

Uloga doktora dentalne medicine u prevenciji i liječenju oralnog karcinoma

Marić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:281945>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Martina Marić

**ULOGA DOKTORA DENTALNE MEDICINE U
PREVENCIJI I LIJEČENJU ORALNOG
KARCINOMA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Daniela Radan, mag. educ. philol. croat. et paed.

Lektor engleskog jezika: Ena Raonić, mag. educ. philol. angl. et franc.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 34 stranice

1 tablica

6 slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem se svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Davoru Brajdiću, na pomoći i stručnosti koju mi je iskazao tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Ogromno hvala mojoj predivnoj obitelji: mami Ljilji, tati Ivi i sestri Ivani. Bili su moja najveća podrška tijekom čitavog školovanja. Hvala tetki Marici i tetku Mariju koji su se radovali svakom položenom ispitu kao da je njihov. Hvala svima na neizmjernej podršci i ljubavi koju mi pružate.

Hvala mojim prijateljima i budućim kolegama, Luciji, Katarini, Saši i Julijanu, na svemu što smo zajedno prošli tijekom ovih 6 godina studiranja. Hvala vam što smo se zajedno veselili, što smo zajedno učili, ali i izlazili onda kada nismo morali učiti. Hvala vam jer znam da sam upoznala prijatelje za čitav život!

Hvala mojim/našim priljepcima Luki, Marinu i Mariji, budućim doktorima, što ste postali dio naše ekipe.

Hvala mojim curama iz Karlovca koje su otpočeta bile tu.

Hvala mojoj najdugovječnijoj prijateljici Jovani koja me uvijek najbolje savjetovala.

Hvala svima iz Poliklinike Božić te doktoru Filipu koji me kroz asistiranje naučio male tajne velikih stomatologa.

ULOGA DOKTORA DENTALNE MEDICINE U PREVENCIJI I LIJEČENJU ORALNOG KARCINOMA

Sažetak

Oralni karcinom zloćudni tumor je sluznice usne šupljine koji nastaje mutacijom epitelnih stanica. Najčešći uzročnici su pušenje cigareta i konzumacija alkoholnih pića. Može se razviti iz prekanceroznih lezija, među kojima su najznačajnije leukoplakija i eritroplakija. Ostale prekancerozne lezije usne šupljine su: oralni lichen planus, aktinički heilitis i submukozna fibroza. Oralni karcinom najčešće nastaje u području „potkove” koju čine: dno usne šupljine, lateralni i ventralni dijelovi jezika, lingvalni dio donjeg alveolarnog grebena, retromolarno područje te nepčani lukovi. Bolest je u početku asimptomatska te se klinički manifestira kao bijele ili crveno-bijele lezije na oralnoj sluznici, ili kao ulceracije koje ne cijele duže od dva tjedna. U kasnijim fazama nastaju ulceracije s induriranimi i uzdignutim rubovima ili egzofitične tvorbe koje ispunjavaju usnu šupljinu. Često prvi znak oralnog karcinoma može biti i povećani, fiksirani i bezbolni limfni čvor u vratu što upućuje na metastazu. Oralni karcinom primarno metastazira limfogeno, a u težim slučajevima može metastazirati i hematogeno u udaljene organe. Bolest se dijagnosticira biopsijom promijenjene sluznice i patohistološkom analizom uzetog bioptata. Liječenje ovisi o lokalizaciji i uznapređovalosti tumora, limfogenim/udaljenim metastazama i općem zdravlju pacijenta. U početnim stadijima bolesti karcinom se kirurški odstranjuje, a u uznapređovalim se stadijima, uz kirurško liječenje, koristi radioterapija i/ili kemoradioterapija. Stomatolog ima značajnu ulogu u ranom otkrivanju karcinoma usne šupljine jer prvi može uočiti potencijalno „opasne” promjene na sluznici te pacijenta uputiti na daljne specijalističke pretrage. Ako se bolest otkrije na vrijeme, prognoza je bolja, liječenje je jednostavnije, a stopa preživljenja veća.

Ključne riječi: oralni karcinom; prekanceroze; leukoplakija; eritroplakija; metastaze; kirurško liječenje; radioterapija

THE ROLE OF THE DOCTOR OF DENTAL MEDICINE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL CANCER

Summary

Oral cancer is a malignant tumor of the oral cavity mucous membrane which is caused by the mutation of epithelial cells. The most common causes include cigarette smoking and consumption of alcoholic beverages. It can develop from precancerous lesions, with leukoplakia and erythroplakia being the most significant ones. Other precancerous lesions of the oral cavity include the oral lichen planus, actinic cheilitis and submucosal fibrosis. Oral cancer usually occurs in the horseshoe-shaped area of the mouth which consists of the floor of the oral cavity, the lateral and ventral parts of the tongue, the lingual part of the lower alveolar ridge, the retromolar area and the palatal arches. The disease is initially asymptomatic, and it is clinically manifested either as white or a mixture of red and white lesions on the oral mucosa, or as ulcerations that do not heal in the span of two weeks. Ulcerations with indurated and raised edges or exophytic formations that fill the oral cavity develop in the later stages. Very often, the first sign of oral cancer can be an enlarged, fixed, and painless lymph node in the neck, which is an indication of metastasis. Oral cancer primarily forms metastases in a lymphogenous manner, and in more severe cases it can also metastasize hematogenously to distant organs. The disease is diagnosed by biopsy of the changed mucous membrane and by a pathohistological analysis of the biopsy taken. Treatment depends on the localization of the tumor, its stage, the lymphogenic/distant metastases, and the general health of the patient. In the initial stages of the disease, cancer is surgically removed, and in advanced stages, radiotherapy and/or chemoradiotherapy is used in addition to the surgical treatment. The doctor of dental medicine plays an important role in early detection of oral cavity cancer, as they can spot potentially malignant changes of the mucous membrane and refer the patient to a specialist. Early detection of the disease results in a better prognosis, simpler treatment and greater survival rate.

Key words: oral cancer; precanceroses; leukoplakia; erythroplakia; metastases; surgical treatment; radiotherapy

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. ORALNI KARCINOM	3
2.1. Etiologija oralnog karcinoma	4
2.1.1. Pušenje	4
2.1.2. Alkohol	4
2.1.3. Ostali rizični čimbenici.....	4
2.2. Prekancerozne lezije	5
2.2.1. Leukoplakija	5
2.2.2. Eritroplakija	6
2.2.3. Oralni lichen planus.....	8
2.2.4. Submukozna fibroza.....	9
2.2.5 Aktinički heilitis.....	9
2.3. Klinička slika oralnog karcinoma	10
2.3.1. Jezik.....	12
2.3.2. Dno usne šupljine	13
2.3.3. Retromolarno područje	13
2.3.4. Zahvaćenost limfnih čvorova.....	13
2.4. Dijagnostika oralnog karcinoma.....	14
2.4.1. Anamneza	14
2.4.2. Pregled sluznice usne šupljine	14
2.4.3. Toluidinski test.....	15
2.4.4. Autofluorescentno snimanje	15
2.4.5. Salivarni biomarkeri	15

2.4.6. Biopsija i patohistološka analiza	16
2.4.7. TNM klasifikacija	17
2.5. Liječenje	19
3. RASPRAVA	22
4. ZAKLJUČAK	25
5. LITERATURA	31
6. ŽIVOTOPIS	34

Popis skraćenica

OC – oralni karcinom

OLP – oralni lichen planus

HPV – humani papilloma virus

PHD – patohistološka analiza

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

IMRT – engl. *Intensity modulated radiation therapy*

IMPT – engl. *Intensity modulated proton therapy*

Usna šupljina anatomski je prostor koji sprijeđa omeđuju vermilion gornje i donje usne, lateralno obrazi, gore tvrdo nepce i alveolarni greben maksile, a dolje je dno usne šupljine i alveolarni greben mandibule, dok straga granicu čine papile cirkumvallate jezika te granica između tvrdog i mekog nepca. Razlikujemo 10 podjedinica usne šupljine: vestibularna sluznica, bukalna sluznica, jezik, dno usne šupljine, tvrdo i meko nepce, sluznica alveolarnog grebena te retromolarno područje i nepčani lukovi (1,2).

Oralni karcinom (OC) šesti je najčešći karcinom u svijetu te čini 2-3 % svih karcinoma u Europi i SAD-u (1,2,3). Riječ je o izrazito malignom tumoru koji je povezan sa značajnim morbiditetom i smrtnošću. Njegova pojava, a i samo liječenje, uzrokuju smanjenje kvalitete pacijentova života budući da dolazi do narušavanja funkcija usne šupljine. Otežano je gutanje, žvakanje i govor (3,5). Histološki je riječ o planocelularnom karcinomu koji se razvija iz epitela oralne sluznice (1,5). To je bolest srednje i starije životne dobi od koje češće obolijevaju muškarci. U Republici Hrvatskoj omjer oboljelih muškaraca i žena od OC-a je 4:1 (1). Glavni rizični čimbenici za nastanak OC-a su pušenje te sinergističko djelovanje pušenja i alkohola (6). Oralni karcinom razvija se postepeno, od gotovo neprimjetnih baršunasto crvenih promjena na oralnoj sluznici do pojave egzofitične tvorbe koja ispunjava usnu šupljinu. Nažalost, često je prvi znak oralnog karcinoma povećani, tvrdi i nepomični limfni čvor na vratu. Većina dijagnoza OC-a postavlja se kasno, kada je bolest već u uznapredovalom stadiju. Liječenje oralnog karcinoma ovisi o stadiju bolesti. U početnim se stadijima liječi kirurški, dok je u kasnijim stadijima radioterapija i/ili kemoradioterapija izbor liječenja. Stadiji se određuju prema TNM klasifikaciji, gdje T označava veličinu tumora, N prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, a M udaljene metastaze. Razlozi kasnijeg otkrivanja bolesti su nedovoljna informiranost i neznanje pacijenata o štetnim posljedicama duhanskog dima na sluznicu usne šupljine i simptomima oralnog karcinoma, ali i nedovoljna educiranost doktora dentalne medicine i doktora obiteljske medicine o početnim simptomima i lokalizaciji oralnog karcinoma. Bolest se može otkriti u najranijem stadiju jednostavnim pregledom sluznice usne šupljine. Svakome pacijentu potrebno je posvetiti 1-2 minute kako bi se sluznica detaljno pregledala, a posebnu pažnju potrebno je usmjeriti na predilekcijska mjesta za nastanak oralnog karcinoma (7). Svrha ovoga rada je pregledno prikazati najbitnije činjenice o oralnom karcinomu te objasniti ulogu doktora dentalne medicine u njegovoj prevenciji, ranoj dijagnostici i liječenju.

2. ORALNI KARCINOM

2.1. Etiologija oralnog karcinoma

2.1.1. Pušenje

Pušači spadaju u najrizičniju skupinu za nastanak karcinoma usne šupljine. Imaju 7 puta veći rizik od nepušača (2). Duhanski dim sadrži brojne štetne kancerogene tvari koje oštećuju i slabe imunitet sluznice usne šupljine (6). Najvažniji, odnosno za sluznicu najštetniji kancerogeni duhanskog dima su policiklički aromatski ugljikovodici, nitrozamini te benzopireni (6,8). Oni prodiru kroz sluznicu, kovalentno se vežu za DNK u keratocitima, oštećuju je što dovodi do mutacija u replikaciji DNK (8). Akumulacijom mutiranih i oštećenih DNK postupno dolazi do maligne transformacije i razvoja karcinoma. Nakon prestanka pušenja rizik za nastanak OC-a opada, a 5 godina nakon prestanka pušenja rizik se smanjuje na polovicu (9).

2.1.2. Alkohol

Alkohol djeluje lokalno i sinergistički s duhanskim dimom. Pušači koji konzumiraju alkohol imaju i do 15 puta veći rizik za nastanak oralnog karcinoma (1). Alkohol povećava propusnost sluznice za štetne tvari iz duhana tako što dovodi do otapanja lipidnih komponenti epitela, uzrokujući atrofiju epitela i smetnje u sintezi i popravku DNK (6,10). Tanki, nekeratinizirana tkiva bukalne sluznice, lateralne i ventralne strane jezika te dna usne šupljine znatno su propusnija od debljeg, keratiniziranog tkiva gingive i nepca (10).

2.1.3. Ostali rizični čimbenici

Nedostatak voća i povrća u svakodnevnoj prehrani može imati veliki utjecaj u nastanku oralnog karcinoma. Smanjeni unos vitamina, minerala te hrane životinjskog podrijetla, također pridonosi većem riziku jer je smanjeno njihovo protektivnog djelovanja na oralnu sluznicu (8,11).

Sunčevo UV zračenje uzrokuje aktinički heilitis, prekanceroznu leziju koja se najčešće pojavljuje na donjoj usnici i iz koje može nastati karcinom usnice. Aktinički heilitis također može prijeći u planocelularni karcinom usne šupljine (8).

Povezanost između infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i nastanka oralnog karcinom i dalje je kontroverzna tema. Oboljeli od HPV-a imaju povećani rizik za nastanak anogenitalnog karcinoma i karcinoma orofarinksa (12). Orofaringealni karcinom ne svrstava se u karcinom usne šupljine, pa ne postoji povezanost između infekcije HPV-om i nastankom OC-a (7).

2.2. Prekancerozne lezije

Prekancerozne lezije sluznice usne šupljine patološke su promjene iz kojih se može razviti zloćudna lezija (13). U prekanceroze usne šupljine spadaju leukoplakija i eritroplakija te erozivni oblici lichena planusa, a neki autori navode i aktinički heilitis, i submukoznu fibrozu (14).

2.2.1. Leukoplakija

Leukoplakija je naziv za hiperkeratotičnu plakoznu leziju na orofaringealnoj sluznici. Može se još definirati kao „bijela mrlja” na sluznici koja se klinički i patohistološki ne može pripisati niti jednoj drugoj bolesti, niti se sa sluznice može sastrugati. Dijagnoza leukoplakije postavlja se kao dijagnoza po isključenju (15).

Prevalencija leukoplakije iznosi 2-4 % (1,15). Češće se pojavljuje kod muškaraca i osoba starije životne dobi (15). Glavni rizični čimbenici za nastanak leukoplakije su pušenje i alkohol. Pušači imaju 6 puta veći rizik od nepušača (14). Sinergističko djelovanje duhana i alkohola povećava rizik za nastanak leukoplakije 15 % više nego njihov pojedinačan učinak (13). Leukoplakija se najčešće pojavljuje na sluznici alveolarnog grebena, sluznici dna usne šupljine, na nepcu, je ziku te na bukalnoj sluznici (16). Maligni potencijal leukoplakije iznosi 4-6 % (1,15).

Postoje dvije vrste leukoplakije: homogena i nehomogena. Homogena leukoplakija pojavljuje se češće i uglavnom je benignog karaktera.

Klinički se manifestira kao unilateralna, hiperkeratotična lezija u razini sluznice. Nehomogena leukoplakija može se pojaviti u nodularnom, verukoznom ili egzofitičnom obliku, ili kao eritroleukoplakija (poseban oblik leukoplakije) koja se manifestira u obliku crveno-bijelih mrlja na sluznici usne šupljine (15). Leukoplakija je asimptomatska promjena, a pojava boli i pečenja može biti znak maligne alteracije (14).



Slika 1. Leukoplakija na lateralnoj strani jezika. Preuzeto s dopuštenjem: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu.

2.2.2. Eritroplakija

Eritroplakija je oštro ograničena crvena ili crvenobijela lezija, baršunaste površine koja se klinički i patohistološki ne može pripisati niti jednoj drugoj bolesti (7,17,18) .

Epitel promijenjene sluznice jest atrofičan i tanak te kroz njega prosijavaju krvne žile. Dijagnoza eritroplakije postavlja se kao dijagnoza po isključenju (19).

Prevalencija eritroplakije iznosi 0.02-0.8 % (1,15). Rizični čimbenici za nastanak eritroplakije su pušenje i alkohol (17,19). Najčešće se pojavljuje na sluznici dna usne šupljine, ventralnoj strani jezika, mekom nepcu i nepčanim lukovima te na lingvalnoj sluznici alveolarnog grebena (15,19).

Za razliku od leukoplakije, koja se u populaciji pojavljuje češće, eritroplakija u više od 51 % slučajeva označava invazivni karcinom, u 40 % slučajeva karcinom in situ, a tek u 9 % označava displaziju blagog ili srednjeg stupnja (20).

Pojava eritroplakije jest rijetka, ali ako se uoči na sluznici, potrebno je odmah napraviti eksciziju i biopsiju lezije jer u 85 % slučajeva označava rani znak oralnog karcinoma (7,15).



Slika 2. Eritroleukoplakija na dnu usne šupljine. Preuzeto s dopuštenjem: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu.

2.2.3. Oralni lichen planus

Oralni lichen planus (OLP) kronična je autoimuna mukokutana bolest. Javlja se kod osoba srednje i starije životne dobi, češće kod žena između 30 i 60 godine života (13,15,19). Na sluznici usne šupljine manifestira se u 3 glavna oblika: *lichen ruber planus* kod kojeg su promjene u razini sluznice, *lichen ruber bullosus* kod kojeg su promjene iznad razine sluznice i *lichen ruber erosivus* gdje su promjene ispod razine sluznice. Najčešći oblik oralnog lichena planusa jest retikularni oblik, koji se još naziva i Wickhamove strije, a pojavljuje se u obliku hiperkeratotičnih strija i pruga na sluznici obraza i jezika. Atrofični oblik karakterizira atrofična, upaljena sluznica i najčešće se pojavljuje na dorzumu jezika. Erozivni oblik OLP-a manifestira se hiperkeratozama s erozijom koje su okružene crvenom upaljenom sluznicom te je prisutna bol (13).

Simptomatski oblici OLP-a (erozivni, atrofični) imaju najveći rizik za malignu transformaciju (15).



Slika 3. Oralni lichen planus na bukalnoj sluznici. Preuzeto s dopuštenjem: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu.

2.2.4. Submukozna fibroza

Submukozna fibroza jest kronična i progresivna bolest koju karakterizira mukozni rigiditet (20). Gubitak fibroelasticiteta zahvaćene sluznice dovodi do otežanog pomicanja jezika te ograničenog otvaranja usta. Najčešće je zahvaćena sluznica obraza te jezik, usne, nepce i gingiva (15). Etiologija nije do kraja razjašnjena, ali je poznato da bolesti pogoduje nedostatak vitamina B kompleksa, žvakanje betel-oraščića, pušenje i prekomjerno konzumiranje alkohola. Uglavnom se javlja kod muškaraca u dobi između 20 i 40 godina (13,20).

Postotak maligne transformacije submukozne fibroze iznosi 9 % (15), a pacijenti kojima je dijagnosticirana ova bolest imaju 19 puta veći rizik za nastanak oralnog karcinoma (20).

2.2.5 Aktinički heilitis

Aktinički heilitis jest prekancerozna lezija koja se uglavnom javlja na donjoj usnici uslijed kroničnog izlaganja suncu. Klinički se manifestira kao plakozna lezija na vermilionu donje usne koja perzistira, a u uznapredovalom stadiju postaje indurirana ulceracija. Promjena je obično asimptomatska. Češće se javlja kod muškaraca koji rade poslove zbog kojih su duže izloženi suncu te nekorištenja balzama sa zaštitom za usnice. Aktinički heilitis jest prekursorska lezija iz koje može nastati karcinom pločastih stanica (21).



Slika 4. Aktinički heilitis. Preuzeto s dopuštenjem: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu.

2.3. Klinička slika oralnog karcinoma

Oralni karcinom najčešće je lokaliziran na jeziku i to na njegovim rubovima i ventralnoj strani (36-43 %), dnu usne šupljine (14-35 %), retromolarnom području, lingvalnoj strani donjeg alveolarnog grebena te u području nepčanih lukova. To područje predstavlja „bazen sline” te se zbog oblika naziva *područje potkove* (1,18). Dva su glavna razloga povećane učestalosti oralnog karcinoma u tom području: brojne štetne i kancerogene tvari zadržavaju se u „bazenu sline” pa je sluznica dulje izložena; mukoza je u tim dijelovima sluznice tanka i nekeratinizirana te se slabije opire štetnom djelovanju kancerogena (18).

Rani znakovi oralnog karcinoma plitke su lezije sluznice koje ne zacjeljuju dulje od 2 tjedna te sve oštro ograničene, crvene lezije baršunaste površine. U početnoj je fazi bolest obično asimptomatska.

Ako se na vrijeme ne dijagnosticira i ako se ne liječi, promjene sluznice postaju ulkusi uzdignutih, induriranih rubova ili, u kasnijoj uznapredovaloj fazi, oralni karcinom može poprimiti egzofitičan oblik. Pojavljuju se simptomi poput boli i pečenja u ustima, otežano je i bolno žvakanje i gutanje te može biti prisutno krvarenje iz usne šupljine i pomičnost zuba (1,2,18).



Slika 5. Oralni karcinom u uznapredovalom stadiju. Preuzeto s dopuštenjem: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu.



Slika 6. Oralni karcinom u uznapredovalom stadiju. Preuzeto s dopuštanjem: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu

2.3.1. Jezik

U početnoj fazi OC jezika prezentira se kao plitka lezija ili defekt sluznice, dok se u kasnijoj fazi pretvara u ulkus s naglašenim rubovima. Jedan od simptoma može biti i otežana pokretljivost jezika te osjećaj pečenja pri konzumaciji gaziranih napitaka ili začinjene hrane. Jezik je mišić koji je dobro prokrvljen, aktivan i bez anatomskih barijera, pa je okolna infiltracija karcinomom često izražena te vrlo brzo metastazira u submandibularne, gornje i srednje jugularne limfne čvorove (1).

2.3.2. Dno usne šupljine

Dno usne šupljine drugo je najčešće mjesto razvoja OC-a. Ima sličnu kliničku sliku kao i karcinom jezika. Početak bolesti obično se prezentira kao crvena ili crveno-bijela promjena sluznice, ili kao lezija koja ne cijeli. Kasnije se javljaju simptomi poput bolnosti i pečenja pri jelu te otežanog gutanja. Tumor može infiltrirati i izvodni kanal submandibularne žlijezde što može dovesti do sijaloadenitisa. U uznapredovaloj fazi OC dna usne šupljine infiltrira gingivu mandibule i dubinske mišiće jezika, a nije rijetkost da tumor infiltrira i kost. Metastaze se pojavljuju u submandibularnim i gornjim jugularnim limfnim čvorovima (1).

2.3.3. Retromolarno područje

Retromolarno područje čini gingiva iza zadnjih donjih kutnjaka. S obzirom na to da je klinički teže dostupno područje, bolest se obično otkriva u uznapredovalom stadiju, odnosno kad je karcinom već infiltrirao tonzile, stražnji dio dna usta i bazu jezika te pterigidne mišiće i obraz. Otežano je otvaranje usta i bolno gutanje te se javlja bol koja se širi prema uhu. Karcinom metastazira u gornje jugularne limfne čvorove (1).

2.3.4. Zahvaćenost limfnih čvorova

Vrlo često prvi znak OC-a jest pojava jednog ili više uvećanih limfnih čvorova vrata. Svaki uvećani, tvrdi, na palpaciju bezbolni i fiksirani limfni čvor ukazuje na metastazu (7). Oralni karcinom primarno metastazira limfogeno. Limfni čvorovi vrata mogu se podijeliti anatomske u 2 vodoravna i 2 okomita lanca te kirurški u 7 regija koje se prema potrebi odstranjuju limfadenektomijom vrata (1). Regije se označavaju rimskim brojevima I – VII. Regiju I čine dvije regije: Ia (submentalni trokut) i Ib (submandibularni trokut). Omeđuje ju: donji rub mandibule, sprijeda prednji trbuh digastricus te straga stilohoidni mišić. Regija II nalazi se u gornjoj trećini jugularne vene i akcesornog živca. Akcesorni živac dijeli regiju II na podregije: IIa koja se nalazi ispod i ispred živca i IIb koja se nalazi iznad i iza živca.

Regija III nalazi se u srednjoj trećini, a regija IV u donjoj trećini jugularne vene. Regija V smještena je u stražnjem vratnom trokutu, regija VI prednja je regija vrata, a regiju VII čine gornji medijastinalni limfni čvorovi (1,22).

2.4. Dijagnostika oralnog karcinoma

Dijagnoza oralnog karcinoma postavlja se na temelju anamneze, detaljnog kliničkog pregleda usne šupljine i kliničkih testova, a potvrđuje se patohistološkom analizom bioptičkog uzorka (7).

2.4.1. Anamneza

Pri sumnji na oralni karcinom vrlo je važno pitati pacijenta o njegovim navikama, odnosno puši li i konzumira li alkoholna pića. Potrebno je od pacijenta saznati koliko dugo puši, koliko često i koliko cigareta na dan.

2.4.2. Pregled sluznice usne šupljine

Pregled sluznice izrazito je važan u ranoj dijagnostici oralnog karcinoma. On treba biti temeljit i sistematiziran, što znači da se određenim redoslijedom treba pregledati cijela sluznica usne šupljine i to pri svakoj posjeti. Osobitu pažnju treba usmjeriti na predilekcijska mjesta za nastanak oralnog karcinoma, tzv. *područje potkove*. Sve crvene ili crveno-bijele lezije, baršunaste površine te ulceracije koje ne cijele dulje od dva tjedna trebaju se smatrati karcinomom dok se ne dokaže suprotno (7).

2.4.3. Toluidinski test

Toluidinski test služi u diferencijalnoj dijagnostici oralnih erozija i ulceracija. Može poslužiti kao pomoćno sredstvo u dijagnostici oralnog karcinoma. Koristi se plava toluidinska boja koja ima visoki afinitet prema stanicama u diobi, odnosno prema DNK (23).

Suspektna lezija prvo se ispiri 1 % octenom kiselinom 30 sekundi kako bi se isprala slina i bakterijske pelikule. Potom se lezija boji toluidinom 30 sekundi te se ponovno ispiri 1 % octenom kiselinom 30 sekundi. Ako boja ostane na leziji, tada se test smatra pozitivnim; a ako se boja ispere s lezije, test je negativan (13).

Nedostatak ovog testa jest velik broj lažno pozitivnih rezultata, primjerice kod ulceracija, granulacijskog tkiva ili upalnih promjena (15,23).

2.4.4. Autofluorescentno snimanje

Autofluorescentno snimanje pomoćna je tehnika u dijagnozi OC-a koja daje informacije o prirodi lezije i pomaže u razlučivanju lezija koje zahtijevaju biopsiju. Kada se tkiva obasjaju svjetlošću različitih valnih duljina, stvaraju autofluorescenciju zahvaljujući kolagenu, elastinu, keratinu, adenin dinukleotidu i nikotin adenin dinukleotidu. Displazija i karcinom uzrokuju promjene u fluorescenciji sluznice, odnosno uzrokuju gubitak zelene fluorescencije zbog čega promijenjena sluznica postaje tamnija. Zdrava, normalna sluznica obično pokazuje svjetlozelenu fluorescenciju. Prednosti ove tehnike su neinvazivnost i visoka osjetljivost. Glavni je nedostatak niska specifičnost jer neka benigna stanja poput upalnih bolesti mogu uzrokovati promjene u autofluorescenciji tkiva (23).

2.4.5. Salivarni biomarkeri

Kao dijagnostičko sredstvo u otkrivanju oralnog karcinoma može poslužiti i slina. Ona vrlo često otkriva patofiziologiju organizma pojedinca. U slini se mogu otkriti makromolekule kao što su

tumorski biomarkeri, m-RNK, enzimi, citokini i aberacije DNK što može biti važno za predviđanje prognoze bolesti, ali i za praćenje nakon liječenja. Prednosti ove tehnike su jednostavnost sabiranja uzoraka, pa ni ne zahtijeva posebna znanja i vještine stomatologa, uzorci se mogu uzimati više puta i u velikim količinama. Tehnika je neinvazivna i jeftina (23).

Najvažniji salivarni biomarkeri za otkrivanje oralnog karcinoma su:

- a) telomeraze – kod pacijenata s oralnim karcinomom aktivnost telomeraza je povećana (75 %)
- b) reaktivne vrste dušika (RNS) i antioksidansi – povećane razine NO, NO₂ i NO₃, smanjeni antioksidansi
- c) salivarni vitamin C i E – smanjene razine vitamina C i E (23).

U literaturi se još kao potencijalni dijagnostički biomarkeri u slini za pacijente s početnim stadijem oralnog karcinoma (T1N0M0) navodi i antigen karcinoma pločastih stanica (eng. *Squamous cell carcinoma antigen* – SCCA). Taj se salivarni biomarker dijeli na SCCA1 i SCCA2. Oba su biomarkera prisutna u slojevima epitela zdravih osoba, kao i kod osoba s početnim stadijem oralnog karcinoma, no nisu prisutni u cirkulaciji zdrave osobe. U istraživanju Karmelić I. i sur. dokazane su povišene razine SCCA1 u skupini pacijenata s oralnim karcinom, dok su razine SCCA2 bile niže u istoj skupini u usporedbi s dobivenim vrijednostima iz kontrolne skupine (24).

2.4.6. Biopsija i patohistološka analiza

Biopsija je kirurški postupak kojim se uzima dio tkiva živog organizma za histološku analizu. Indikacije za biopsiju u stomatologiji su: sumnja na malignu bolest, prekancerozne promjene, potvrda dijagnoze, dijagnostika autoimunih bolesti (npr. vezikulobuloznih bolesti ili Sjogrenova sindroma), lezije koje ne reagiraju na terapiju. Biopsija može biti incizijska (probatorna) ili ekscizijska (25)

Incizijskom biopsijom uzima se dio lezije s njezina ruba kako bi se dobio što reprezentativniji uzorak promjene, odnosno tumora. Na rubu tumorske lezije mitotska aktivnost je najveća, dok je u središnjem dijelu moguća nekroza (15).

Indikacije za incizijsku biopsiju su: lezije veće od 1 cm u promjeru koje je teško odstraniti u potpunosti, lezije kod kojih se sumnja na maligni potencijal i nehomogene lezije proširene na različite dijelove sluznice (26).

Ekscizijska biopsija kirurški je postupak kojim se lezija uklanja u potpunosti. Indicirana je kod lezija promjera manjeg od 1 cm i kada lokalizacija lezije dozvoljava uklanjanje 2 do 3 mm zdravog okolnog tkiva (27).

Patohistološka analiza primjenjuje se kao metoda u dijagnostici prekanceroznih lezija. Ona je dio potvrde dijagnoze i kontrole bolesti (13).

2.4.7. TNM klasifikacija

TNM je međunarodna klasifikacija pomoću koje se određuje stadij bolesti na temelju anatomske proširenosti tumora (T), regionalnih (N) i udaljenih metastaza (M). Uloga TNM klasifikacije je st određivanje prognoze bolesti, doživljenje bolesnika te odabir modaliteta liječenja i usporedba ishoda liječenja.

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine. Izrađeno prema izvoru (1,28).

PRIMARNI TUMOR (T)	
TX	primarni tumor ne može se procijeniti
T0	nema dokaza primarnog tumora
Tis	<i>carcinoma in situ</i>
T1	tumor ≤ 2 cm i dubina invazije ≤ 5 mm
T2	tumor ≤ 2 cm i dubina invazije 5-10 mm ili tumor 2-4 cm i dubina invazije ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm ili dubina invazije > 10 mm

T4	<p>T4a – umjereno uznapredovala lokalna bolest: usna šupljina – tumor prodire kroz kortikalis mandibule ili maksilarnog sinusa ili zahvaća kožu</p> <p>T4b – vrlo uznapredovala lokalna bolest – tumor zahvaća bazu lubanje, žvačnu muskulaturu, pterigoidne nastavke i unutarnju karotidnu arteriju</p>
-----------	--

REGIONALNI LIMFNI ČVOROVIMA (N)	
NX	regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	metastaze u jedan ipsilateralni limfni čvor promjera ≤ 3 cm bez ekстранodalne ekstenzije
N2	<p>N2a – metastaze u jedan ipsilateralni čvor promjera od 3 do 6 cm bez ekстранodalne ekstenzije</p> <p>N2b – multiple metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova promjera ≤ 6 cm bez ekстранodalne ekstenzije</p> <p>N2c – metastaze u bilateralnim i kontralateralnim limfnim čvorovima promjera ≤ 6 cm bez ekстранodalne ekstenzije</p>
N3	<p>N3a – metastaze u limfni čvor promjera > 6 cm bez ekстранodalne ekstenzije</p> <p>N3b – metastaze u jedan ili više limfnih čvorova s ekстранodalnom ekstenzijom</p>

UDALJENE METASTAZE (M)	
MX	udaljene metastaze ne mogu se procijeniti
M0	nema udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze

S obzirom na TNM klasifikaciju, stadiji oralnog karcinoma mogu se podijeliti:

Stadij 1 – T1, N0, M0

Stadij 2 – T2, N0, M0

Stadij 3 – T1/T2/T3, N1, M0 ili T3, N0, M0

Stadij 4 – T4, N0, M0 ili bilo koji T, N2/N3, M0 ili bilo koji T, bilo koji N, M1

2.5. Liječenje

Terapija bolesnika s karcinomom usne šupljine ovisi o lokalizaciji i proširenosti tumora, postojanju regionalnih i/ili udaljenih metastaza te o općem zdravlju pacijenta. Liječenje je uglavnom kirurški (1,29).

Pacijenti s ranim stadijem OC-a (stadij I i II) liječe se kirurškim uklanjanjem tumora, odnosno intraoralnom ekscizijom uz koju može biti uključena i disekcija vrata u istom bloku, tzv. Commando operacija. Kod pacijenata s uznapredovalim stadijem (stadij III i IV), uz kirurško se liječenje uvodi i radioterapija ili kemoradioterapija (1,30).

Kirurškim liječenjem uklanja se cijela promjena na oralnoj sluznici uz 5 mm okolnog zdravog tkiva. Glavni parametar koji označava da se tumor uklonio u cijelosti jest nepromijenjenost rubova (zdravi rubovi), koja se potvrđuje patohistološkim nalazom. Ako je tumor udaljen najmanje 5 mm od reseciranog ruba, onda je riječ o negativnim („čistim”) rubovima. Pozitivnim („uključenim”) rubovima smatra se ako je invazivni tumor udaljen manje od 1 mm od reseciranog ruba. U slučaju pozitivnog nalaza rubova, potrebno je napraviti resekciju ili započeti radioterapiju (5,30,31).

Kirurško liječenje oralnog karcinoma ograničeno je na tumore veličine do 2 cm i dubinu invazije do 10 mm jer se kod većih tumora uklanja i više zdravog okolnog tkiva, što dovodi do disfunkcije govora, fonacije, gutanja te uvelike narušava pacijentovu kvalitetu života. Primjerice, kod uznapredovalog karcinoma jezika radi se parcijalna glosektomija koja dovodi do poremećene funkcije govora, okusa i gutanja. Resekcija velikih tumora na retromolarnoj regiji ili bukalnog sluznici može rezultirati teškim trizmusom, dok kirurško uklanjanje uznapredovalog tumora na dnu usne šupljine može dovesti do fiksacije jezika što opet uzrokuje disfunkciju gutanja i govora (31).

Disekcija vrata kirurško je uklanjanje limfnih čvorova i puteva u području vrata. Prema indikaciji može biti elektivna ili kurativna. Elektivna disekcija vrata indicirana je onda kad je klinički nalaz regionalnih metastaza negativan, dok je kurativna disekcija vrata indicirana kad su metastaze u vratu klinički dokazane (30). Prema opsegu disekcija vrata može biti: radikalna, modificirana radikalna, proširena radikalna i selektivna disekcija vrata (1,22,30).

- 1) *Radikalna disekcija vrata* – disekcija limfnih čvorova i puteva svih 5 regija jedne strane vrata s 3 nelimfatičke strukture: unutarnjom jugularnom venom, akcesornim živcem i sternokleidomastoidnim mišićem.
- 2) *Modificirana radikalna disekcija vrata* – disekcija limfnih čvorova i puteva svih 5 regija jedne strane vrata, ali se ne uklanja neka od nelimfatičkih struktura. Najčešće se uklanja sternokleidomastoidni mišić, a najrjeđe akcesorni živac.
- 3) *Proširena radikalna disekcija vrata* – disekcija vrata koja, osim struktura obuhvaćenih radikalnom disekcijom, uključuje i druge limfatičke regije ili nelimfatičke strukture (vagus, simpatikus, frenikus, karotidnu arteriju i dr.).
- 4) *Selektivna disekcija vrata* – disekcija vrata u kojoj nije uključeno svih 5 regija limfnih čvorova i puteva jedne strane vrata. (1,22)

Radioterapija je dio liječenja pacijenata s uznapredovalim oblicima OC-a. Ovisno o veličini i proširenosti tumora može se kombinirati s kirurškim liječenjem ili može biti jedini izbor. Zbog komplikacija koje narušavaju kvalitetu života nije indicirana kod početnih stadija koji se u potpunosti mogu liječiti kirurški (32). Standardna doza zračenja koju pacijenti primaju tijekom konvencionalne radioterapije iznosi 2 Gy po frakciji, 5 dana u tjednu tijekom 7 tjedana. Ukupna doza na kraju iznosi 66-70 Gy (3,30).

Ova vrsta liječenja uzrokuje brojne nuspojave koje se mogu podijeliti na akutne i kronične. Akutne komplikacije nastaju u ranoj fazi zračenja i tu spadaju oralni mukozitis, gubitak okusa, suhoća usta, manjak energije i radijacijski dermatitis. Kronične komplikacije nastaju nakon nekoliko tjedana, mjeseci ili godina od završetka zračenja i tu spadaju trizmus, radijacijski karijes i osteoradionekroza čeljusti. Nuspojave zračenja ovise o ukupnoj dozi, frakcijskoj dozi, volumenu zračenog tkiva, blizini tumora važnim strukturama, dodatku kemoterapije, dobi i općem stanju pacijenta te tehnici zračenja (30). Vremenom su se razvile i suvremene tehnike zračenja kojima se štite okolna zdrava tkiva minimaliziranjem doza koje se isporučuju u ta tkiva (33). IMRT (engl. *Intensity Modulated Radiation Therapy*) tehnika je koja se naziva još i inverznom radioterapijom. Pri zračenju tumora prvo se mora zadovoljiti uvjet zračenja zdravih struktura do doze tolerancije, čime se štede netumorske strukture i smanjuje posljedični morbiditet. IMPT (engl. *Intensity Modulated Proton Therapy*) je tehnika zračenja moduliranim snopom protona kojom se postiže optimizacija doze i povećanje terapijskog indeksa, tako da omogućuje zračenje tumora u neposrednoj blizini rizičnih organa (3).

Kemoterapija se kao zaseban modalitet liječenja oralnog karcinoma u praksi ne primjenjuje, već se kombinira sa zračenjem gdje služi kao radiosenziter (3,34). Odabir kemoradioterapije kao oblika liječenja ovisi od pacijenta do pacijenta, ali uglavnom se primjenjuje u uznapredovalim stadijima bolesti, kod pacijenata visokog rizika gdje su dokazane pojedinačne ili multiple metastaze u vratnim limfnim čvorovima s ili bez ekстранodalne ekstenzije te udaljene metastaze (34). Također, kemoradioterapija je primarni oblik liječenja kod pacijenata kod kojih se oralni karcinom ne može odstraniti kirurški (30). Najčešći citostatik koji se koristi jest cisplatin (3).

Praćenje bolesnika s oralnim karcinomom nakon liječenja je doživotno. Kontrolni pregledi potrebni su svaka 2-3 mjeseca u prve dvije godine jer je rizik za pojavu metastaza i recidiva 80 %. Praćenje se nakon 5 godina smanjuje na jednom godišnje (1).

Etiologija nastanka oralnog karcinoma poprilično je jasna. Literatura navodi da su glavni rizični čimbenici pušenje cigareta te kombinacija pušenja s prekomjernim uživanjem alkohola (1,6,8,10). Povezanost između infekcije HPV-om i nastanka oralnog karcinoma i dalje je tema rasprava. HPV uzrokuje karcinom anogenitalnog područja i orofarinksa, ali ne i oralni karcinom (7,35).

Glavna dijagnostička metoda jest biopsija promijenjene sluznice i patohistološka analiza (23). Ako se uoči bilo kakva sumnjiva lezija na oralnoj sluznici, potrebno je napraviti biopsiju promjene, a konačna se dijagnoza postavlja na temelju patohistološke analize (13,26). Nove dijagnostičke metode, kao što je, na primjer, autofluorescentno snimanje daje informacije o prirodi lezije i pomaže u razlučivanju lezija koje zahtijevaju biopsiju. To je pomoćna tehnika kojoj je glavni nedostatak niska specifičnost, jer neka benigna stanja poput upalnih bolesti mogu uzrokovati promjene u autofluorescenciji tkiva, stoga se ne bi trebala koristiti kao samostalna dijagnostička metoda (20). Praćenje biomarkera u slini nakon liječenja može umanjiti mogućnost pojave recidiva (23).

Prognoza bolesti u uznapredovalim stadijima znatno je lošija u odnosu na druge zloćudne tumore. Tri su glavna razloga zašto se dijagnoza postavi prekasno i zašto je smrtnost veća. Prvi se razlog odnosi na pacijenta. Neredoviti odlasci stomatologu, slaba ili nikakva briga za oralno zdravlje, neznanje i neinformiranosti o simptomima i posljedicama oralnog karcinoma dovode do toga da se bolest otkrije u uznapredovalom stadiju. Drugi se razlog odnosi na stomatologa. Potrebna je trajna edukacija doktora dentalne medicine o rizičnim čimbenicima, predilekcijskim mjestima te prvim simptomima oralnog karcinoma. Također, potrebna je i veća posvećenost ostatku usne šupljine. Treći je razlog vrijeme koje prođe od trenutka kada se dijagnoza postavi do početka liječenja (7,36).

Kada je riječ o liječenju oralnog karcinoma, ono ponajprije ovisi o stadiju bolesti. I dalje je kirurško liječenje glavni izbor samo (kod početnih stadija) ili u kombinaciji s radioterapijom/kemoradioterapijom (kod uznapredovalih stadija) (1,29,30).

Razvoj i napredak tehnologije omogućili su pojavu novih metoda liječenja zloćudnih tumora glave i vrata. Nove metode dovode do poboljšanja rezultata mijenjajući smjernice u liječenju. Na primjer, nove tehnike radioterapije, IMRT i IMPT, pružaju pacijentima više mogućnosti liječenja i smanjenje rizika od morbiditeta. Znatno su smanjenje komplikacije nakon zračenja te je poboljšana kvaliteta života nakon liječenja (3).

Petogodišnje preživljenje u početnim stadijima iznosi 80 % za razliku od uznapredovalih stadija gdje petogodišnje preživljenje iznosi upola manje, oko 40 % (7)

Oralni karcinom bolesti je s velikim postotkom smrtnosti, a glavni je razlog tome njegovo kasno otkrivanje. Pacijenti kojima se bolest otkrije u početnim stadijima imaju bolju prognozu i veće šanse za ozdravljenje. Kako bi se smanjila stopa smrtnosti od oralnog karcinoma, potrebna je bolja informiranost i edukacija pacijenata, ali i stomatologa. Svaki bi stomatolog trebao znati koji su glavni rizici za nastanak OC-a, koja su predilekcijska mjesta te uočiti i prepoznati potencijalno „opasne” promjene na oralnoj sluznici. Pri svakom pregledu pacijenta potrebno je posvetiti pažnju i na ostatak usne šupljine, odnosno na sluznicu. Pregled mora biti temeljit i sistematiziran. Najveću pozornost trebalo bi usmjeriti na dno usne šupljine, ventralnu stranu jezika, lateralne dijelove jezika, lingvalnu sluznicu donjeg alveolarnog grebena, retromolarno područje i područje nepčanih lukova jer su ta područja predilekcijska mjesta za nastanak oralnog karcinoma. Također, vrlo je važno informirati i osvijestiti pacijente koji su pušači o štetnosti cigareta na oralnu sluznicu te o mogućnosti nastanka oralnog karcinoma, ali i o njegovim posljedicama. Potrebno je više pričati i pisati kroz medije o toj temi te provoditi javnozdravstvene kampanje kako bi se podigla svijest opće populacije o oralnom karcinomu.

5. LITERATURA

1. Ivica Lukšić. 7. Zloćudni tumori glave i vrata. In: Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb; 2019. p. 156–211.
2. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63:S91–9.
3. Head and Neck Carcinoma – Current Possibilities and Perspectives in Treatment. *Liječnički Vjesnik* [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2022 Jun 17];143(7–8). Available from: http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/7-8-2021/09_prgomet.pdf
4. Campana JP, Meyers AD. The surgical management of oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006 Apr;39(2):331–48.
5. Kim D, Li R. Contemporary Treatment of Locally Advanced Oral Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Mar 14;20(4):32.
6. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884–94.
7. Brailo V. STOMATOLOG I RANO OTKRIVANJE ORALNOG KARCINOMA. *Acta Med Croat*. 2015;4.
8. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jun;12(2):458–63.
9. Ford PJ, Rich AM. Tobacco Use and Oral Health. *Addict Abingdon Engl*. 2021 Dec;116(12):3531–40.
10. Reidy J, McHugh E, Stassen LFA. A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2011 Oct;9(5):278–83.
11. Macan D. O etiologiji karcinoma usne šupljine. *Acta Stomatol Croat Int J Oral Sci Dent Med*. 1996 Dec 15;30(4):275–85.
12. Melo BA de C, Vilar LG, Oliveira NR de, Lima PO de, Pinheiro M de B, Domingueti CP, et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021 Jun;87(3):346–52.
13. Cekić-Arambašin Ana. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
14. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009 Apr 1;45(4):317–23.
15. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec;17(24):9160.
16. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 2017 Oct;35(5):461–7.

17. Holmstrup P. Oral erythroplakia-What is it? *Oral Dis*. 2018 Mar;24(1–2):138–43.
18. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Aug;52(4):195–215.
19. Maymone MBC, Greer RO, Kesecker J, Sahitya PC, Burdine LK, Cheng AD, et al. Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):59–71.
20. Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M. Oral Potentially Malignant Disorders: An Overview of More than 20 Entities. *J Dent Res*. 2014;Dental Clinics:Dental Prospects; eISSN 20082118.
21. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551553/>
22. Holmes JD. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2008 Aug;20(3):459–75.
23. Chakraborty D, Natarajan C, Mukherjee A. Advances in oral cancer detection. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 Jun 10]. p. 181–200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242319300265>
24. Karmelić I, Salarić I, Baždarić K, Rožman M, Zajc I, Mravak-Stipetić M, et al. Salivary Scca1, Scca2 and Trop2 in Oral Cancer Patients—A Cross-Sectional Pilot Study. *Dent J*. 2022 Apr;10(4):70.
25. Čvek S. BIOPSIJA MEKIH TKIVA USNE ŠUPLJINE. :49.
26. Rick GM. Oral brush biopsy: the problem of false positives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Sep;96(3):252.
27. Sciubba J. Biopsy an essential diagnostic tool. Interview by Phillip Bonner. *Dent Today*. 1998 Jul;17(7):83–5.
28. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):47–58.
29. Deng H, Sambrook PJ, Logan RM. The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):244–52, 341.
30. Day TA, Davis BK, Gillespie MB, Joe JK, Kibbey M, Martin-Harris B, et al. Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2003 Feb;4(1):27–41.
31. Shanti RM, O'Malley BW. Surgical Management of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):77–86.

32. Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW. Current treatment options in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004 Jan;13(1):47–70.
33. Petrovic I, Rosen EB, Matros E, Huryn JM, Shah JP. Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(8):1729–35.
34. Hartner L. Chemotherapy for Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):87–97.
35. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3):244–8.
36. Pakravan F, Abbasi F, Garshasbi MA, Isfahani MN. Relationship between oral cancer stage and elapsed time from the onset of signs and symptoms to diagnosis and treatment. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:100428.

6. ŽIVOTOPIS

Martina Marić rođena je 26. lipnja 1997. u Karlovcu. Nakon završetka Osnovne škole Dragojle Jarnević upisuje Gimnaziju Karlovac koju završava 2016. te iste te godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Na trećoj godini bila je jedna od demonstratorica na Katedri iz fiziologije. Tijekom studija bila je aktivni član studentskih sekcija za Stomatološku protetiku i Dječju i preventivnu dentalnu medicinu koju je jedno vrijeme i vodila. Sudjelovala je na 3. Simpoziju studenata dentalne medicine u Zagrebu. Na 4. Simpoziju studenata dentalne medicine vodila je radionicu pod nazivom „STAMP tehnika”. Sa svojim kolegama iz studentskih sekcija organizirala je jubilarni 5. Simpozij dentalne medicine te je vodila radionicu pod nazivom „Suvremeni otisni postupci”. Bila je i dio sportskih sekcija na fakultetu te je sudjelovala na Humanijadi 2017. i 2022. Od treće godine studija pa do završetka fakulteta asistirala je u jednoj privatnoj stomatološkoj poliklinici.