana, +38631564240

Lektorica engleskog jezika: Maja Milek, nastavnik engleskog jezika, Celine Samoborske 34, 10430 Samobor, 0917954270

Rad sadržava: 49 stranica,

10 slika,

1 tablicu,

1 CD.

Zahvala:

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Marinki Mravak Stipetić na svojoj pomoći, usmjeravanju i potpori, kako tijekom cijelog studija, tako i tijekom pisanja ovoga rada.

Najveća zahvala ide mojim roditeljima i mojoj obitelji bez čije pomoći i potpore ne bih imala priliku ostvariti svoje snove i ciljeve. Zahvaljujem mojim prijateljicama iz Osijeka koje su me bodrile i podržavale i koje će, nadam se, jednog dana biti moje pacijentice. Zahvaljujem i mojoj cimerici Martini i prijateljici Sari koje su sa mnom proživjele najteže i najljepše godine studija te Matku, koji je slušao sva moja jadanja i trpio me kada je bilo najgore.

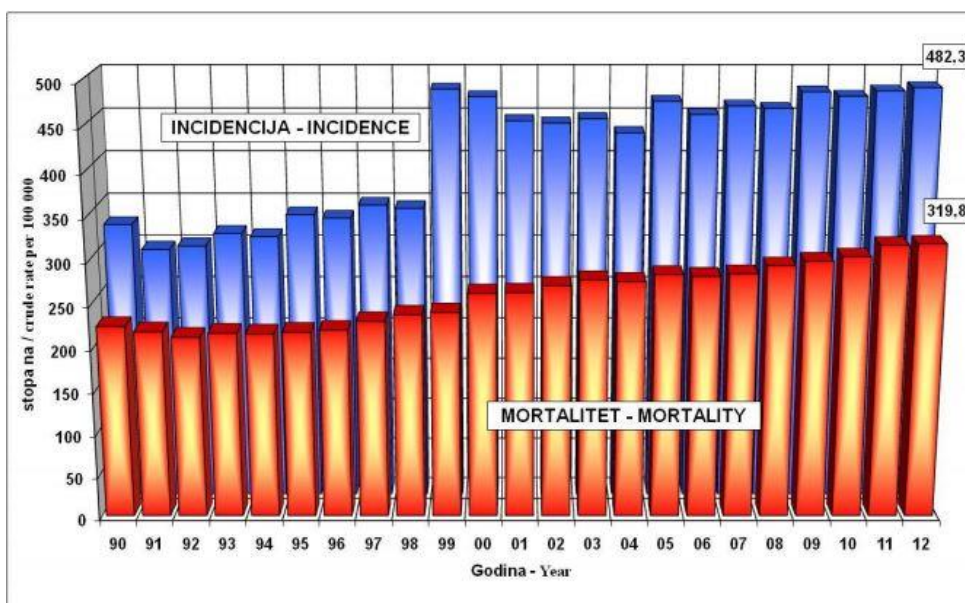
Posebna zahvala doktoru Ivanu Krajini, koji me primio u svoju ordinaciju i naučio neizmjereno puno toga.

Ovaj rad posvećujem baki Štefici, koja je pratila svaki moj uspjeh i koja bi bila najponosnija da može držati u rukama ovaj rad.

SADRŽAJ:

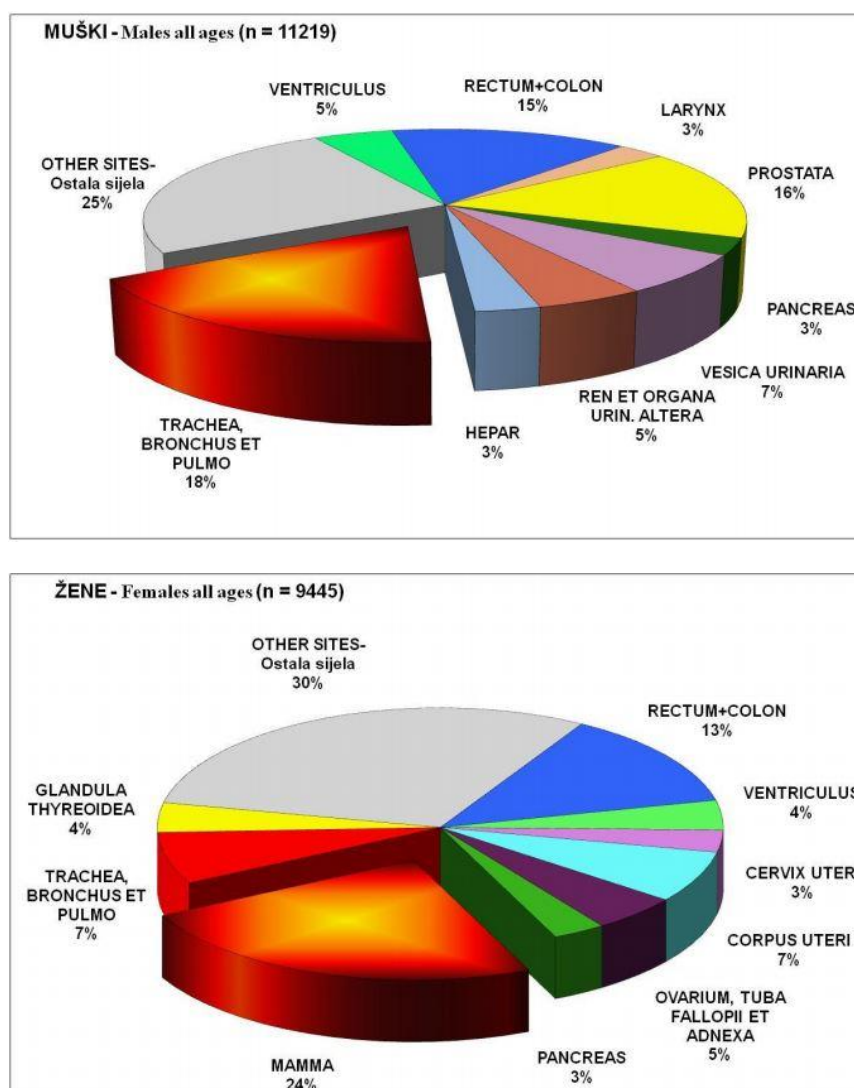
1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	6
3. ETIOLOGIJA.....	8
3.1. Pušenje i alkohol.....	9
3.2. Virusne infekcije.....	13
3.3. Ostali rizični čimbenici.....	17
3.4. Prekancerozna stanja i lezije.....	19
3.4.1. <i>Prekancerozna stanja</i>	19
3.4.2. <i>Prekancerozne lezije</i>	20
3.5. Endogeni čimbenici.....	23
4. PREVENCIJA.....	26
4.1. Primarna prevencija.....	27
4.2. Sekundarna prevencija.....	28
4.3. Tercijarna prevencija.....	30
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČAK.....	34
7. SAŽETAK.....	36
8. SUMMARY.....	39
9. LITERATURA.....	42
10. ŽIVOTOPIS.....	48

Napretkom medicine, poboljšanjem kvalitete života te produženjem očekivane životne dobi, u posljednjim desetljećima dolazi do sve veće prevalencije zloćudnih bolesti. U Hrvatskoj neoplazme predstavljaju velik javnozdravstveni problem te su drugi najvažniji uzrok smrti nakon bolesti srca i krvnih žila. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2012. godini ukupan broj novo dijagnosticiranih pacijenata s invazivnim rakom bio je 20 664, stopa incidencije iznosila je 482,3/100 000, a 13 704 osoba umrlo je od raka. U muškaraca, najčešća sijela raka su traheja, bronh i pluća (18 %), prostata (16 %), kolon (9 %), mokraćni mjehur (7 %) te rektum, rektosigma i anus (6 %), dok su u žena podaci malo drugačiji te prednjači dojka (24 %), zatim kolon (8 %), traheja, bronh i pluća (7 %), tijelo maternice (7 %), rektum, rektosigma i anus (5 %) (1).



Slika 1. Stope incidencije i mortalitet od raka u Hrvatskoj od 1990. do 2012. godine.

Preuzeto: (1)



Slika 2. i 3. Najčešća sijela raka prema spolu u Hrvatskoj u 2012. godini.

Preuzeto: (1)

Rak usne šupljine jedna je od najčešćih neoplazmi u oba spola, a incidencija mu je u stalnom porastu. Uvjerljivo najčešća neoplazma u usnoj šupljini je planocelularni karcinom te se ubraja se među deset najčešćih tumora u Europi i SAD-u. Prosječna incidencija iznosi 10/100 000 stanovnika. U svim zemljama svijeta oralni karcinom još je uvijek češći kod muškaraca, ali kako učestalost pušenja i konzumacije alkohola

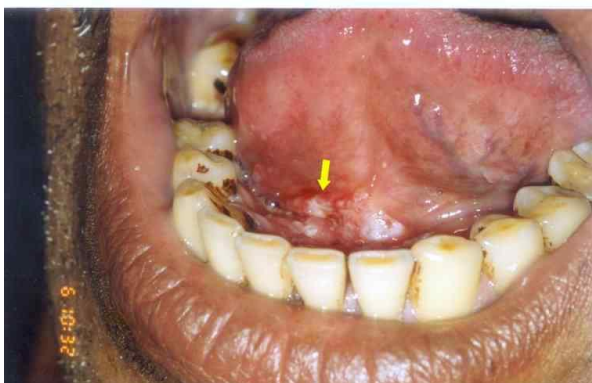
u žena sve više raste taj se omjer godinama smanjivao i sada prosječno iznosi 1,5 : 1 (2). Učestalost oralnog karcinoma raste s dobi te se u 95% slučajeva javlja poslije 40. godine života. Nakon 50. godine porast incidencije se ubrzava te doseže vrhunac između 60. i 70. godine života. Incidencija se također razlikuje među pripadnicima različitih rasa te je u crnih i hispano muškaraca veća nego u bijelih muškaraca (3, 4).

Tablica 1. Incidencija oralnog karcinoma po dobi, spolu i rasi na 100 000 stanovnika. Preuzeto: (4)

Rasa	Spol	Svi	0 to 19	20 to 29	30 to 39	40 to 49	50 to 59	60 to 69	70 to 79	80+
Sve rase	Svi	10.5	0.2	0.8	2.4	8.7	21.7	33.9	40.2	40.0
	Muškarci	15.5	0.2	0.8	2.8	12.7	33.8	51.9	58.9	59.4
	Žene	6.1	0.2	0.9	1.9	4.7	10.2	17.9	26.0	29.4
Bijela	Svi	10.6	0.2	0.8	2.1	8.5	21.8	34.7	41.7	41.2
	Muškarci	15.7	0.2	0.7	2.5	12.5	33.8	52.7	60.7	62.0
	Žene	6.1	0.2	0.8	1.7	4.4	10.1	18.4	27.0	30.0
Crna	Svi	10.7	0.3	0.9	2.3	10.2	25.9	35.8	37.0	27.6
	Muškarci	17.2	0.4	0.8	2.7	14.6	43.2	61.0	61.6	43.4
	Žene	5.7	0.2	0.9	2.0	6.2	11.3	16.2	20.5	19.5
Američki Indijanci/Domoroci s Aljaske	Svi	7.4	0.1	0.5	2.1	6.6	17.5	28.9	22.6	16.6
	Muškarci	9.7	0.0	0.3	3.1	8.8	24.7	39.5	29.0	15.2
	Žene	5.3	0.1	0.6	1.0	4.6	10.9	19.7	17.4	18.5
Azijati i stanovnici pacifičkog otočja	Svi	7.9	0.2	1.3	3.7	8.1	15.0	23.4	25.1	31.2
	Muškarci	10.9	0.2	1.2	4.2	11.5	21.8	34.4	36.0	35.6
	Žene	5.5	0.2	1.3	3.2	5.1	9.1	14.2	17.2	28.2
Hispano	Svi	6.1	0.2	0.5	1.3	4.4	11.4	20.1	25.4	27.8
	Muškarci	9.2	0.2	0.5	1.5	6.1	17.3	32.9	38.7	39.7
	Žene	3.6	0.2	0.6	1.0	2.7	5.9	9.2	15.6	20.9
Bijela hispano	Svi	6.3	0.2	0.5	1.3	4.6	11.7	20.4	25.6	28.2
	Muškarci	9.3	0.2	0.5	1.6	6.3	17.7	33.4	38.8	40.3
	Žene	3.7	0.2	0.6	1.1	2.8	6.0	9.4	15.7	21.2
Bijela ne-hispano	Svi	11.3	0.2	0.9	2.4	9.4	23.5	36.8	43.6	42.3
	Muškarci	16.7	0.2	0.9	2.9	14.1	36.5	55.4	63.2	63.9
	Žene	6.5	0.2	0.9	1.9	4.8	10.8	19.8	28.4	30.7

Unatoč činjenici da se javlja na pristupačnoj i vidljivoj lokalizaciji, oralni karcinom često ostaje neprepoznat dugo vremena te biva dijagnosticiran kada je već izrazito proširen. U trenutku otkrivanja, oko 45 % bolesnika već ima regionalne metastaze, a 10 % i udaljene. Upravo zbog toga je stopa smrtnosti kod ovog karcinoma dosta

visoka, prosječno preživljenje nakon 5 godina samo je 50 %, a pacijenti koji prežive imaju značajno narušenu kvalitetu života. Situacija bi se mogla bitno popraviti podizanjem svijesti stomatologa o važnosti detaljnog pregleda usne šupljine pri svakom posjetu jer je stopa preživljenja bolesnika s početnim tumorom preko 70 % (2, 5, 6). Stomatolozi bi prilikom pregleda trebali posebno obratiti pažnju na rizične lokalizacije u usnoj šupljini. U Europi i SAD-u 80 % oralnih karcinoma smješteno je na 20 % površine oralne sluznice na području koje svojim izgledom podsjeća na potkovu. Najčešća lokalizacija su prednje 2/3 jezika na koje otpada 30-50 % svih oralnih karcinoma, a potom slijedi dno usne šupljine. Na te dvije lokacije nalazimo preko 50 % svih oralnih karcinoma u Europi i SAD-u, dok je u Aziji najčešća lokalizacija bukalna sluznica. Ove razlike u lokalizaciji možemo pripisati različitim navikama ljudi u različitim dijelovima svijeta. Dok je u Europi većina karcinoma uzrokovana pušenjem i alkoholom, u Aziji je povezana s navikom žvakanja duhana, lista betela i areka oraha (2, 6).



Slika 4. Oralni karcinom u podjezičnom području, tipičnoj lokalizaciji za Europu i SAD. Preuzeto: (7)

Kako bismo se što učinkovitije mogli boriti protiv ove sve raširenije bolesti, iznimno je važno poznavati čimbenike koji vode do njenog nastajanja. Tek s iscrpnim poznavanjem uzroka možemo organizirati valjanu prevenciju, ranu dijagnostiku te efikasno liječenje i izlječenje. Upravo aspekti etiologije i prevencije bit će predmet interesa ovog rada.

3. ETIOLOGIJA

O etiologiji oralnog karcinoma napisani su mnogi radovi i provedena mnoga istraživanja. Vjeruje se da će se karcinom razviti kao rezultat međudjelovanja genetskih čimbenika, lokalnog djelovanja kancerogena i imunološkog (ne)odgovora. Osim već tradicionalnih rizičnih čimbenika pušenja i alkohola, zadnjih godina sve se više pažnje pridaje nekim novim čimbenicima kao što su virusne infekcije, prekanceroze i genetski aspekti same karcinogeneze. U daljnjem tekstu bit će prikazani glavni etiološki čimbenici u nastanku oralnog karcinoma i objašnjeni mehanizmi njihova karcinogenog djelovanja (3, 6, 9).



Slika 5. Rizični čimbenici za nastanak oralnog karcinoma. Preuzeto: (8)

3.1. Pušenje i alkohol

Pušenje i alkohol već se godinama smatraju najvažnijim etiološkim čimbenicima u nastanku raka aerodigestivnog trakta, a tako i karcinoma usne šupljine. Istraživanje profesora Viraga (1981) navodi podatak da je 94 % ispitanih bolesnika s oralnim karcinomom navelo da puši, a njih 95,6 % da redovito pije alkohol. Svaki od tih čimbenika za sebe je kancerogen, a njihovim sinergističkim djelovanjem rizik za

razvoj raka čak je 6 do 15 puta veći nego u populacije koja ne puši i ne konzumira alkohol (3, 6, 9).

Duhanski dim sadrži preko 8000 kemikalija od kojih je više od 70 dokazano kancerogeno. Neki od njih su nitrozamini, policiklički aromatski hidrokarbonati, aldehidi, benzen, razni metali i polonij. Koncentracija duhan-specifičnog-N-nitrosamina koji je jedan od najvažnijih kancerogena u cigaretama, najveća je u cigareta s velikom količinom katrana (22,3 - 28,1 mg/cigareta) i nikotina (1,78 - 2,42 mg/cigareta). Bez obzira na način konzumacije duhana, pušenjem cigareta, cigara, lule ili obrnutim pušenjem, kancerogeni prodiru u oralnu sluznicu, oštećuju DNA njenih stanica, uzrokuju pretvaranje normalnih stanica u displastične i to konačno rezultira nastankom planocelularnog karcinoma. Osim toga, otrovi koji se nalaze u duhanskom dimu oslabljuju imunološki sustav i smanjuju sposobnost uništavanja stanica promijenjenih rakom (3, 6, 9, 11). Rizik za razvoj oralnog karcinoma povećava se s brojem dnevno popušanih cigareta sve do količine od jedne i pol kutije nakon čega stagnira. Cigarete bez filtera imaju jači kancerogeni učinak od cigareta s filterom, dok su se cigarete s mentolom pokazale kao najmanje rizične (10).

Konzumacija alkoholnih pića također je jedan od etiološki najvažnijih čimbenika u razvoju oralnog karcinoma. Etanol sam po sebi nije dokazano kancerogen, ali njegovi metaboliti kao što je acetaldehid jesu. Također, neki od metabolita su i citotoksični i mutageni. U alkoholnim pićima osim etanola nalaze se i drugi spojevi, jedan od njih je i nitrozamin koji ima kancerogeno djelovanje (6).

Alkohol djeluje na sluznicu i izaziva karcinogenezu na dva načina, izravno i posredno. Izravno djelovanje očituje se direktnim djelovanjem kancerogena iz

alkoholnih pića na oralnu sluznicu. Dokazano je da karcinomi uzrokovani alkoholom najčešće nastaju na prednjem nepčanom luku, zatim na dnu usne šupljine i jeziku, odnosno na „putu“ koji alkoholno piće mora prijeći od boce do želuca. Postoji nekoliko načina štetnog djelovanja alkohola na oralnu sluznicu. Kao prvo, zbog slabijeg djelovanja aldehid dehidrogenaze od alkohol dehidrogenaze u usnoj šupljini, dolazi do nakupljanja citotoksičnog acetaldehida u sluznici. Nadalje, alkohol koji je otapalo, oštećuje neke od lipida koji formiraju staničnu membranu te sluznica postaje permeabilnija i podložnija štetnim čimbenicima. Osim toga, kronična konzumacija alkohola dovodi do atrofije slinovnica s posljedičnom hiposalivacijom. Kako slina inhibira mutagenost i klastogenost, smanjena količina sline mogla bi dovesti do pojačanog djelovanja kancerogena na sluznicu (6, 9). Osim izravnog djelovanja, alkohol na sluznicu usne šupljine djeluje i posredno. Posredno djelovanje alkohola očituje se u činjenici da alkoholičari često imaju manjkavu prehranu s deficitom vitamina i minerala koji su protukancerogeni, te su te osobe sklonije razvoju karcinoma (6). Kao i kod pušenja, povećanjem broja konzumiranih alkoholnih pića povećava se i rizik za razvoj karcinoma sve do platoa koji je, prema jednom od istraživanja, oko 20 žestokih pića dnevno. Također, miješanje više vrsta alkoholnih pića dovodi do većeg rizika od konzumacije samo jednoga. Neke studije čak navode da se vrste alkoholnog pića povezuju s različitim stupnjevima rizika te da je rizik čak veći kod konzumacije piva i vina nego kod žestokih pića (3, 10).



Slika 6. Oralni karcinom u području prednjeg nepčanog luka, na lokalizaciji tipičnoj za izravno djelovanje alkohola. Preuzeto: (12)

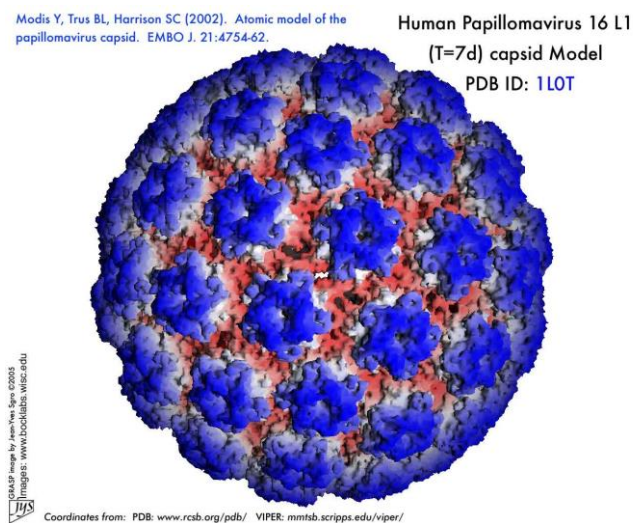
Još uvijek nije sa sigurnošću poznato na koji način alkohol i duhan djeluju sinergistički u nastanku oralnog karcinoma, ali postoji nekoliko teorija. Jedna od njih navodi da alkohol izaziva dehidraciju te tako omogućuje nitrozaminima i hidrokarbonatima iz duhana da lakše uđu u sluznicu. Druga teorija smatra da se zbog utjecaja alkohola na funkciju jetre povećava koncentracija acetaldehida u tkivima izloženim kancerogenima iz duhana, dok treća navodi da alkohol smanjuje apsorpciju iz crijeva te tako uzrokuje neadekvatan nutritivni status i imunokomprimiranost. U praksi se vjerojatno ne bismo mogli, niti bi za to bilo potrebe, odlučiti za samo jednu od teorija jer je jasno da su sve tri valjane te je najvjerojatnije najtočnije smatrati da u nastanku raka sudjeluju svi ti mehanizmi. (6)

Smatra se da je količina konzumiranog alkohola važniji čimbenik u nastanku oralnog karcinoma od broja popušanih cigareta. Ako pušač koji pije udvostruči količinu alkohola koju konzumira, imat će veći rizik za razvoj oralnog karcinoma nego ako udvostruči broj popušanih cigareta. Također, pušači koji ne piju imaju 2 do 4 puta veći rizik od populacije koja ne pije i ne puši, dok pušači koji piju taj rizik povećavaju na 6 do 15 puta (9).

3.2. Virusne infekcije

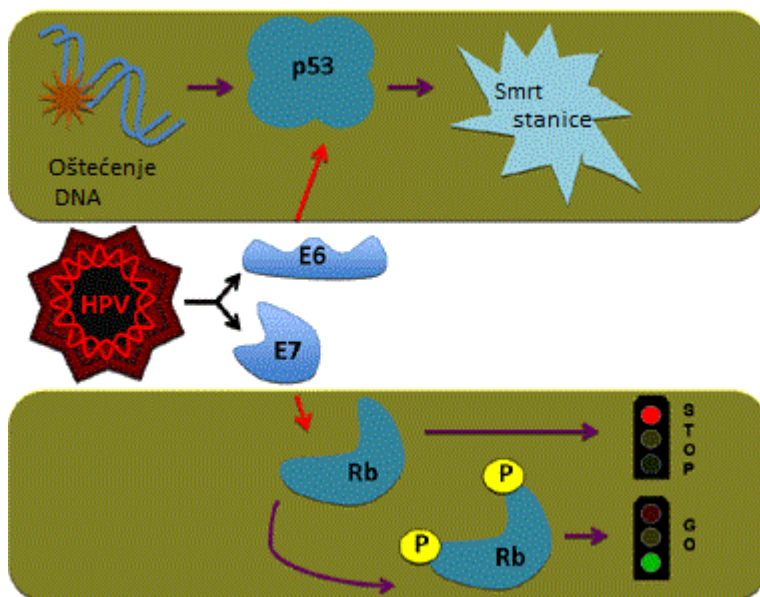
S nastankom oralnog karcinoma povezuju se i djelovanje nekih virusa kao što su humani papilloma virus (HPV), herpes simplex virus, Epstein Barr virus i virus humane imunodeficijencije (HIV). Od navedenih virusa, najveću povezanost s oralnim karcinomom ima HPV (6).

HPV je dvolančani DNA virus koji pripada obitelji Papillomaviridae. Jedan je od najčešće spolno prenosivih virusa s incidencijom od oko 5,5 milijuna slučajeva u svijetu. Poznato je da se virus prenosi seksualnim putem, kako vaginalnim seksom tako i oralnim i analnim, ali do sad još nisu dovoljno istraženi drugi načini prijenosa. Sigurni spolni odnos uz uporabu kondoma djelomično štiti od prijenosa HPV, ali ne u potpunosti jer se virus može prenijeti i preko nezaštićenih dijelova kože oko genitalija. Do sada je otkriveno preko 100 tipova virusa, a najmanje 15 ima onkogeni potencijal. S oralnim karcinomom povezujemo tip HPV-16 koji je također povezan i s anogenitalnim rakom (13).



Slika 7. HPV tip 16. Preuzeto: (14)

Za malignu transformaciju stanica povezanu s HPV-om su ponajviše odgovorna dva virusna gena, HPV E6 i E7. Ti virusni onkogeni kodiraju proteine koji sadrže 151 i 98 aminokiselina te su poznati po tome što mogu vezati i inaktivirati tumor-supresorske gene p53 i pRb. Protein E6 veže se na cink i može tvoriti kompleks s p53 i uzrokovati njegovu degradaciju, dok protein E7 formira kompleks s RB proteinima koji su negativni regulatori staničnog rasta. pRb u normalnim stanicama razgrađuje E2F transkripcijski faktor, no kada je blokiran s E7 dolazi do otpuštanja E2F u stanici. Ti slobodni E2F faktori aktiviraju ekspresiju nekolicine domaćinovitih gena koji su povezani s progresijom životnog ciklusa stanice, dok su proteini povezani s p53 i pRB inaktivirani s E6 i E7 i tako omogućuju stanici da izbjegne uobičajene kontrolne točke u životnom ciklusu. Smatra se da je združeno djelovanje ovih procesa odgovorno za malignu transformaciju stanica. Također, važno je napomenuti da oralni karcinomi povezani s HPV-om gotovo nikada nemaju genetske i epigenetske alteracije tumor supresora p53 i pRb. Za razliku od toga, u oralnim karcinomima koji nisu u vezi s HPV-om gotovo uvijek nalazimo mutacije tih gena. Osim p53 i pRb, i p16 pokazuje povezanost s oralnim karcinomom i HPV-om. Taj protein funkcionira kao tumor supresor vežući se za ciklin-D1 CDK4/CDK6 kompleks i sprječavajući fosforilizaciju Rb proteina. U oralnim karcinomima povezanim s HPV-om u često nalazimo preekspresiju toga gena, a zanimljivo je da su upravo ti karcinomi povezani s HPV-om i preekspresijom p16, okarakterizirani kao tumori s povoljnom prognozom (15).



Slika 8. Mehanizam djelovanja HPV-a na karcinogenezu. Preuzeto: (16)

S obzirom da činjenicu da je mehanizam nastanka oralnog karcinoma povezanog s HPV-om drugačiji od karcinoma nastalih pušenjem i alkoholom, ugrožene su i druge skupine ljudi. Tipični pacijent koji obolijeva od ovog karcinoma bijeli je muškarac, mlađe životne dobi, dobrog općeg zdravlja koji ne puši i ne pije, a sklon je rizičnom seksualnom ponašanju. Iako je rizično seksualno ponašanje jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj ovog karcinoma, istraživanje iz 2010. godine (Marur S et al) navodi podatak da je 50 % pacijenata s oralnim karcinomom povezanim s HPV-om imalo između jednog i pet seksualnih partnera, dok njih između 8 i 40 % negira prakticiranje oralnog seksa. Iz tih podataka možemo zaključiti da, iako je broj seksualnih partnera ključni čimbenik za razvoj oralnog karcinoma povezanog s HPV-om, ni osobe s malim brojem partnera nisu zaštićene (13).

I lokalizacija ovog karcinoma nešto se razlikuje te se najčešće pojavljuje u stražnjem dijelu usne šupljine, ponajviše u predjelu baze jezika i tonzila. Prognoza oralnih

karcinoma povezanih s HPV-om nešto je bolja od „tradicionalnih“ karcinoma jer ovi karcinomi bolje reagiraju na zračenje. Istraživanje (Chaturvedi et al., 2007) navodi podatak da je pri korištenju zračenja u terapiji, dvogodišnje preživljenje pacijenata oboljelih od oralnog karcinoma povezanog s HPV-om bilo značajno bolje od onih oboljelih od oralnog karcinoma koji nije povezan s HPV-om. No kada se u terapiji nije koristilo zračenje, rezultati su bili suprotni te su oboljeli od oralnog karcinoma koji nije povezan s HPV-om imali znatno bolju dvogodišnju stopu preživljenja (17).

Uvođenjem cjepiva za HPV u širu medicinsku praksu moglo bi doći do smanjena incidencije oralnog karcinoma povezanog s HPV-om, no preduvjet za to je da se i muška populacija počne cijepiti. Novija istraživanja (Gypsyamber D'Souza et al., 2014) navode da, nažalost, iako su u dobi u kojoj je cijepljenje preporučeno, 46,0 % žena i 79,3 % muškaraca nikad nije razgovaralo o cijepljenju sa svojim primarnim liječnikom. Nadalje, samo 29,9 % žena i 39,0 % muškaraca navelo je da se planira cijepiti u budućnosti (18). Dok se veličina procijepljene populacije ne poveća, trebalo bi u rutinske medicinske preglede uvesti testiranje na HPV kako bi se smanjila incidencija i povećala stopa ranog otkrivanja ovoga karcinoma.

Povezanost oralnog karcinoma i HIV-a još je uvijek nejasna. Singh i suradnici smatraju kako postoji mogućnost da HIV infekcija ubrzava razvoj oralnog karcinoma u bolesnika koji pripadaju rizičnoj skupini zbog poremećenog imunološkog sustava. Iz navedenoga možemo zaključiti da HIV sam po sebi najvjerojatnije nije uzročnik oralnog karcinoma. Smatra se da on posredno, djelovanjem na imunološki sustav zaraženoga, ubrzava razvoj oralnog karcinoma u pacijenata koji su izloženi rizičnim čimbenicima (9).

3.3. Ostali rizični čimbenici

Osim pušenja, duhan konzumiran na druge načine kao što su žvakanje i šmrkanje također može uzrokovati oralni karcinom. Uživanje bezdimnog duhana najrasprostranjenije je u zemljama južne Azije, ali je u stalnom porastu i u Europi i SAD-u. Duhan koji se konzumira žvakanjem i ušmrkavanjem gotovo uvijek sadrži još neke dodane kancerogene tvari. U Indiji je uobičajeno duhan miješati s listom betela (*Piper betle*), nasjeckanim areka orahom (*Areca catechu*) i praškom gašenog vapna. Mali komadi areka oraha miješaju se s drugim sastojcima te motaju u list betela kako bi se dobio konačni proizvod koji se naziva Paan i koji se žvače. Ti dodaci duhanu još su genotoksičniji od samog duhana, a dodaju se kako bi se pojačao psihotropni učinka nikotina. Istraživanja provedena na tajvanskoj populaciji koja ne miješa areka orah s duhanom, već ga konzumira samoga, pokazala su da i je areka orah kancerogen. U zemljama gdje je uživanje bezdimnog duhana rasprostranjenije od pušenja, oralni karcinom najčešće se razvija na bukalnoj sluznici te među mlađom populacijom jer mnogo mladih prakticira ovu štetnu naviku (6, 9, 19).



Slika 9. Paan. Preuzeto: (20)

U prošlosti se smatralo da loša oralna higijena, neadekvatni ispuni, manjkavo zubalo i lokalne mehaničke iritacije mogu uzrokovati oralni karcinom. Danas se polako odustaje od te činjenice jer je jasno da upravo takav klinički nalaz često nalazimo kod teških pušača i alkoholičara, te da je za razvoj karcinom kod njih ipak odgovorno pušenje i alkohol. Također, bilo je nekih istraživanja koja su pokazala da alkohol iz otopina za ispiranje usne šupljine može uzrokovati oralni karcinom, međutim također je uočeno da su upravo pušači i konzumenti alkohola najviše koristili te otopine, tako da te podatke ne možemo uzimati kao potpuno relevantne (3, 6). Teoretski je moguća i kemijska kancerogeneza iz metala u stomatološkoj uporabi. Više epidemioloških istraživanja pokazalo je da je nikal koji se oslobađa iz svojih legura pod utjecajem sline, kancerogen in vitro. Također, utvrđeno je da su i organski i anorganski oblik žive kancerogeni, ali nema podataka o njihovom utjecaju na maligne bolesti glave i vrata (9).

Insuficijentna i manjkava prehrana s nedostatkom vitamina i minerala mogla bi također pridonijeti nastanku oralnog karcinoma. Postoji statistički značajna povezanost između prehrane manjkave voćem i/ili povrćem i nastankom oralnog karcinoma. Također, među bolesnicima s oralnim karcinomom često nalazimo manjak vitamina A, B2 i beta karotena (9). Nadalje, dokazano je da se konzumacijom hrane bogate nitrozaminima kao što su usoljena riba, dimljeno meso i ukiseljeno povrće povećava rizik za razvoj oralnog karcinom (6, 9).

Neke literature navode i druge rizične čimbenike kao što su dugotrajna uporaba imunosupresiva, izloženost azbestu i mineralnim vlaknima te onečišćenje okoliša, no uloga tih čimbenika zahtijeva daljnje ispitivanje (3, 6).

3.4. Prekancerozna stanja i lezije

Prekanceroze oralne sluznice patološke su promjene koje se mogu razviti u zloćudne lezije, a dijele se na prekancerozna stanja i prekancerozne lezije. Prekancerozna stanja su poremećaji općeg stanja organizma povezani sa znatnim porastom rizika od razvoja karcinoma, dok prekancerozne lezije označuju morfološki već promijenjeno tkivo koje mnogo češće kancerizira od nepromijenjene sluznice (21).

3.4.1. *Prekancerozna stanja*

U prekancerozna stanja povezana s oralnim karcinomom ubrajamo atrofični glositis u terciarnom luesu, Plummer-Vinsonov sindrom i submukoznu fibrozu.

U prošlosti je lues bio vrlo važan predisponirajući čimbenik za razvoj oralnog karcinoma. Četrdesetih godina prošlog stoljeća bio je povezan s 30 % karcinoma jezika i 10 % karcinoma dna usne šupljine. Iako i danas terciarni lues smatramo prekanceroznim stanjem te je neosporno da je atrofični epitel jezika znatno vulnerabilniji prema učinku kancerogena, smatra se da ta povezanost više nije toliko značajna, pogotovo nakon uvođenja antibiotika u terapiju (9, 21).

Glavno obilježje Plummer-Vinsonova sindroma je sideropenična anemija koju prati disfagija. Utvrđena je povezanost tog stanja s oralnim karcinomom, a najčešće su zahvaćene žene stare između 40 i 60 godina u skandinavskim zemljama. Smatra se da oralni karcinom povezan s ovim sindromom nastaje zbog atrofije epitela gornjeg dijela probavnog trakta koja ga prati (9, 21).

Osim atrofičnog glositisa i Plummer-Vinsonovog sindroma, vrlo važno prekancerozno stanje je i submukozna fibroza. Nju karakterizira izrazito umnoženo,

čvrsto i homogeno hijalino vezivno tkivo u stromi sluznice koje onemogućava bolesniku da normalno otvara usta, te se javljaju poteškoće u žvakanju, govoru i gutanju. Ovo stanje gotovo se isključivo javlja kod Indijaca i Pakistanaca, a u Indiji je 40-50 % bolesnika s oralnim karcinomom prvo bolovalo od submukozne fibroze. Etiologija ove bolesti nije potpuno jasna, no smatra se da nastaje zbog preosjetljivosti na jake začine i list betela. Ovo prekancerozno stanje maligno alterira u dosta velikom postotku. Istraživanje u indijskoj populaciji utvrdilo je da je u 7,6 % ispitanika došlo do maligne aliteracije, dok je istraživanje u Kini malignu transformaciju pronašlo u 1,19 % slučajeva (9, 21).

3.4.2. Prekancerozne lezije

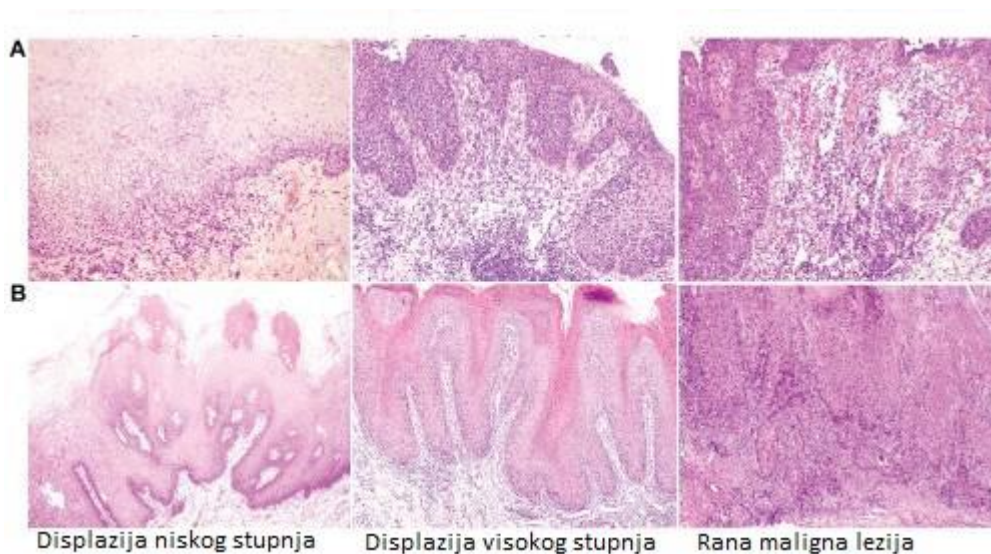
Prekancerozne lezije možemo podijeliti na prave ili histološki verificirane i one potencijalne. Prave prekancerozne lezije značajnije su u nastanku oralnog karcinoma i njih možemo definirati kao lezije kod kojih histološki supstrat pokazuje epitelnu displaziju.

Oralna epitelna displazija označava poremećaj u procesu keratinizacije čiji su rezultat nezrele stanice „s greškom“. Predstavlja histološki dokaz premalignosti, a klinički se pojavljuje kao leukoplakija, eritroplakija i leukoeritroplakija. Literatura navodi podatak kako će se u prosječno 13,8 % od 240 bolesnika s oralnom epitelnom displazijom razviti oralni karcinom u razdoblju od 20 godina, dok se u prospektivnom istraživanju u 16 % bolesnika s epitelnom displazijom u razdoblju od 33,6 mjeseci razvio oralni karcinom (9, 21, 22).

Danas se najznačajnijim prekanceroznim lezijama za razvoj oralnog karcinoma smatraju leukoplakija i eritroplakija.

Leukoplakija se definira kao bijela lezija koju nije moguće svrstati niti u jednu drugu bolest i nije povezana ni s jednim fizikalnim ili kemijskim čimbenikom osim duhana, a ne može se sastrugati. Procjenjuje se da je prevalencija leukoplakije u svijetu između 0,5 % i 3,46 %, a stopa maligne transformacije između 0,7 % i 2,9 %. Oko 10 % svih leukoplakija je idiopatsko, dok je preostalih 90 % povezano s konzumacijom duhana i/ili areka oraha. Prevalencija displazije u leukoplakiji iznosi između 5 % i 28 %. Iako je ona marker za maligni potencijal leukoplakije, neke leukoplakije s displazijom nikada neće maligno alterirati, dok će se neke leukoplakije bez displazije razviti u oralni karcinom. Veći rizik za malignu alteraciju imaju idiopatske, nehomogene, generalizirane leukoplakije i leukoplakije koje se nalaze na visokorizičnim lokalizacijama kao što su jezik, dno usne šupljine, retromolarno područje i meko nepce uz retromolarno područje (9, 23, 24, 25).

Poseban oblik leukoplakije je proliferativna verukozna leukoplakija i taj entitet ima vrlo visok stupanj maligne transformacije od 70,3 % . Najčešće alteriraju lezije na jeziku i gingivi, a prosječno vrijeme potrebno da lezija maligno alterira od prve dijagnoze je 7,7 godina. Ovaj entitet 4 puta je češći u žena nego u muškaraca, te također češće maligno alterira u žena (74,4 % : 54,4 %). Samo 31 % oboljelih navodi da konzumira duhan u bilo kojem obliku dok ostali nikada nisu pušili ili su prestali pušiti najmanje godinu dana prije nastanka leukoplakije, tako da možemo zaključiti da ovaj oblik leukoplakije nije snažno povezan s pušenjem (9, 24).



Slika 10. Razvoj oralnog karcinoma u pacijenta s leukoplakijom. Preuzeto: (25)

Eritroplakija je entitet analogan s leukoplakijom koji se definira kao nespecifična bašunasta crvena naslaga koja se ne može pripisati niti jednoj drugoj bolesti ili stanju, te se ne može sastrugati. Eritroplakija nosi najveći rizik za malignu transformaciju od svih prekanceroznih lezija. Klinička praksa dokazala je da 91 % slučajeva eritroplakije pokazuje izraženu epitelnu displaziju, a 50 % svih eritroplakija i znakove oralnog planocelularnog karcinoma, u trenutku postavljanja dijagnoze. Najčešće se javlja u starijih muškaraca, a rizična mjesta u usnoj šupljini su dno usne šupljine, lateralni dijelovi jezika, retromolarni jastučić i meko nepce (21, 25, 26).

Osim leukoplakije i eritroplakije, istraživanja navode i povezanost oralnog lihena s oralnim karcinomom, no stavovi oko te tvrdnje neujednačeni su te ih treba pomnije istražiti. Nadalje, neki autori smatraju da je najjače premaligno stanje oralnog karcinoma upravo oralni karcinom. Koliko god ta tvrdnja bila neobična i kontradiktorna, treba je uzeti u obzir jer je učestalost razvoja drugog primarnog

tumora nakon oralnog karcinoma između 10 i 27 %, a 60 % tih tumora razvije se upravo u gornjem aerodigestivnom traktu (9).

3.5. Endogeni čimbenici

Kako je svaki čovjek genotipski i fenotipski svojevrsna jedinka, pojedinci izloženi istim čimbenicima neće razviti iste promjene. Sukladno tome, samo mali dio osoba izloženih rizičnim čimbenicima za razvoj oralnog karcinoma oboljet će od njega. Ova shvaćanja svojevrsni su dokaz da na razvoj oralnog karcinoma znatno utječu endogeni čimbenici (3, 9). Neki od endogenih čimbenika koji se spominju u literaturi su HLA antigeni, osjetljivost na mutacije te gubitak heterozigotnosti ključnih lokusa na nekim kromosomima (9, 27).

Glavni geni čije mutacije uzrokuju razvoj oralnog planocelularnog karcinoma su protoonkogeni i tumor-supresorski geni. Protoonkogeni su geni koji kodiraju proteine uključene u rast i diferencijaciju stanica, a veliki broj njih potencijalno je uključen u razvoj oralnog karcinoma. Neki od protoonkogeni čije su mutacije uključene u razvoj oralnog karcinoma su ras, myc, erb-B, bcl-1, bcl-2, int-2, CK8, CK19 i gen za ciklin-D1. Tumor-supresorski geni su geni koji negativno reguliraju rast i diferencijaciju stanica, a gubitak njihove aktivnosti poznati je uzrok zloćudne preobrazbe. Neki od poznatih tumor-supresorskih gena povezanih s oralnim karcinomom su p53, Rb i p16INK4A. Oni se nalaze na kromosomima koji su podložni mutacijama koje se očituju kao gubitak dijela kromosoma, a više od 50 % svih oralnih karcinoma sadrži neku od mutacija na p53 (3, 28).

Da bi došlo do gubitka funkcije tumor-supresorskih gena, njihove obje kopije moraju biti izgubljene ili inaktivirane, odnosno mora doći do gubitka heterozigotnosti. Gubitak heterozigotnosti na ključnim lokusima kromosoma jedan je od potencijalnih markera za razvoj oralnog karcinoma. U literaturi se spominje kao jedan od mogućih neovisnih pokazatelja rizika u koji se danas polaže najviše nade. Gubitak heterozigotnosti na različitim lokusima nosi i različiti rizik za razvoj oralnog karcinoma. Istraživanje iz 2012. godine (Lewei Zhang et al.) pokazalo je kako gubitak heterozigotnosti na na 3p i/ili 9p nosi veliki rizik za razvoj karcinoma budući da je u 97,7 % slučajeva došlo do progresije lezije u karcinom (27).

Posljednjih godina sve se više pažnje pridaje epigenetskim utjecajima na razvoj oralnog karcinoma. Epigenetika se bavi proučavanjem utjecaja okolišnih čimbenika na regulaciju genske aktivnosti, odnosno izučavanjem nasljednih varijacija genske ekspresije koje se odvijaju bez promjene DNA sekvence. Novija istraživanja navode podatak kako je moguće da upravo epigenetske promjene imaju značajniju ulogu u nastanku i progresiji oralnog karcinoma od genetskih. Glavna epigenetska modifikacija u tumorima je metilacija. Promjene u obrascima metilacije mogle bi igrati vrlo važnu ulogu u nastanku tumora jer su često povezane s gubitkom genske ekspresije i inaktivacijom gena koji su zaduženi za popravak DNA. Osim metilacije, druga dva važna epigenetska mehanizma povezana s oralnim karcinomom su modifikacija histona i poremećena ekspresija miRNA. Kao i metilacija, i ova dva mehanizma djeluju na gensku ekspresiju te posljedično inaktiviraju i pojačano aktiviraju neke od gena (28, 29).

U genetskim, epigenetskim i molekularnim aspektima nastanka oralnog karcinoma definitivno leži budućnost borbe protiv ove zloćudne bolesti. Vrlo je vjerojatno da će u budućnosti biti otkriveni i potvrđeni neki od molekularnih markera uz pomoć kojih ćemo moći sa značajno većom sigurnošću odrediti koji će od pojedinaca izloženih rizičnim čimbenicima razviti oralni karcinom, a koji neće. Kada takvi markeri budu poznati, bit će puno lakše rano dijagnosticirati oralni karcinom i pružiti adekvatno i uspješno liječenje (27, 28, 29).

Prevenција bolesti označava sve postupke kojima se bolest sprječava. Razlikujemo primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju svake bolesti pa tako i oralnog karcinoma (30).

4.1. Primarna prevencija

Primarna prevencija obuhvaća uklanjanje rizika, odnosno uzroka bolesti i unapređenje općeg zdravlja, a usmjerena je na zdravu populaciju (30).

Primarna prevencija oralnog karcinoma usmjerena je na uklanjanje rizičnih čimbenika, odnosno prestanak pušenja i konzumacije alkohola, prestanak uporabe bezdimnih duhanskih pripravaka, seksualno odgovorno ponašanje i cijepljenje protiv HPV-a. Nadalje, ključno je u prevenciji svih malignih stanja, a tako i oralnog karcinoma ojačati imunološki sustav i osigurati adekvatni nutritivni status (6).

Istraživanja su pokazala da pojedine skupine spojeva koja se nalaze u nekim namirnicama imaju zaštitnu ulogu i smanjuju rizik od razvoja oralnog karcinoma. Jedna od skupina takvih spojeva su polifenoli. Njih možemo pronaći u biljkama, posebno voću, sjemenkama i lišću, a značajni su jer pomažu vitaminima i enzimima u borbi protiv oksidativnog stresa. Do danas je otkriveno više od 8 000 fenolnih spojeva, a poznate namirnice koje obiluju polifenolima su voće, povrće, cjelovite žitarice, čokolada te pića poput čaja i vina. Od svih do sada istraženih polifenola naj snažniji antikancerogeni učinak imaju polifenoli iz čaja. 1999. godine provedeno je prvo kliničko istraživanje o utjecaju polifenola iz čaja na oralni karcinom (Ning et al.). U dvostruko slijepom istraživanju sudjelovala su 64 pacijenta, oba spola, većinom pušači s dijagnosticiranom leukoplakijom. Pola ispitanika uzimalo je

mješavinu zelenog čaja, a druga polovica placebo u razdoblju od 6 mjeseci. Na kraju istraživanja, oralne lezije bile su značajno smanjene u 38 % pacijenata koji su uzimali mješavinu zelenog čaja i u samo 10 % pacijenata koji su uzimali placebo (31, 32).

4.2. Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija obuhvaća rano prepoznavanje oboljelih kako bi se na vrijeme spriječilo napredovanje bolesti i poboljšali izgledi za preživljenje. Sekundarna prevencija iznimno je važna u slučaju oralnog karcinoma jer se većina slučajeva dijagnosticira u uznapredovaloj fazi. Pri prvom pregledu čak 85 % bolesnika ima tumor od 2 cm ili veći, dok 60 % bolesnika ima tumor veći od 4 cm koji zahvaća i okolne strukture. Vrlo je važno promijeniti tu statistiku jer pacijenti kojima je oralni karcinom dijagnosticiran u ranoj fazi imaju petogodišnje preživljenje 80% za razliku od onih kojima je karcinom dijagnosticiran u fazi kada su zahvaćeni regionalni limfni čvorovi, čije je petogodišnje preživljenje 40 % (30, 33).

Kako bi se povećale šanse za rano otkrivanje oralnog karcinoma, vrlo je bitno educirati pacijente kako bismo što više smanjili prvo izgubljeno vrijeme, odnosno vrijeme od pojave prvih simptoma do dolaska na pregled. Jedan od razloga za kasni odlazak liječniku je taj što je javnost vrlo slabo informirana o oralnom karcinomu, a podaci iz literature navode da između 30 % i 50 % populacije nikada nije čulo za oralni karcinom (6, 33). Sarode et al. smatraju da bi samopregled usne šupljine mogao biti jedan od potencijalnih načina za smanjenje morbiditeta i mortaliteta oralnog karcinoma. U sklopu istraživanja u Indiji, 34 000 pacijenata bilo je podvrgnuto samopregledu nakon čega su pregledani i od stručnih osoba. Utvrđeno je

da je osjetljivost ove metode bila samo 18 %, dok je specifičnost bila oko 100 % (6, 33, 34).

Osim pacijenata, iznimno je važno dodatno educirati stomatologe i doktore opće medicine kako bi se smanjilo drugo izgubljeno vrijeme, odnosno vrijeme od prvog pregleda do upućivanja u specijaliziranu ustanovu za liječenje malignih tumora. Istraživanje profesora Viraga iz 1983. godine navodi podatak da samo 25 % bolesnika pri prvom pregledu dobije točnu dijagnozu, a druga istraživanja navode da drugo izgubljeno vrijeme može varirati od 0 dana pa do više od 6 mjeseci s medijanom od 3 do 5 tjedana. Drugo izgubljeno vrijeme duže je u pacijenata starijih od 40 godina, a stomatolozi općenito brže dijagnosticiraju oralni karcinom od liječnika opće prakse (6, 34).

Osim edukacije pacijenata i stomatologa vrlo važni su i *screening* programi. „The American Cancer Society“ preporuča provoditi *screening* svake tri godine u pacijenata koji nemaju simptome i koji su stari između 20 i 40 godina, dok bi starije pacijente koji su također bez simptoma trebalo pregledavati svake godine. Pacijenti koji puše i konzumiraju alkohol smatraju se pacijentima visokog rizika i njih bi trebalo uključiti u *screening* program svake godine, bez obzira na dob (35).

Iako je vizualni pregled još uvijek zlatni standard u otkrivanju oralnog karcinoma, posljednjih godina sve se više uvode nove metode *screeninga*. Neke od tih metoda su fluorescentna vizualizacija uz pomoć aparata koji se naziva VELscope i koji zamjećuje promjene u normalnoj autofluorescenciji koje su povezane s promjenama koje nastaju u tkivu pri kancerogenezi, zatim uporaba toluidinskog modrila, markera iz sline te genetsko profiliranje pacijenata. Dok te metode ne uđu u širu praksu, svi

stomatolozi trebali bi imati na umu da kvalitetan pregled usne šupljine traje samo 90 sekundi, ne zahtijeva posebnu opremu ni spretnost, a može spasiti nečiji život (35).

4.3. Tercijarna prevencija

Tercijarna prevencija usmjerena je na prepoznavanje i zbrinjavanje onih stanja koja se ne mogu liječiti ili kod kojih unatoč liječenju nastaju posljedice. Njezin glavni cilj je očuvati kvalitetu života oboljelog (30).

Terapija oralnog karcinoma provodi se u skladu s veličinom i stadijem tumora. Male tumorske lezije podjednako se uspješno liječe i operacijom i radioterapijom, ali radioterapija ima prednost ako bi operacija ostavila prevelike defekte. Kod uznapredovalih tumora koristimo kombinirano liječenje, operativno i radioterapiju, uz disekcije vrata ukoliko su potrebne. Kemoterapija je metoda izbora samo za velike, uznapredovale, neoperabilne tumore (5).

Bez obzira na primijenjenu vrstu liječenja, pacijenti koji su preboljeli oralni karcinom imaju fizičke i psihičke posljedice koje im značajno narušavaju kvalitetu života. U istraživanju provedenom u Španjolskoj 2012. godine Lopez-Jornet et al. su uz pomoć dva različita upitnika utvrdili kvalitetu života pacijenata u procesu liječenja oralnog karcinoma. Rezultati su pokazali da je samoprocijenjena kvaliteta života bila povezana s lokalizacijom tumora i dobi pacijenta, tako da su pacijenti stariji od 65 godina imali bolje rezultate. Pacijenti čiji su tumori bili tretirani u ranijim stadijima, imali su bolju kvalitetu života od onih tretiranih u kasnim stadijima, a pacijenti podvrgnuti kombiniranoj terapiji, operaciji, radioterapiji i kemoterapiji, imali su najgore rezultate (36).

Metode koje koristimo u liječenju oralnog karcinoma ostavljaju trajne posljedice na oralnoj sluznici, žlijezdama slinovnicama, kostima, zubima i muskulaturi glave i vrata. Nuspojave koje navode pacijenti koji se liječe od oralnog karcinoma, mogu se podijeliti na one akutne koje nastaju otprilike 2 tjedna nakon početka liječenja i one kronične koje nastaju po završetku liječenja. U akutne nuspojave spadaju mukozitis, promjene u sastavu sline, promjena okusa, razne infekcije i parodontna bol, dok su kronične nuspojave trizmus, fibroza i posljedična malnutricija, osteoradionekroza, karijes i kserostomija. Sve te nuspojave izrazito su neugodne za pacijenta i utječu na kvalitetu života. Kako bi što većem broju pacijenata olakšali proces liječenja i omogućili im normalan nastavak života nakon izlječenja, stomatolozi bi se trebali vrlo aktivno uključiti u proces liječenja te osigurati pacijentu adekvatnu njegu prije početka liječenja, za vrijeme liječenja i poslije liječenja (37, 38, 39). Osim toga, pacijenta treba upozoriti na činjenicu da bi morao imati kvalitetnu i izbalansiranu prehranu te mu savjetovati da prestane sa svim štetnim navikama koje su rizični čimbenici za razvoj oralnog karcinoma.

Osim fizičkih posljedica, maligne bolesti ostavljaju i trajne psihičke posljedice na oboljele. Stomatolog bi u sklopu svog rada trebao pružiti potporu oboljelom te, ako je potrebno, uputiti ga stručnoj osobi, psihologu ili psihijatru. Također, od velike koristi mogle bi biti i razne udruge i grupe oboljelih od iste bolesti, gdje bi pacijent mogao podijeliti svoja iskustva, probleme i strahove te čuti iskustva drugih (38, 39, 40).

Glavnu ulogu u etiologiji oralnog karcinoma još uvijek imaju već godinama poznati rizični čimbenici, pušenje i alkohol, a izloženost tim čimbenicima upravo je proporcionalna s rizikom za razvoj oralnog karcinoma. Osim alkohola i pušenja, posljednjih desetljeća sve se više pažnje pridaje nekim novim etiološkim čimbenicima kao što su virusne infekcije, osobito infekcije virusom HPV-a te endogenim faktorima koji nose rizik za razvoj oralnog karcinoma. Mnogi istraživači smatraju da je upravo u genetskim, epigenetskim i molekularnim čimbenicima budućnost borbe protiv oralnog karcinoma. Nadalje, ključ smanjenja incidencije oralnog karcinoma leži u pravilnoj i pravovremenoj prevenciji, kako primarnoj, tako i sekundarnoj i tercijarnoj. Najznačajniji aspekti prevencije definitivno su primarna i sekundarna prevencija, odnosno rano otkrivanje oboljelih, a njih možemo postići jedino zajedničkim djelovanjem i edukacijom pacijenata, stomatologa i doktora opće medicine.

Iz svih činjenica iznesenih u ovom diplomskom radu možemo zaključiti da je oralni karcinom ozbiljan javnozdravstveni problem čija je incidencija u porastu. Jedini način za efikasno suzbijanje ove zloćudne bolesti uska je suradnja pacijenata koji će iz svoje okoline ukloniti rizične čimbenike, ponajviše alkohol i duhan, i stomatologa koji će rano dijagnosticirati svaku potencijalno zloćudnu promjenu. Najznačajniji aspekt prevencije oralnog karcinoma definitivno je rano dijagnosticiranje promjene jer stopa preživljenja i kvaliteta života oboljelog drastično opadaju kako vrijeme prolazi, a taj je aspekt u domeni stomatologa. Zbog svega navedenog bitno je zaključiti kako bi svi stomatolozi trebali imati na umu da kvalitetan pregled usne šupljine traje samo 90 sekundi, ne zahtijeva posebnu opremu ni spretnost, a može spasiti nečiji život.

Oralni karcinom jedna je od 10 najčešćih neoplazmi u Europi i SAD-u, a incidencija mu je u stalnom porastu i prosječno iznosi 10/100 000 stanovnika. Učestalost mu raste s dobi, češći je u muškaraca iako incidencija u žena raste. 80 % svih oralnih karcinoma smješteno je na 20 % površine oralne sluznice, na području koje svojim izgledom podsjeća na potkovu, a smrtnost je vrlo visoka jer se u preko 45 % slučajeva dijagnosticira tek kada su već prisutne metastaze.

Glavni etiološki čimbenici u nastanku oralnog karcinoma i dalje su alkohol i pušenje. U alkoholnim pićima i duhanu nalazimo brojne kancerogene koji djeluju na oralnu sluznicu i uzrokuju malignu transformaciju. Osim toga, alkoholičari i pušači često imaju neadekvatan nutritivni status i oslabljen imunološki sustava te su podložniji štetnim agensima.

Posljednjih godina sve se više pažnje pridaje virusnim infekcijama u etiologiji oralnog karcinoma, ponajviše HPV-16. Dokazano je da taj virus, uz pomoć virusnih gena E6 i E7, inaktivira tumor-supresore p53 i pRb. Nadalje, kako je svaki čovjek genotipski i fenotipski svojevrsna jedinka, svi pojedinci izloženi istim rizičnim čimbenicima neće razviti oralni karcinom. Upravo ta činjenica potvrđuje nam da su u etiologiji oralnog karcinoma izrazito bitni endogeni čimbenici, genetske, epigenetske i molekularne promjene.

Osim navedenog, bitni etiološki čimbenici za razvoj oralnog karcinoma su i uživanje bezdimnog duhana, prehrana manjkava voćem i povrćem, te prenkancerозна stanja i lezije.

Kako bi se smanjila incidencija oralnog karcinoma, vrlo je bitno osigurati adekvatnu prevenciju, primarnu, sekundarnu i tercijarnu, s posebnim naglaskom na primarnu prevenciju i rano dijagnosticiranje.

Etiology and prevention of oral cancer

Oral cancer is one of the 10 most common neoplasm in Europe and the USA, and the incidence of it is constantly increasing, up to 10/100 000 inhabitants at the moment. The incidence increases with age and it is still more common in men, although the incidence in women is growing. 80% of all oral cancers is placed at 20% of the oral mucosa, the area that looks like a horseshoe, and the mortality rate is very high because of the fact that over 45% of cases are diagnosed when they already had metastases.

Main etiological factors for oral cancer development are smoking and alcohol consumption. In those products we can find a lot of carcinogens that have negative effect on oral mucosa. Furthermore, people who smoke and drink alcohol excessively often don't eat well and have weak immune system. Because of that they are more prone to carcinogen agents.

In the past years researchers are more focused on some new aspects of oral cancer etiology, one of them is the viral infections, especially HPV-16 infection. It is known that HPV genes E6 and E7 bind to tumor-suppressor genes p53 and pRb and inactivate their effects. Due to the fact that every person is an unique individual, genetically and phenotypically, we can assure that endogenic, genetic, epigenetic and molecular aspects are extremely important in oral cancer etiology.

In addition, important etiological factors for oral cancer development are also tobacco chewing, diet deficient in fruits and vegetables and precancerous conditions and lesions.

It is very important to ensure adequate prevention if we want to low oral cancer incidence rates. Primary, secondary and tertiary prevention are all very important but the accent should be on primary prevention and early cancer detection.

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012., Bilten 37, Zagreb, 2015.
2. Belušić-Gobić M, Juretić M, Cerović R, Rogić M. Karcinom usne šupljine i orofarinksa – sociodemografske i kliničke karakteristike pacijenata liječenih kirurški na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. *Medicina fluminensis*. 2014; 50(1): 80-90.
3. Greenberg MS, Glick M. *Burketova oralna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
4. <http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/OralCancer/OralCancerIncidence.htm> gledano 13. 6. 2015.
5. Kusić Z, Bolanča A, Fröbe A. *Onkologija za studente dentalne medicine*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
6. Knežević G. *Oralna kirurgija, 2. dio*. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
7. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityscfloorofmouth.html> gledano 15. 6. 2015.
8. <http://www.slideshare.net/portmanhealthcare/all-you-need-to-know-about-oral-cancer-mouth-cancer-action-month> gledano 15. 6. 2015.
9. Macan D. *Uloga alkohola u nastanku karcinoma usne šupljine (disertacija)*, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1999.

10. Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer*. 2003; 72(4): 1369-75.
11. Hecht SS, Szabo E. Fifty Years of Tobacco Carcinogenesis Research: From Mechanisms to Early Detection and Prevention of Lung Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014; 7(1): 1-8.
12. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityscoropharynx.html> gledano 16. 6. 2015.
13. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18(3): 439-44.
14. <http://virology.wisc.edu/virusworld/images/hpv-rwb.jpg> gledano 16. 6. 2015.
15. Haddad RI. Human Papillomavirus Infection and Oropharyngeal Cancer, American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting, 2007.
16. <http://genetics.thetech.org/ask/ask359> gledano 17. 6. 2015.
17. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence Trends for Human Papillomavirus–Related and –Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 612-19.
18. D’Souza G, Kluz N, Wentz A, Youngfellow RM, Griffioen A, Stammer E et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. *Cancers*. 2014; 6: 1691-704.

19. Warnakulasuriya S, Trivedy C, Peters TJ. Areca nut use: an independent risk factor for oral cancer. *BMJ*. 2002; 324(7341): 799–800.
20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1122751/figure/FN0x98ce4a8.0x9b059a0/> gledano 19. 6. 2015.
21. Cekić-Arambašin A. i suautori. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
22. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995; 79(3): 321-9.
23. Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J max-fac Surg*. 1977; 5: 69-75.
24. Feller L, Lemmer J. Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review. *Int J Dent*. 2012; 2012: 540-61.
25. Liu W, Shi L, Wu L, Feng J, Yang X, Li J et al. Oral Cancer Development in Patients with Leukoplakia – Clinicopathological Factors Affecting Outcome. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34773. PubMed Central PMCID: PMC3326047.
26. Tanaka T, Ishigamori R. Understanding Carcinogenesis for Fighting Oral Cancer. *J Oncol*. 2011; 2011: 1-10.
27. Zhang L, Poh CF, Williams M, Laronde DM, Berean K, Gardner PJ et al. Loss of Heterozygosity (LOH) Profiles – Validated Risk Predictors for Progression to Oral Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012; 5(9): 1081–9.

28. Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt MLB , Mohammad S. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2011; 10(2): 132–7.
29. Gasche JA, Goel A. Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncol.* 2012; 8(11): 1407–25.
30. Bočina I. Prevencija bolesti i promicanje zdravlja: Bolje spriječiti nego liječiti. *Narodni zdravstveni list.* 2008; 578-9: 14.
31. Ding Y, Yao H, Yao Y, Fai LY, Zhang Z. Protection of Dietary Polyphenols against Oral Cancer. *Nutrients.* 2013; 5(6): 2173–91.
32. Iriti M, Varon EM. Chemopreventive Potential of Flavonoids in Oral Squamous Cell Carcinoma in Human Studies. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2564–76.
33. Nikolić T. Oralni karcinom - znanje i percepcija rizika populacije u *screening* programu (diplomski rad). Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2013.
34. van der Waal I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18(1): 33–7.
35. Messadi DV, Wilder-Smith P, Wolinsky L. Improving Oral Cancer Survival: The Role of Dental Providers. *J Calif Dent Assoc.* 2009; 37(11): 789–98.
36. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, López-Tortosa J, Palazon Tovar T, Rodríguez-Gonzales MA. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40(7): 614-20.

37. Wilson J, Rees JS. The dental treatment needs and oral side effects of patients undergoing outpatient cancer chemotherapy. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2005; 13(3): 129-34.
38. Pereira LJ, Braga Caputo J, Midori Castelo P, Francelino Andrade E, Silva Marques L, Martins de Paiva S et al. Oral physiology and quality of life in cancer patients. *Nutr Hosp.* 2015; 31(n05): 2161-6.
39. Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg.* 2014; 5(2): 117–25.
40. Handschel J, Naujoks C, Hofer M, Krüskemper G. Psychological aspects affect quality of life in patients with oral squamous cell carcinomas. *Psychooncology.* 2013; 22(3): 677-82.

Matea Bogdanić rođena je 17. siječnja 1991. godine u Osijeku, gdje je završila osnovnu i srednju školu te osnovnu glazbenu školu. 2009. godine upisala je Stomatološki fakultet u Zagrebu. 2011. godine nagrađena Dekanovom nagradom za najbolji uspjeh u akademskoj godini 2010./2011. Dobitnica je Državne stipendije Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa.

U kolovozu 2014. godine sudjelovala je u dentalnoj volonterskoj misiji „AMCHI 2014“ u Indiji, a članica je i volonterskog tima u projektu „Pamoja“ koji će se održati u kolovozu 2015. godine u Tanzaniji.

2014. godine završila je edukaciju StEPP-a „ABC hitnih stanja za studente dentalne medicine“. Služi se engleskim, španjolskim i njemačkim jezikom te svira glasovir. Za vrijeme studija radila je kao asistent u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zagrebu.