

Uloga doktora dentalne medicine u ranom otkrivanju bolesti

Fudurić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:127:545812>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

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



1. UVOD

Usna šupljina svakodnevno obavlja niz važnih aktivnosti poput uzimanja hrane i pića, žvakanja i govora ali ukazuje i na opće stanje našega organizma. Usta mogu otkrivati mnoge znakove drugih bolesti u tijelu i ona su zapravo ogledalo zdravlja. Doktori dentalne medicine mogu i moraju sudjelovati u otkrivanju različitih bolesti jednostavnim pregledom usta, glave i vrata pacijenta te uvidjeti znakove i simptome koji mogu ukazivati na ozbiljne zdravstvene probleme (1,2). Tijekom rutinskog pregleda, doktori dentalne medicine u usnoj šupljini gledaju bolesti sluznice, zuba ili parodonta, a mogu opaziti postoji li neugodni zadah, neobjašnjive promjene na sluznici ili erozije zuba (2). Neke su promjene u usnoj šupljini specifične za pojedinu sustavnu bolest dok neke moraju povećati razinu sumnje doktora dentalne medicine. Ukoliko se otkriju znakovi koji ukazuju na neku bolest u tijelu, doktori dentalne medicine moraju uputiti svoje pacijente drugim liječnicima kako bi se sustavna bolest dijagnosticirala i na vrijeme liječila. Doktori dentalne medicine zato imaju važnu ulogu u ranom otkrivanju bolesti i spašavanju života. Bitno je pacijentima naglasiti važnost redovitih pregleda usne šupljine, bez obzira na zubobolju koja je najčešći razlog za odlazak doktoru dentalne medicine (1).

1.1. Oralna očitovanja učestalijih sustavnih bolesti

Više od 90% sustavnih bolesti ima oralne znakove i simptome koji se mogu lako otkriti tijekom stomatološkoga pregleda. Naprimjer, šećerna je bolest, kao metabolička bolest koju karakterizira povišenje glukoze u krvi, povezana s brojnim lezijama i bolestima u usnoj šupljini. Manifestacije na oralnoj sluznici poput fisurnog jezika, atrofičnog glositisa, obloženog jezika, suhoće usta i pečenja sluznice,

traumatskih ulceracija koje otežano cijele te sklonosti infekcijama sluznice i oštećenje parodonta, mogu upućivati na ovu metaboličku bolest. Premaligne lezije poput eritroplakije i leukoplakije također mogu biti učestalije kod oboljelih od dijabetesa. Čest je poremećaj lučenja sline koji može pratiti povećanje žlijezda slinovnica, sindrom pečenja usta i poremećaji okusa, te neugodan zadah. Takve osobe imaju i povećani rizik za oralne gljivične infekcije, posebice kandidozu, a ubrzano se razvija gingivitis i parodontitis (2). Ako doktor dentalne medicine zamijeti neki od navedenih znakova koji upućuje na diabetes mellitus, svakako treba pacijentu preporučiti kontrolu glukoze u krvi i na taj način rano otkriti ovu bolest. Kod bolesti štitnjače, žlijezde koja luči hormone koji reguliraju metabolizam, oralne manifestacije mogu biti prvi znakovi bolesti. Taloženje glukozaminoglikana rezultira difuznim oticanjem usana i jezika. Pacijenti s hipertireozom imaju povećanu sklonost karijesu i parodontnoj bolesti i pojačano osjetljivu sluznicu (1).

Usta su početni dio probavnog sustava i tako su vrlo često izložena uvjetima u nižim dijelovima toga sustava. Crohnova bolest i ulcerozni kolitis upalne su bolesti crijeva koje rane znakove razvijaju upravo u usnoj šupljini. Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava od usta do anusa, a ulcerozni kolitis je općenito ograničen na debelo crijevo. Zahvaća submukozu i mukozu, ima faze remisije i egzacerbacije bolesti, a oralni znakovi se podudaraju s fazama egzacerbacije bolesti. Među prvim, ranim znacima bolesti u usnoj se šupljini pojavljuju afte i angularni stomatitis u 5 – 10% bolesnika oboljelih od ove bolesti. Intraoralne simptome ima 50 % bolesnika s već razvijenom Crohnovom bolesti (1). Oralni simptomi mogu biti presudni u dijagnostici, a njihova jačina može ukazivati na ozbiljnost bolesti.

Specifični nalaz u ustima koji upućuje na Crohnovu bolest jest kaldrnasta sluznica obraza, oteklina sluznice i gingive, pukotine u kutovima usana, učestale afte i oralni granulomi.

Gastroezofagealni refluks kao rekurentna regurgitacija kiselog sadržaja iz želuca uzrokuje oštećenje sluznice jednjaka i struktura u usnoj šupljini. Ako se ne liječi, dovodi do erozivnog ezofagitisa pa i adenokarcinoma jednjaka (2). Zbog smanjenja pH u ustima ispod 5,5 dovodi do nespecifičnog osjećaja pečenja usta, erozija i ulceracija oralne sluznice, halitoze te kserostomije ili pak hipersalivacije. Kronična izloženost kiselim sadržaju rezultira erozijama zuba na palatinalnim površinama gornjih zubi, za razliku od erozija na labijalnim plohamu u osoba koje učestalo sišu kriške limuna ili bulimičara koji nakon povraćanja imaju naviku pranja zubi (2). Erozijske cakline izlažu dentin koji je mekši i žući. Novoizloženi dentin je sjajan i gladak, a prethodno izložen se zamuti. Erozijske se moraju rano prepoznati. Pacijenta bi trebalo podučiti o načinu njihova nastajanja, a ako doktor dentalne medicine posumnja na bolest želuca ili crijeva, uputiti ga na specijalistički pregled gastroenterologu te primjenom lijekova koji sprečavaju regurgitaciju želučane kiseline spriječiti napredovanje posljedica bolesti (1).

Kod sideropenične anemije, koja je povezana s nedostatkom željeza, rani znakovi javljaju se upravo u ustima u vidu jakog pečenja usta i jezika, angularnog heilitisa, atrofičnog glositisa, rekurentnih afti. Kod perniciozne anemije, kod koje nedostaje vitamin B12, također se vidi crven atrofični jezik koji je zbog nedostatka filiformnih papila vrlo osjetljiv i peče (2). Ako se pacijent žali na izrazito neugodni metalni okus u ustima, uz ulceracije usta jezika, to može upućivati na bolest bubrega.

Pojava pigmentacija na sluznici usne šupljine može biti znak adrenalne insuficijencije, dok perioralne pigmentacije ili pigmentacije na sluznici usnica mogu upućivati na Peutz-Jeghersov sindrom, nasljedni poremećaj koji karakteriziraju polipoza crijeva i pigmentacije kože i sluznica (2). Žuta boja podjezične sluznice i mekog nepca upućuje na povećanu koncentraciju serumskog bilirubina.

Pojava petehija na sluznici ili izrazito krvarenje nakon male traume gingive ukazuje na poremećaj trombocita.

Činjenica je da se gotovo sve promjene u organizmu, na pojedinim tkivima, stanicama ili organima mogu očitovati i u ustima. Još je otac medicine Hipokrat (460. – 375 pr.Kr.) utvrdio da su usta ogledalo zdravlja. Neke od navedenih promjena sluznice izravno upozoravaju na moguću bolest, a kako su usta lako dostupna pregledu, upravo doktori dentalne medicine imaju veliku prednost pa pažljivim promatranjem oralnih struktura i njihove funkcije imaju priliku uočiti najranije znakove određene sustavne bolesti ili terapije te uputiti pacijenta na daljnju dijagnostiku. Doktor dentalne medicine time izravno pomaže u ranom otkrivanju bolesti ili potiče sumnju na moguću bolest (1,2).

Tijekom pregleda usne šupljine posebna pozornost doktora dentalne medicine treba biti usmjerena na rano otkrivanje promjena na sluznici koje mogu biti predznak zloćudne bolesti. To je osobito važno u pacijenata koji su pušači ili imaju već razvijene promjene na sluznici u vidu pojačanog orožnjenja ili eritema što mogu biti rani pokazatelji predzloćudnih promjena ili već razvijenih zloćudnih lezija (3).

Među najčešće promjene oralne sluznice koje imaju predzloćudni karakter i iz kojih se može razviti rak usne šupljine ubrajaju se premaligne lezije – eritroplakija, kao najučestalija promjena, leukoplakija, erozivni i atrofični oralni lichen i aktinički heilitis (3).

1. 2. Premaligne lezije oralne sluznice

Oralne premaligne ili prekancerozne lezije su, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, morfološki promijenjeno tkivo u kojem se zloćudna preobrazba pojavljuje s mnogo većom vjerojatnošću nego u naizgled nepromijenjenoj oralnoj sluznici kontralateralne strane. Prekancerozne lezije mogu biti prave ili histološki verificirane te potencijalne prekancerozne lezije oralne sluznice. Prave su prekancerozne lezije one kod kojih histološki nalaz pokazuje početni zloćudni razvoj, a potencijalne su lezije one koje nemaju znakova epitelne displazije, a mogu biti uzrokovane različitim endogenim ili egzogenim uzrocima. Potencijalna prekancerozna lezija zapravo je sinonim za moguću prekancerozu čiji razvoj u dužem vremenu može rezultirati zloćudnoj preobrazbi (3). Oralna prekancerozna lezija može se dokazati jedino histološkim pregledom te je prezentirana različitim epitelnim promjenama koje se klasificiraju kao one sa slabom, umjerenom ili jakom epitelnom displazijom ili već karcinomom *in situ* (4). Epitelna displazija označuje poremećaj procesa keratinizacije koji počinje u bazalnom sloju epitela nepravilnim diobama stanica i kao rezultat toga nastaju nezrele epitelne stanice, nepravilne veličine i s varijacijama u obliku i veličini staničnih jezgara, povećanom količinom i abnormalnom distribucijom kromatina. Hiperplazija bazalnoga sloja epitela s nakupinama stanica rožnatoga sloja, znak je epitelne displazije jakoga intenziteta i

odgovara nalazu karcinoma *in situ*, ali s intaktnom bazalnom membranom, dakle bez prodora u vezivno tkivo (3). Rizik maligne transformacije je između 6,6 i 36,4 %, najčešće oko 12,1 %. U oralne prekancerozne lezije prema učestalosti maligne transformacije svrstavaju se eritroplakija, leukoplakija, oralni lihen planus, aktinički heilitis te submukozna fibroza koja je zastupljena na području Azije (4).

Eritroplakija je crvena lezija čija je učestalost na oralnoj sluznici u odnosu na druge prekancerozne lezije najniža, ali ima najveći rizik prijelaza u karcinom (5). Već kod otkrivanja ove bezbolne lezije na oralnoj sluznici, može se raditi o karcinom *in situ* u velikom broju slučajeva. Klinički eritroplakija izgleda kao crvena baršunasta mrlja na sluznici koja se ne može skinuti struganjem niti pripisati nekoj drugoj leziji, a definicija isključuje bilo kakvu upalnu etiologiju koja može izazvati sličan nalaz (slika 1). Češće pogađa osobe starije dobi, i to starije muškarce, a ima najveći rizik maligne alteracije (5). Rizik zloćudne preobrazbe eritroplakije je čak 4 – 7 puta veći od preobrazbe leukoplakije (6). Prema patohistološkom nalazu u trenutku dijagnosticiranja 80% eritroplakija pokazuje već visoki stupanj displazije, *carcinom in situ* ili već invazivni karcinom (7). To potvrđuje istraživanje Shapera i Waldrona u kojemu je u 51 % nalaza biopsije dokazan invazivni karcinom pločastih stanica, u 40 % *carcinom in situ* ili teška displazija, a u 9% umjereni ili blagi stupanj displazije (8). Može se pronaći bilo gdje u usnoj šupljini, ali je najčešći nalaz na području dna usne šupljine, mekog nepca, ventralne strane jezika i tonzilarnih lukova (4). Lezije su uglavnom asimptomatske, a ponekad se javlja osjećaj pečenja ili boli. Glavni su etiološki faktori eritroplakije učestalo konzumiranje alkohola i duhanskih proizvoda. Epitel lezije je atrofičan i pokazuje manjak keratina. Crvena boja

eritroplakije nastaje zbog tankog sloja epitela ispod kojega prosijavaju mikrovaskularne strukture. Eritroplakija se svakako treba tretirati i to kirurški, ekscizijom laserom ili nožem kako bi se spriječio nastanak oralnog karcinoma (9).



Slika 1. Eritroleukoplakija. Preuzeto: prof.dr.sc. M. Mravak Stipetić

Leukoplakija se u odnosu na eritroplakiju pojavljuje učestalije, ali s manjom stopom zloćudne preobrazbe. Očituje se kao bijela mrlja ili plak na sluznici koji se ne može ukloniti struganjem, a na temelju kliničkog i histološkog pregleda ne može se okarakterizirati kao neka druga bolest (slika 2). Ta je definicija dopunjena i naziv leukoplakija ne upotrebljava se kad postoji neki drugi etiološki čimbenik osim upotrebe duhana (10). Leukoplakija je relativno česta. Pojavljuje se u 80% slučajeva svih prekanceroznih lezija, a prevalencija u svijetu kreće se od 1,7 do 2,7 % (10). U muškaraca je češća između 40. i 60. godine života, a u žena se pojavljuje u starijoj životnoj dobi. Zloćudna preobrazba javlja se 0,7 – 2,9% slučajeva godišnje. Najveći je rizik za razvoj leukoplakije kod pušača. Zabrinjavajući je nalaz da osobe s

leukoplakijom koje ne puše imaju veću vjerojatnost zloćudne preobrazbe od pušača (11) što se pripisuje genetičkim i okolišnim čimbenicima, prehrani i stilu života.

Silverman je u svoje istraživanje uključio 257 pacijenata koji su imali leukoplakiju, a 22 su pacijenta pri pregledu imala epitelnu displaziju. Osam od 22 razvilo je oralni karcinom, a vremenski raspon od inicijalne dijagnoze do razvoja karcinoma iznosi od 6 mjeseci do 39 godina (4). Dno usne šupljine područje je najvećeg rizika za displaziju, a karcinom *in situ* ili invazivni karcinom pojavljuju se u 42,9 % slučajeva. Deblja verukozna leukoplakija pokazuje veću šansu za displastičnu promjenu kao i verukozna u odnosu na homogenu (8). Proliferativna verukozna leukoplakija poseban je oblik nehomogene leukoplakije koji ima visoki rizik za prijelaz u oralni karcinom. Istraživanja pokazuju da se u 70,3 % slučajeva razvija karcinom pločastih stanica (8). Zlatni standard za sprječavanje razvoja oralnog karcinoma jest ekscizija lezije s prisutnom epitelnom displazijom (4). Uloga je doktora dentalne medicine da svaku leziju promatra sa sumnjom te da prati njen izgled i tijek jer se često pokazalo da i mala suptilna lezija može biti razvijena displazija ili karcinom (8). U prošlosti se smatralo da leukoplakija najčešće prelazi u rak, ali danas se zna da različite nehomogene lezije poput eritroleukoplakije i čiste eritroplakije nose veći rizik razvoja displazije ili zloćudne promjene nego homogene bijele lezije (11).



Slika 2. Leukoplakija sluznice ventruma jezika. Učinjen toluidin test (plavo) koji je urednog nalaza. Preuzeto: prof.dr.sc. M. Mravak Stipetić

Oralni lichen planus najčešća je od svih oralnih prekanceroznih lezija, ali s najmanjom stopom zloćudne preobrazbe. To je kronična upalna imunološka bolest oralne sluznice nepoznate etiologije. Tipično se prezentira bijelim strijama, bijelim papulama ili plakom, a drugi klinički nalaz mogu biti erozije koje su bolne (12). S obzirom na morfološki izgled lezije se dijele na lihen ruber planus koji može imati retikularni, papularni, plakozni i prstenasti oblik, zatim lihen ruber erosivus, lihen ruber bulosus i atrofični lichen (13) (slika 3). Na oralnoj sluznici, za razliku od kože na kojoj se pojavljuje s monomorfnom slikom, perzistira dugi niz godina, prolazi faze remisije bolesti i egzacerbacije i tek se u kasnijoj životnoj dobi povlači spontano. Najčešće se nalazi na bukalnoj sluznici, jeziku i gingivi, simetrične je distribucije, a u četvrtine bolesnika pojavljuju se i kožne lezije (13). Zahvaća 1 – 2 % odrasle populacije i time postaje jedna od najčešćih nezaraznih bolesti oralne sluznice (4). Bolest češće zahvaća žene srednje i starije životne dobi. Rizik za

nastanak karcinoma usne šupljine iznosi oko 0,4 – 2,5% godišnje i to češće kod eritematozno-erozivnog atrofičnog oblika (12).



Slika 3. Lichen planus reticularis. Preuzeto: prof. dr. sc. M. Mravak Stipetić

Aktinički heilitis je lezija koja nastaje djelovanjem ultraljubičastih zraka. Najčešće se pojavljuje u starijih osoba koje su izložene suncu, poput ribara, mornara i građevinara, a obično zahvaća donju usnu. Učinak sunčevih zraka djeluje kao kronična iritacija. Lezija se može maligno transformirati i zato se ubraja u prekancerozne lezije. Lezija je dugo vremena asimptomatska, a na početku bolesti donja je usna edematozna, eritematozna i suha. Epitel s vremenom postaje atrofičan, a usna je na dodir gruba poput brusnog papira i ponekad se stvaraju ulceracije (slika 4) (3,14).



Slika 4. Aktinički heilitis. Preuzeto: prof.dr.sc. M. Mravak Stipetić

Submukozna fibroza je kronična, progresivna bolest karakterizirana upalom, atrofijom epitela i progresivnom fibrozom submukoznog tkiva (4). Najčešće zahvaća bukalnu sluznicu, ali može zahvatiti i bilo koji dio oralne šupljine, čak i ždrijelo (4). Klinički je karakterizira intenzivno pečenje oralne sluznice na kojoj se stvaraju vezikule koje pucaju pri čemu nastaju plitke erozije i ulceracije te se javlja jaka bol kod otvaranja usta (3). Najčešća je u populaciji istočne Indije. Etiologija nije u potpunosti jasna, ali smatra se da su u razvoju submukozne fibroze značajni začini poput čilija, žvakanje betel oraščića i duhana (15).

2. SVRHA RADA

Zbog visoke smrtnosti, od svih uvedno navedenih bolesti koje svoje rane znakove imaju u usnoj šupljini, za rano je otkrivanje najvažniji karcinom usne šupljine. Stopa preživljavanja je manja od 50 % jer se većina bolesnika javi na pregled u podmakloj fazi bolesti. Uz to, unatoč terapijskim intervencijama nema puno poboljšanja u zadnjem desetljeću. Otkrivanje u ranoj fazi bolesti neophodno je za produljenje života, smanjenje smrtnosti i poboljšanja kvalitete života. Za rano otkrivanje bolesti potrebno je pregledati cijelu usnu šupljinu, a ne samo zube kao dio rutinskog pregleda. Pučanstvo bi trebalo biti mnogo bolje upoznato s važnošću češćih oralnih pregleda i obraćanja pozornosti na promjene na oralnoj sluznici. Kako bi se pridonijelo ranom otkrivanju predzloćudne i zloćudne bolesti usne šupljine i svim aspektima prevencije, trebalo bi i izbjegavati rizične čimbenike.

Naglasak u ovom radu stoga će biti na ulozi doktora dentalne medicine u ranom otkrivanju bolesti usne šupljine, s osobitim težištem na ranoj dijagnostici predzloćudnih i zloćudnih promjena na sluznici usne šupljine.

3. RANI ZNAKOVI KARCINOMA USNE ŠUPLJINE

U ranom stadiju karcinom usne šupljine ne daje nikakve simptome te se, nažalost, u većine bolesnika otkrije tek kad je bolest već uznapredovala. Pacijenti se jave liječniku tek kad sami osjete neku vrstu nelagode. Upozoravajući je znak svaka crvena ili miješana crvena i bijela lezija, izraslina ili ulceracija s fisurama ili uzdignutim rubovima, bol zubi ili čeljusti, utrnulost jezika ili neke druge strukture, otežano pokretanje jezika ili čeljusti, ne cijeljenje rane, gubitak zubi, povećani limfni čvorovi, disfagija te osjećaj stranog predmeta u grlu, otežano žvakanje, trajni zadah i gubitak težine (16). Ako navedene promjene perzistiraju duže od dva tjedna svakako treba obaviti detaljan klinički pregled i laboratorijsko testiranje te pacijenta uputiti specijalistu oralne medicine. Ti se znakovi najčešće pojavljuju na dorzalnoj i lateralnoj strani jezika, pri dnu usta, na retromolarnom trokutu, bukalnoj sluznici te gingivi maksile i mandibule. Ta su područja prekrivena tankom nekeratiniziranom sluznicom koja je permeabilnija za kancerogene od keratinizirane sluznice. Većina karcinoma usne šupljine prezentira se kao crvena ili bijela mrlja ili ulceracija, te kao egzofitična izraslina s centralnom ulceracijom (17).

Svaka promjena sluznice usne šupljine koja odstupa od normalne morfologije može biti znak početka razvoja karcinoma usne šupljine. Utvrđeno je da većina oralnih karcinoma nastaje iz prekanceroznih lezija, klinički vidljivih i histološki verificiranih promjena oralne sluznice (17).

3.1. Karcinom usne šupljine

Karcinom usne šupljine jedna je od najozbiljnijih i smrtonosnih bolesti pa je rano otkrivanje promjena na sluznici i prepoznavanje predzloćudnih promjena u sklopu oralnog pregleda jedan od načina na koji doktor dentalne medicine može spasiti ili produžiti život bolesniku. Stoga je uloga doktora dentalne medicine izuzetno važna upravo s aspekta ranog otkrivanja sustavnih bolesti, ali i zloćudnih, osobito ako se uzme u obzir visoka učestalost karcinoma usne šupljine. Prema epidemiološkim studijama karcinom usne šupljine je šesti po učestalosti među svim vrstama karcinoma i jedan je od deset najčešćih uzroka smrti, s incidencijom od 10 na 100000 stanovnika (7,18).

Najučestaliji oblik karcinoma usne šupljine je karcinom pločastih stanica koji se razvija od slojevitog pločastog epitela koji prekriva usta i ždrijelo (slika 5) (18). U muškaraca oralni karcinom čini oko 4%, a u žena 2% od svih zloćudnih vrsta tumora (6). Tradicionalno se smatra bolešću srednje i starije životne dobi, ali u posljednje vrijeme zahvaća i mlađu populaciju. Učestalost raste s dobi te je otprilike 95 % slučajeva otkriveno u osoba starijih od 40 godina. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze iznosi oko 60 godina (6). U Sjedinjenim Američkim Državama otkriveno je 28000 novih slučajeva samo u 2007. godini unatoč *screening* programima koji se provode u stomatološkim ustanovama. Oralni se karcinom nalazi na osmom mjestu po učestalosti kod bijelih muškaraca, a na šestom mjestu kod muškaraca crne rase. Smrtonosniji je od raka dojke, vrata maternice i raka prostate. Procijenjeno je da karcinom usne šupljine ubije jednu osobu svakoga sata svakoga dana. Neke studije pokazuju da karcinom glave i vrata, a osobito karcinom jezika, raste u mladim

odraslih osoba, što se povezuje s konzumacijom bezdimnog duhana i zlouporabom droga (19).



Slika 5. Rak bukalne sluznice usne šupljine. Preuzeto: prof. dr. sc. M. Mravak Stipetić

S obzirom na veliku konzumaciju alkoholnih pića i uživanja duhanskih proizvoda u zemljama Europe i SAD-a 80 % karcinoma usne šupljine smješteno je na 20 % površine sluznice. To se područje najčešće shematski prikazuje u obliku potkove te zahvaća dno usne šupljine u 14% slučajeva, donju usnu u 17% te jezik postranično u 30 % slučajeva. Uz to zahvaća i ventralnu stranu jezika, a straga se širi prema retromolarnoj regiji i na nepčane lukove. Australaska istraživanja navode da pacijenti koji nikad nisu konzumirali alkohol ili duhan razvijaju karcinom na bukalnoj sluznici i gornjem alveolarnom grebenu, a to su potvrdila i nizozemska istraživanja (17,20,21).

Duhan i alkohol smatraju se najvažnijim etiološkim čimbenicima. Tako je zapažena velika pojava karcinoma usne šupljine u nekim dijelovima Indije zbog uživanja

duhana žvakanjem i šmrkanjem, ali i Francuske u kojoj je veće uživanje vina i cigareta u kombinaciji. S obzirom na to da je i sve više žena ovisnih o duhanu, povećava se i broj oboljelih žena (20). Neki smatraju da i prehrana ima određeni utjecaj na razvoj karcinoma usne šupljine. Prehrana bogata nitrozaminima poput usoljene ribe, dimljenog mesa ili ukiseljenog povrća te nedostatak vitamina mogu imati ulogu u karcinogenezi (20).

Karcinom usne šupljine uglavnom se liječi kirurški, zračenjem ili njihovom kombinacijom, a odabir terapije ovisi o stadiju bolesti. Stadij bolesti određuje se prema trima parametrima, a to su veličina primarnog tumora (T), prisutnost regionalnih metastaza u vratnim limfnim čvorovima (N) te prisutnost udaljenih metastaza (M). Rani stadiji uglavnom se liječe kirurški, a uznapredovali kombinacijom zračenja i kirurškog zahvata (22).

Posljednjih pet godina u Republici Hrvatskoj registrirano je oko 450 novih slučajeva karcinoma usne šupljine godišnje, a prema zadnjim podacima Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo u 2015. godini od posljedica je ovoga karcinoma umrlo 375 ljudi, 307 muškaraca i 68 žena (23). Uzrok tako visoke smrtnosti jest činjenica da se oko 50 % slučajeva karcinoma usne šupljine otkrije u uznapredovalom stadiju, pri čemu je već prisutno lokalno širenje bolesti te regionalne i udaljene metastaze (7,20).

4. RANO OTKRIVANJE KARCINOMA USNE ŠUPLJINE

Karcinom usne šupljine se detaljnim pregledom oralne sluznice na lokalizacijama koje su dostupne pregledu golim okom može otkriti u vrlo ranom stadiju. Doktori dentalne medicine su prva profesija koja pristupa liječenju bolesti u usnoj šupljini i kao takvi moraju biti dobro osviješteni i rano prepoznati svaku promjenu sluznice koja ne odgovara normalnoj morfologiji (24). Zadebljanje na vratu ili lezija u ustima u kombinaciji s regionalnom boli može sugerirati premaligni ili već maligni proces (25). Usna šupljina je pogodna za rutinski klinički pregled te se promjene mogu vidjeti u ranom stadiju samo ako se pogled usmjeri i na oralnu sluznicu, a ne samo na zub, eventualni uzročnik boli (24). Unatoč lakoj dostupnosti pregleda, trećina doktora dentalne medicine i čak 91% doktora medicine ne provodi preventivski pregled usne šupljine radi ranijeg otkrivanja karcinoma jer pregledava usnu šupljinu tek ako se pacijent žali na subjektivne smetnje. Oralni karcinom zato i dalje ima izrazito visoku smrtnost pa se većina karcinoma otkrije u 3 ili 4 stadiju, s recidivima i udaljenim metastazama (24,26).

Studije pokazuju kako je promjena ponašanja i životnog stila izrazito spor i težak proces pa stoga i sama primarna prevencija koja uključuje sprječavanje nastanka bolesti pokazuje poprilično razočaravajuće rezultate (24). Doktori dentalne medicine trebali bi prepoznati rizične pacijente, educirati ih i svakako češće pregledavati (27). Stoga je izrazito važna sekundarna prevencija koja je povezana s ranim prepoznavanjem oboljelih i sprječavanjem napredovanja bolesti (27). Naime, po svijetu su uobičajeni *screening* programi koji koriste različite testove i ispitivanja uključujući i klinički pregled za identifikaciju pojedinaca koji vjerojatno imaju

bolest. To nije dijagnostičko ispitivanje, ali mu je cilj prepoznati abnormalnosti koje treba uputiti na daljnju dijagnostičku obradu. Rezultati mogu biti lažno pozitivni i lažno negativni te bi testovi trebali biti sa što većom osjetljivošću (27). Prednosti ranog otkrivanja uključuju bolju kvalitetu života, produljenje života i manju smrtnost, a na kraju i manje troškove liječenja. Osim primarne i sekundarne prevencije važna je i tercijarna prevencija. Uloga je doktora dentalne medicine u tercijarnoj prevenciji u sklopu primarne zdravstvene zaštite, prevencija ponavljanja i rano prepoznavanje mogućeg drugog primarnog karcinoma u osoba koje su već liječene od karcinoma usne šupljine, a isto tako i pomoć u održavanju kvalitete života. Postoje posebne potrebe za prevencijom karijesa korijena zuba, dodatnom fluoridacijom zuba, savjetima o prehrani, protetskim rehabilitacijama, ali i pomoći kod tretiranja suhoće usta. U 15 % slučajeva se kod ljudi koji prežive i provedu sve postupke liječenja karcinoma usne šupljine te postanu zdravi u prvih pet godina javi drugi primarni tumor pa je itekako važno pregledavati preživjele (27). Istraživanja pokazuju da u Ujedinjenom Kraljevstvu 40 % populacije godišnje posjeti doktora dentalne medicine koji rutinskim pregledom usne šupljine i odgovarajućih mjesta može lako otkriti promijenjenu sluznicu, bez da time pregledom oduzima vrijeme i narušava svakodnevnu praksu (24).

Brzi pregled je u potpunosti neinvazivan i traje od tri do pet minuta, a tim se vizualnim i taktilnim kliničkim pregledom mogu spasiti mnogi životi (4).

Oralni karcinom u ranom stadiju ne daje nikakve simptome i upravo zato treba naglasiti važnost stomatološkog pregleda i potrebu da se svim pacijentima omogući pregled bez obzira na to postoje li kod njih tegobe ili ne. Posebice treba skrenuti

pažnju na osobe starije od 40 godina koje puše i piju alkohol. Također, ako neka promjena u ustima perzistira dulje od dva tjedna, izrazito je potrebno napraviti detaljan klinički pregled i biopsiju (7).

American Cancer Society navodi kako je uloga doktora dentalne medicine svake tri godine pregledavati pacijente između 20 i 40 godina koji nemaju simptoma, a svake godine one koji su stariji od 40 godina. Pušači i osobe koje pojačano konzumiraju alkohol spadaju u rizičnu skupinu pacijenata i njih treba pregledavati svake godine bez obzira na njihovu dob (28).

Svaki stomatolog treba uzeti detaljnu općemedicinsku i stomatološku anamnezu svojega pacijenta, a posebno ispitati pacijentove navike i uvidjeti uključuju li one konzumaciju alkohola i duhanskih proizvoda. Treba obaviti i detaljan klinički pregled glave i vrata te informirati svoje pacijente o povezanosti alkohola, pušenja i oralnog karcinoma kako bi se povećala svijest pacijenata o toj bolesti (29).

4.1. Klinički pregled glave i vrata

Pregled glave i vrata temeljen je na smjernicama preporučenim od Svjetske zdravstvene organizacije. Za adekvatan pregled potrebno je dobro svjetlo, dentalno ogledalo i dvije sterilne gaze veličine 2x2 cm (30).

Potrebno je pregledati lice i vrat, usne i ostale intraoralne strukture poput gornje i donje labijalne mukoze, desne i lijeve bukalne sluznice, gingive, dorzuma jezika, lijeve i desne strane jezika, ventralne strane jezika, dna usne šupljine, tvrdog nepca i orofarinksa (30).

Klinički se pregled provodi dok pacijent sjedi, a pritom se moraju ukloniti sva mobilna protetska sredstva. Prvo se pregledavaju ekstraoralne i perioralne strukture, a nakon toga slijedi pregled intaoralnih tkiva (30).

Ekstraoralni pregled uključuje pregled lica, glave i vrata. Promatraju se uši, lice i vrat i utvrđuje postoje li određene asimetrije navedenih struktura ili promjene na koži poput krasta, fisura, izbočina ili promjena boje. Također se bilateralno palpiraju limfni čvorovi i provjerava njihova veličina. Ukoliko se osjeti uvećanost limfnih čvorova, mora se ispitati njihova mobilnost i konzistencija. Preporučeno je ispitati periaurikularne, submandibularne, prednje cervikalne, stražnje aurikularne i stražnje cervikalne limfne čvorove (30). Svaki limfni čvor veći od jednoga centimetra mora biti zabilježen te pacijent mora biti upućen na daljnju dijagnostičku obradu (25). Klinički se pregled perioralnih i intraoralnih struktura preporučuje napraviti u sedam koraka, a odnosi se na pregled usana, labijalne mukoze i sulkusa, komisura i bukalne mukoze, gingive i alveolarnog grebena, jezika, dna usne šupljine te mekog i tvrdog nepca (30).

Pregled usana počinje kad su one zatvorene, a zatim i otvorene, a promatra se njihova boja, tekstura te postoje li bilo kakve promjene na površini vermilion (30). Kod otvorenih usta pregledava se labijalna sluznica i maksilarni i mandibularni sulkus te frenulum gornje i donje usne, a gleda se i postoje li određene abnormalnosti u odnosu na normalnu boju i morfologiju (slika 6) (30).



Slika 6. Pregled labijalne sluznice. Preuzeto: (30)

Nakon usana slijedi pregled bukalne sluznice tako da se ona odmakne ogledalom od zubi. Prvo se pregledava desna, a zatim lijeva strana gledajući sprijeda od labijalne komisure i straga do tonzilarnog luka. Mora se uočiti bilo kakva promjena pigmenta, boje, teksture ili mobilnosti. Obrazi se moraju pažljivo odmaknuti kako ne bismo ozlijedili pacijenta ili oštetili labijalnu komisuru (slika 7) (30).



Slika 7. Pregled bukalne sluznice. Preuzeto: (30)

Pregled gingive i alveolarnog grebena počinje sa stražnje strane maksile, pomiče se duž alveolarnog luka te prelazi na lijevu stranu, a zatim se spušta na alveolarni greben i gingivu mandibule lijeve strane i pažljivo pregledava prema desnoj strani. S prednje strane pacijenta pregledava se palatinalni i labijalni dio maksilarnog i

mandibularnog grebena. Kad su pacijentova usta otvorena i jezik miruje, gleda se dorzum jezika i utvrđuje postoji li bilo kakva otečenost, ulceracija, naslage ili promjena veličine, boje ili teksture. Potrebno je i utvrditi ima li promjena u veličini papila te odrediti tip jezika. Zatim se pacijenta zamoli da protrudira jezik te se utvrđuje njegova mobilnost i postoje li neke abnormalnosti u pokretima ili poziciji. Pomoću dentalnog ogledala pregledavaju se lijevi i desni postranični dio jezika, a pomoću komadića gaze izvodi potpuna protruzija jezika i tako gleda najposteriojnije i lateralne dijelove jezika (slika 8). Potom slijedi pregled ventralne strane jezika, frenuluma i palpacija za detekciju mogućih izbočina. Nakon toga pacijent drži jezik podignuto, a doktor dentalne medicine pregledava dno usne šupljine te isto tako uočava bilo kakve promjene boje, teksture ili morfologije (30).



Slika 8. Pregled jezika komadićem gaze. Preuzeto: (30)

Nepce se pregledava kad je pacijentova glava nagnuta malo straga, a jezik se pridržava dentalnim ogledalom kako ne bi smetao pri pregledu. Prvo se gleda tvrdo, zatim meko nepce, a potom i orofaringealna sluznica (30). Osim pregleda svaku je od navedenih struktura potrebno i detaljno palpirati.

4.2. Bojenje toluidinskim modrilom

Osim kliničkog pregleda preporučljivo je koristiti test toluidinskog modrila za svaku suspektanu leziju koja ne prolazi duže od dva tjedna. Toluidinsko modrilo spada u skupinu tiazinskih metakromatskih boja. Vitalna je boja koja se veže na DNA i ima jak afinitet prema stanicama u diobi te je pretežito topiva u vodi i alkoholu. Postoje dvije hipoteze koje objašnjavaju mehanizam bojenja sluznice. Jedna od njih govori o tome kako displastične i maligne stanice imaju veću količinu nukleinskih kiselina od normalnih stanica te tako bojenje toluidinskim modrilom sumnjivih lezija može svakako pomoći u prepoznavanju promjena na sluznici. Druga hipoteza govori o tome kako boja prodire kroz nasumično raspoređene tumorske stanice (4,31). Toluidinsko modrilo koristi se već desetljećima kao instrument za identifikaciju abnormalnosti na sluznici grlića maternice i usne šupljine. Kirurzi ga cijene jer je korisno pri označavanju opsega lezije prije izrezivanja (32). Naime, prije upotrebe toluidinskog modrila sluznicu usne šupljine potrebno je dva puta isprati tijekom 20 sekundi od sline, zatim suspektanu leziju premazati 1%-tnom otopinom octene kiseline tijekom 20 sekundi, leziju osušiti vatom te premazati otopinom toluidinskog modrila tijekom 10 sekundi. Nakon toga sluznicu opet isprati 1%-tnom otopinom octene kiseline te isprati vodom. Svaka lezija koja ima jaku mitogenu aktivnost bit će izrazito plavo obojena i takvo će područje biti oštro ograničeno od okolnoga tkiva. Tada je test pozitivan (3).

Većina istraživanja pokazala su vrlo visoku osjetljivost kod otkrivanja karcinoma usne šupljine. Warnakulasuriya i Johnson obojili su sluznicu usne šupljine 102 pacijenta s klinički sumnjivim lezijama. Dokazano je da je 18 pacijenata imalo

karcinom usne šupljine, a sve njihove maligne lezije obojene su toluidin plavom bojom (osjetljivost = 100% kod detekcije karcinoma usne šupljine). Međutim, sveukupna specifičnost bila je niska, svega 0,62, a pošto su pregledane i lezije uz karcinom pločastih stanica, rezultati ovog istraživanja nameću nekoliko pitanja. Prvo, svi karcinomi pozitivni na boju bili su klinički vidljivi i bili bi podvrgnuti biopsiji čak i bez obojenja toluidin plavom bojom. Drugo, od 39 lezija za koje je biopsija pokazala displaziju, samo ih je 29 (74%) pozitivno obojeno. Treće, 18 (50%) slučajeva oralnog lichen planusa pozitivno je obojeno. Stoga su sveukupna osjetljivost i specifičnost testa pri uočavanju potencijalno malignih lezija (displazija) bile samo 0,74 i 0,66. Unatoč tim nedostacima autori su spomenuli i 12 lokacija u usnim šupljinama bez kliničkih dokaza o abnormalnostima koje su bili pozitivne na boju, a pet od tih lokacija na biopsiji je ukazalo na displaziju što ide u prilog visokoj osjetljivosti testa. U sličnoj su studiji Onofre i suradnici otkrili da su svi karcinomi obojeni pozitivno, no samo je 50% displazija bilo pozitivno, a obojeno je bilo 13 od 37 (35%) dobroćudnih lezija što se može tumačiti niskom specifičnosti testa. Naime i dobroćudne lezije s kroničnom upalom i oštećenjem stanica mogu pokazivati pozitivan test, ali je specifičnost tog testa niska jer nije dokazana zloćudna promjena u stanicama. Sveukupna osjetljivost i specifičnost bile su 0,77 i 0,67. Kako bi povezali asorpciju boje s histološkim područjima karcinoma ili displazije, obojili su i nekoliko uzoraka resekcije. Sve lokacije karcinoma bile su pozitivne, no samo je 17 od 40 (42%) lokacija displazije bilo pozitivno (32). Publikacija Zhanga i suradnika pokazala je da toluidin plava boja može biti korisna pri određivanju koja bi klinički vidljiva oralna lezija mogla napredovati u karcinom usne šupljine. Ta je publikacija pokazala da je toluidin plava boja uglavnom obojila lezije koje su imale

visokorizične kliničke značajke i lezije s visokim stupnjem displazije te je prepoznala i lezije s visokim rizikom molekularnih uzoraka i korelirala je s rezultatima. Što je još važnije, predviđjala je rizik i rezultat vidljive lezije u usnoj šupljini s malo ili ništa mikroskopskih dokaza o displaziji. Što se tiče kriterija za pozitivne rezultate, mnogo se raspravljalo o intenzitetu obojenosti tome treba li se blijedoplava boja smatrati pozitivnim nalazom. Istraživanja su pokazala da bi se samo tamnoplava obojenost trebala smatrati pozitivnom. Svi karcinomi bili su obojeni tamnoplavom bojom, a njihova histologija pokazivala je obojenost jezgre. Dobročudne lezije nisu imale obojenu jezgru i njihova je plava boja bila blijeda (32).

Naime, kod toluidinskog bojenja lažno pozitivan rezultat može nastati i kod traume ili upale, a lažno negativan jer displastične stanice leže duboko u keratotičnoj leziji pa često nisu obojene na odgovarajući način (10). Iako ima mana, bojenje toluidinskim modrilom izrazito je učinkovito kod eritroplakija i karcinoma *in situ*. Ne smije se smatrati samostalnim testom za dijagnozu, ali itekako pomaže u otkrivanju lezija koje se moraju biopsirati i koje bi doktori dentalne medicine morali uputiti na daljnju obradu specijalistu oralne medicine (10). Ovo bojenje je također važno za nadzor pacijenata s rizikom od recidiva (27).

4.3. Biopsija četkicom

Biopsija četkicom predstavljena je kao potencijalna metoda za detekciju karcinoma usne šupljine 1999. godine (32). Biopsija četkicom koristi koncept eksfolijativne citologije za procjenu citoloških promjena. Četkica prolazi kroz epitelne slojeve i tako daje potpuni trensepitelni uzorak. Epitelni se uzorak fiksira na stakalce, boji modificiranim bojanjem po Papanicolau i analizira pod mikroskopom (32). Ova

citološka pretraga koristi se za ispitivanje kliničkih lezija u kojih je razina sumnje za karcinomom, temeljena na kliničkim značajkama, niska pa inače ne bi bile podvrgnute biopsiji (33). Kad se se nađu atipične stanice liječnik mora napraviti kiruršku biopsiju lezije jer citologija četkicom ne pruža konačnu dijagnozu (33).

4.4. Sustavi za rano otkrivanje temeljeni na svjetlosti

Kemiluminiscencija ili fluorescencija reflektirajućih tkiva već se mnogo godina koristi kao dodatak pri pregledu sluznice grlića maternice za pronalazak acetobijelih predmalignih i malignih lezija. Ova je tehnologija prilagođena korištenju u pregledu usne šupljine i na tržištu se nalazi pod imenima ViziLite Plus i MicroLux DL. Ti su proizvodi namijenjeni poboljšanju identifikacije abnormalnosti na sluznici usne šupljine. Kod oba sustava pacijent najprije mora isprati usta otopinom octene kiseline od 1%, a zatim se usna šupljina izravno vizualno pregleda koristeći izvor plavo-bijele svjetlosti. ViziLite Plus koristi jednokratno kemiluminiscentno svjetlo dok MicroLux nudi izvor svjetlosti s baterijom na punjenje. Jednoprocentna otopina octene kiseline koristi se za micanje nečistoća na površini te može povećati vidljivost jezgara epitelnih stanica, vjerojatno zbog blage stanične dehidracije. Pod plavo-bijelim osvjetljenjem normalni epitel izgleda lagano plave boje, dok je abnormalni epitel upečatljivo bijele boje (acetobijela) (32). ViziLite Plus nudi i otopinu tolonijeva klorida (tPlava/toluidin plava), koja bi, nakon što se odstrani izvor svjetlosti, trebala pomoći u označavanju acetobijelih lezija za biopsiju. Jedno istraživanje o učinkovitosti kemiluminiscencije pokazalo je da bijele lezije i kombinirane bijele i crvene lezije pokazuju poboljšanu svjetlinu i oštrinu, za razliku od crvenih koje nisu mnogo vidljivije (25). Nekoliko je studija istraživalo kemiluminiscenciju u obliku

screening testa za karcinom usne šupljine. U kliničkom istraživanju 150 pacijenata koristio se ViziLite za pregled različitih lezija u usnim šupljinama, uključujući linealbu, leukoedem, crni jezik, leukoplakiju, traumatski ulkus, fibrom, amalgamsku tetovažu, koštane izrasline i traumatsku keratozu. Dok su mnoge klinički bezopasne lezije bile negativne, svi slučajevi leukoedema bili su pozitivni (acetobijela). S obzirom na to da je leukoedem poznat kao dobroćudna promjena na sluznici, ti su slučajevi rezultat lažno pozitivnog *screeninga*. Uz to su i dvije od 14 keratoza bile acetobijele. Te su dvije lezije podvrgnute biopsiji četkicom prilikom čega je zaključeno da su citološki normalne. Nažalost, biopsije skalpelom nisu provedene ni na jednoj od lezija traumatske keratoze pa je konačna dijagnostička informacija nedostupna. Tri lezije kategorizirane kao leukoplakija poprimile su acetobijelu boju. Zaključeno je da su dvije od njih citološki atipične. Jedna od te dvije lezije (prošarana leukoplakija) podvrgnuta je biopsiji skalpelom s konačnom dijagnozom nespecifičnog ulkusa. Treća je leukoplakija odmah podvrgnuta biopsiji i dijagnosticirana je kao hiperplazija/hiperkeratoza. Bitno je naglasiti da je jedna acetobijela lezija identificirana ViziLite svjetlošću, a nije bila klinički vidljiva metodom kliničkog pregleda. Kao što je već spomenuto, osjetljivost, specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost uređaja ne može biti točno procijenjena ako se ne može usporediti sa zlatnim standardnim dijagnostičkim testom (biopsijom skalpelom). Također, iako je 150 pacijenata sudjelovalo u istraživanju, samo je 17 pokazalo kliničke lezije (14 traumatskih keratoza i 3 leukoplakije) čijom se procjenom može isključiti oralna predmalignost. Iako je jedna lezija uočena korištenjem ViziLitea, a nije promatrana normalnim svjetlom, otkriće da su svi leukoedemi bili acetobijele boje upućuje na to da bi osjetljivost ViziLitea mogla biti

relativno visoka, a njegova specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost vjerojatno niska. Ukratko, dokazi koji podržavaju korištenje sustava fluorescencije reflektirajućih tkiva u korist otkrivanja premalignih lezija usne šupljine vrlo su rijetki. Dosad objavljena istraživanja imaju mnogo nedostataka u dizajnu, osobito kada je riječ o kritičnoj usporedbi s dijagnostičkim zlatnim standardom (biopsija skalpelom) u svim slučajevima. S obzirom na trenutnu učestalost korištenja ovih uređaja nejasno je bi li test istovremeno mogao razlikovati dobroćudne lezije od onih zloćudnih. S druge strane, neki izvještaji nagovještaju da bi ova tehnika mogla pomoći u identifikaciji lezija koje se ne mogu vidjeti pod normalnim svjetlom. Potrebna su dobro kontrolirana klinička ispitivanja koja će posebno istražiti sposobnost tih uređaja da uoče rane prekancerozne lezije u epitelu koje se još ne mogu uočiti tijekom kliničkog pregleda (32).

4.4.1. Uređaji temeljeni na autofluorescenciji tkiva

Prije otprilike 30 godina uočeno je da bi autofluorescencija (fluorescencija) tkiva mogla biti korisna kod detekcije karcinoma. Zbog toga je došlo do velikog interesa za tehnologijama poput fluorescentnog snimanja i spektroskopije kao metodama *screeninga* karcinoma nizom anatomskih lokacija, uključujući i usnu šupljinu. Fluorescentna spektroskopija odnosi se na izlaganje tkiva raznim ekscitatornim valnim duljinama zbog čega se javljaju suptilne razlike između normalnog i abnormalnog tkiva. S druge strane fluorescentno se snimanje odnosi na izlaganje tkiva specifičnim valnim duljinama svjetla, što pak rezultira autofluorescencijom staničnih fluorofora (signalnih dijelova) nakon njihove ekscitacije (30). Fenomen fluorescencije temeljen je na interakciji različitih fluorescentnih tkivnih spojeva,

fluorofora, koji se prirodno pojavljuju u tijelu. Kad se pobude djelovanjem prikladnog svjetla, ti spojevi emitiraju vidljivo fluorescentno svjetlo, od ljubičastog do zelenog dijela spektra (27). Prisutnost staničnih promjena promijenit će koncentraciju fluorofora što će utjecati na raspršenje i apsorpciju svjetlosti u tkivu, koje će zatim rezultirati promjenama u boji koje se mogu vizualno opaziti (27).

Velscope je prijenosni uređaj koji sadrži izvor svjetlosti. Tehnologija je bazirana na izravnoj vizualizaciji tkivne fluorescencije. Keratinizirani i nekeratinizirani pločasti epitel s normalnom strukturom submukoze pokazuje tipičnu homogenost te blijedo zelenu fluorescenciju. Oštro ograničena područja smanjene autofluorescencije mogu ukazati na abnormalnost sluznice koja se svakako mora pratiti ili ispitati putem biopsije (27).

Istraživanja su pokazala prednosti i nedostatke fluorescentnog snimanja i spektroskopije kao načina detekcije karcinoma usne šupljine. Na temelju dostupnih podataka utvrđeno je da su i snimanje i spektroskopija odlične metode za razlikovanje normalnih od malignih tkiva (pronalazak ciljane bolesti). Međutim, otkriveno je i da bi snimanje trebalo biti puno korisnije u detekciji novih lezija od spektroskopije jer kod spektroskopije nije bilo moguće ispitati cijelu usnu šupljinu koristeći malena optička vlakna (32).

5. RASPRAVA

Doktor dentalne medicine ima ključnu ulogu u ranom prepoznavanju oralnih bolesti, pa tako i karcinoma usne šupljine kao jedne od najsmrtonosnijih. U svakodnevnom radu s pacijentima pruža mu se mogućnost ranog otkrivanja promjena u usnoj šupljini, a samim time i njihovoga ranog liječenja kao i sprječavanja daljnjeg napretka bolesti. Dakle, svaku sumnjivu leziju treba pomno pregledati i napraviti sve testove koji su mu dostupni u vlastitoj ordinaciji, a ukoliko ona ne prolazi duže od dva tjedna, pacijenta uputiti specijalistu oralne medicine. Ostale lezije, koje sugeriraju neke druge poremećaje, potrebno je uputiti specijalistima koji su za njih nadležni. Kako doktor dentalne medicine lako može otkriti pacijentov životni stil, naročito uključuje li on konzumaciju alkoholnih pića i duhanskih proizvoda, dužnost mu je informirati pacijenta o štetnosti takvih navika te svakodnevno podizati svijest svojih pacijenta o zdravijem načinu života.

6. ZAKLJUČAK

Usta skrivaju znakove mnogih bolesti koje se mogu otkriti u ranoj fazi. Karcinom usne šupljine jedan je od najsmrtonosnijih karcinoma upravo zbog kasnog otkrivanja pa time postaje veliki javnozdravstveni problem. U domeni doktora dentalne medicine nije samo liječenje bolnog stanja s kojim dođe pacijent već i detaljni pregled usne šupljine prilikom svakog posjeta ordinaciji. Usna šupljina i orofarinks bitna su područja koja se moraju pažljivo pregledati i palpirati, osobito kod pušača i osoba koje konzumiraju alkohol. Promjena boje, teksture, mobilnosti ili veličine bilo koje oralne strukture mora pobuditi sumnju na neku premalignu ili malignu leziju. Brzi pregled svih oralnih struktura za otkrivanje promjena na sluznici traje samo 90 sekundi, pa doktori dentalne medicine pregledom koji može i mora biti dio rutinskog pregleda mogu spasiti život pacijentu pa je takav pregled i više od samog pregleda.

7. SAŽETAK

Promjene na usnoj šupljini mogu se vidjeti u mnogim sistemskim bolestima i često su upravo one prvi znakovi bolesti. Tako doktori dentalne medicine po izrazitom pečenju jezika, atrofiji papila ili bljedilu sluznice mogu sumnjati na anemiju, po metalnom okusu na bubrežnu bolest, po specifičnom zadahu, stalnim infekcijama i aftama na šećernu bolest dok kaldrnasta sluznica može biti prvi znak Crohnove bolesti. Nadalje, mogu otkriti i karcinom usne šupljine te spasti život pacijentu.

Karcinom usne šupljine šesti je po učestalosti od svih vrsta karcinoma i spada među deset najčešćih uzroka smrti. Češće zahvaća muškarce starije životne dobi, ali u novije vrijeme sve više i žene pa čak i mlađu populaciju. Često je posljedica načina života, naročito uzmemo li u obzir povećanu uporabu duhanskih proizvoda i alkohola. Najčešće zahvaća područje koje se slikovito opisuje u obliku potkove, a uključuje dno usne šupljine, postraničnu stranu jezika dok se straga širi na područje retromolarnog trokuta i na nepčane lukove.

Etiološki se povezuje s pušenjem, konzumacijom alkohola, žvakanjem lišća duhana i areka oraščića.

Prekancerone lezije su lezije koje u određenom vremenskom periodu mogu doživjeti zloćudnu preobrazbu pa ih doktori dentalne medicine moraju na vrijeme prepoznati. U tu skupinu spadaju leukoplakija, oralni lihen, eritroplakija, aktinički heilitis te submukozna fibroza. Svakako najveći postotak zloćudne preobrazbe

pokazuje eritroplakija koja u gotovo 90 % nalaza biopsije pokazuje displaziju visokog stupnja, karcinom *in situ* ili već invazivni karcinom.

Uloga doktora dentalne medicine u ranom otkrivanju karcinoma usne šupljine jest da redovito obavlja preglede sluznice usne šupljine svim svojim pacijentima. Takav pregled traje samo 90 sekundi, a njime se precizno može uočiti svaka promjena boje ili teksture sluznice, pojava ulceracija, izraslina, poremećaj pokretljivosti jezika. Osim pregleda svaki doktor dentalne medicine u ordinaciji može napraviti bojenje toulidinskim modrilom i na taj način vidjeti prirodu same lezije. Ako je lezija nakon bojenja potpuno plava, a perzistira već dulje vrijeme u ustima pacijenta, pacijent mora biti upućen specijalistima na daljnu dijagnostiku. Razvitkom tehnologije pojavili su se i različiti uređaji temeljeni na svjetlu koji prepoznaju sumnjive lezije i upućuju na njihovu moguću zloćudnu prirodu, a rade na principima kemiluminiscencije i fluorescencije. Ti će uređaji u budućnosti vjerojatno biti dostupni u mnogim općim ordinacijama dentalne medicine i pomoći doktorima dentalne medicine u ranom otkrivanju zloćudnih promjena na sluznici usne šupljine.

8. SUMMARY

The role of doctors of dental medicine in the early detection of disease

Changes in the oral cavity can be seen in many systemic diseases and are often the first signs of a disease. Thus a doctor of dental medicine may suspect anaemia by the distinct burning on the tongue, atrophy of papillae or pale mucosa, kidney disease by a metal taste in the mouth or a specific breath, diabetes mellitus by persistent infections and ulcers, and the cobblestoning of the oral mucosa as the first sign of Crohn's disease. Furthermore, they can detect oral cancer and save a patient's life.

Oral cancer is the 6th of all types of cancer and it is among the 10 most common causes of death. It more often affects elderly male patients, but today more and more women, even younger population due to the way of life and increased use of tobacco products and alcohol. It usually affects the area that is vividly described as a horseshoe and includes the bottom of the oral cavity, the lateral side of the tongue, spreading back to the area of the retromolar triangle and the palatal arches.

Its etiology is associated with smoking, alcohol consumption, chewing tobacco leaves and areca nuts.

Precancerous lesions are lesions that can undergo a malignant transformation in a certain period of time and a doctor of dental medicine should recognize them. These include leukoplakia, oral lichen, erythroplakia, actinic cheilitis and submucosal fibrosis. Certainly the highest percentage of malignant transformation shows erythroplakia that in almost 90 % of biopsies shows a high degree of dysplasia, *carcinoma in situ* or invasive cancer already. The role of doctors of dental medicine

in the early detection of oral cancer is that they do regular examination of the oral mucosa to all their patients. The examination takes only 90 seconds and any change in colour or texture of the oral mucosa, ulcers, growths or a motility disorder of the tongue can be seen accurately. Apart from the clinical examination, every doctor of dental medicine can perform toluidine blue staining in their office and thus see the nature of lesions. If the lesions remain completely dark blue after the staining and persist for a long time in the mouth of a patient, the patient must be referred to specialists for histopathological analysis.

Furthermore, with the development of technologies different devices based on light have emerged that detect suspicious lesions and suggest their possible malignant nature and work on the principle of chemiluminescence and fluorescence. They will probably be available in many general dental offices and help doctors of dental medicine in the early detection of oral cancer.

9. LITERATURA

1. <http://emedicine.medscape.com/article/1081029-overview#a12>
gledano 25.8.2016.
2. Geraldin N. Systemic disease manifestation in the oral cavity. *Osteopathic Family Physician*. 2014;6(3):16-21.
3. Cekić–Arambašin A. i sautori. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
4. Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *International Journal of Oral Science*. 2013;5:59-65.
5. Yardimici G, Kutlubay Z, Engin B. Precancerous lesion of oral mucosa. *World J Clin Cases*. 2012;2(12):866-72.
6. Greenberg MS, Glick M. *Burketova oralna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
7. Brailo V. Stomatolog i rano otkrivanje oralnog karcinoma. *Acta Med Croatica*. 2015;69:45-8.
8. Neville W, Terry A. Oral cancer and precancerous lesions. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2002;54(4):195-215.
9. van der Waal I. Potentially malignant disorder soft oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009;45:317–323.
10. Bouqout J, Suarez P, Vigneswaran N. Oral precancer and early cancer detection in the dental office – Review of New Technologies. *The Journal of Implant&Advanced Clinical Dentistry*. 2010;(3):47-63.

11. Feller L, Lemmer J. Oral leukoplakia as it relates to HPV infection. *Int J Dent*. 2012.
12. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian C Dermatol*. 2015;60(3):222-9.
13. Bucić M, Mravak-Stipetić M. Oralni lihen ruber vs. lihenoidna reakcija. Sonda. Dostupno na:
<http://sonda.sfzg.hr/wp-content/uploads/2015/04/Buci%C4%87-M.-et-al.-Oralni-lihen-ruber-vs.-lihenoidna-reakcija1.pdf> , gledano 1. 8.2016.
14. Radna skupina za rano otkrivanje oralnog karcinoma. Stomatolozi spašavaju život. Nacionalno povjerenstvo za djelatnost dentalne medicine. Zagreb
Dostupno na:
<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Stomatolozi%20spa%C5%A1avaju%20%C5%BEivote.pdf>
15. Wollina U, Mukram Ali F, Verma B, Patil K. Oral submucous fibrosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:193-204.
16. <http://www.cancercenter.com/oral-cancer/symptoms/> gledano 10. 7. 2016.
17. Baykul T, Yilmaz HH, Aydin U, Aydin MA, Aksoy MC, Yildirim D . Early diagnosis of oral cancer. *The Journal of International Medical Research*. 2010;38(3):737-49.
18. Silverman S. *Oralcancer*. USA: American Cancer Society; 2003.
19. Jemal A, Siegel R. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71–96.
20. Knežević G. *Oralna kirurgija*, 2.dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.

21. Radna skupina za rano otkrivanje oralnoga karcinoma. Smjernice za rano otkrivanje oralnoga karcinoma. Nacionalno povjerenstvo za djelatnost dentalne medicine. Zagreb
Dostupno na:
<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Smjernice%20za%20rano%20otkrivanje%20oralnoga%20karcinoma.pdf>
22. Kusić Z, Bolanča A, Frobe A. Onkologija za studente dentalne medicine. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo , Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2015. godini, Ćorić, Knežević, Zagreb, 2016.
Dostupno na:
http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten_UMRLI_2015.pdf
24. Saleh A, Kong YH, Vengu N, Badrudeen H, Zain RB, Cheong S. Dentist perception of the role they play in early detection of oral cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(1):229-237.
25. Epstein J, Gorsky M, Cabay R, Day T, Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Can Fam Physicians. 2008;54:870-5.
26. Žaja T, Macan D, Kern J. Znanje doktora dentalne medicine i doktora opće medicine o karcinomu usne šupljine. Sonda. 2011;21:19-20.
27. Speight P, Warnakulasuriya S, Ogden G. Early detection and prevention of oral cancer : a management strategy for dental practice. BDA. 2010;1:1-37.

28. American Cancer Society, California Division and Public Health Institute, California Cancer Registry. California Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society, California Division; Oakland: 2006.
29. Scuibba J. Oral cancer and its detection. JADA. 2001;132:125-45.
30. <http://www.nidcr.nih.gov/oralhealth/Topics/OralCancer/DetectingOralCancer.htm> gledano 10. 7. 2016.
31. Epstein JB, Silverman S, Jr, et al. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. Oral Oncology. 2008;44:538-44.
32. Lingen WM, Kalmar JR, Karrison T, Speight P. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. Oral Oncol. 2008;44(1):10-22.
33. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:674-7.

10. ŽIVOTOPIS

Matea Fudurić rođena je 8. ožujka 1992. u Karlovcu. Osnovnu školu „Vladimir Nazor“ i opću gimnaziju završava u Dugoj Resi. Maturira 2010. godine i iste upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.