

**PREKANCEROZE I  
RANA DIJAGNOSTIKA  
KARCINOMA USNE ŠUPLJINE**

**prof.dr.sc. Irina Filipović Zore**

- Između 300 – 400 novootkrivenih PCCA
- Tko je odgovoran za rano otkrivanje i prepoznavanje PCCA?
- Tko je odgovoran za liječenje PCCA?

# 12 pitanja i odgovora

koje svaki doktor dentalne medicine  
mora znati o CA usne šupljine



■ **1. 90% PCCA** (ostalo melanomi, sarkomi i neepitelijalni t.)

muškarci, dob iznad 40 g., pušači, pije alkohol

■ **2. KOJA JE ULOGA HPV ?**

prvenstveno orofaringealni CA, bolja prognoza, mlađi, žene, HPV cjepiva, kemoterapija

■ **3. ČIMBENICI KOJI NE DOVODE DO PCC** (proteze, žuljanje, loša higijena, karijes)

■ **4. GDJE SE NALAZI?** 80% dno usne šupljine, oblik potkove, 1/5 površine

■ **5. KOJA SU PREKANCEROZNA STANJA I LEZIJE**

■ **6. KAKO IZGLEDA TIPIČNI PCCA?**

- 7. KOLIKO ČESTO LIJEČNIK ILI DDM PREPOZNAJE PCCA?
- 8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA (ulkus, upala dorzuma jezika, myoblastoma granulare, nekrotizirajuća sijalometaplazija)
- 9. RIZIK METASTAZA T – N – M  
do d:3 mm - 40% - 1%
- 10. LIJEČENJE
- 11. PROGNOZA TNM
- 12. FOLLOW UP

# 1. 90% PLANOCELULARNI KARCINOM

- razvija se iz epitela sluznice
- započinje kao lezija sluznice, češće eritroplakija koja prelazi u ulkus
- najčešći maligni tumor usne šupljine
- etiologija nepoznata
- epidemiologija - bolest muškaraca starije dobi koji redovito konzumiraju alkoholna pića i puše
- 6. najčešći karcinom u svijetu
- najčešći maligni tumor glave i vrata



## 2. KOJA JA ULOGA HPV?

Inficiranost humanim papilloma virusom (HPV) u svim istraženim slučajevima razvoja oralnog i orofaringealnog planocelularnog karcinoma (PCCA) u južnoj Švedskoj u periodu od 3 godine

- 35% slučajeva PCCA koji se dovode u izravnu vezu s infekcijom HPV
- Infekcija patogenim HPV tip 16 je dokazana kao snažan rizični faktor za PCCA

Rezultati studije koji pokazuju znatnu povezanost patogenog HPV i PCCA i ukazuju da patogeni tip HPV igra glavnu ulogu u karcinogenezi kod promatrane skupine

### 3. FAKTORI KOJI (NE) DOVODE DO CA USNE ŠUPLJINE

**RIZIČNI ČIMBENICI**



**ALKOHOL**  
(acetaldehidi)



**DUHAN**  
(nitrosamin)





no shit, Sherlock!



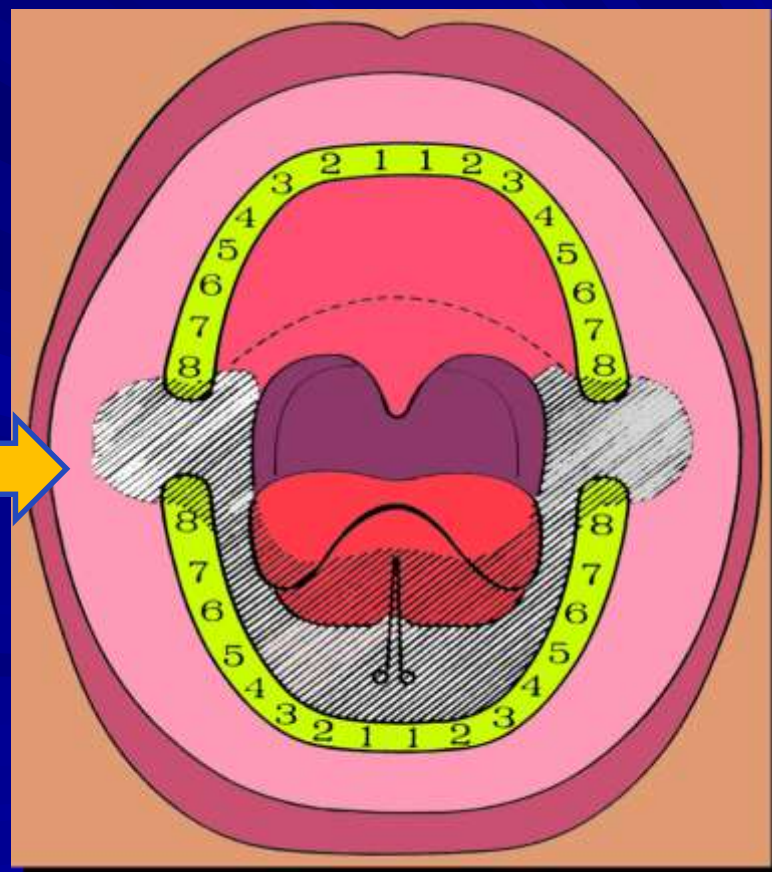
# RIZIČNI ČIMBENICI



- prehrana
- stanje zuba
- endogeni čimbenici
- prekancerozna stanja
  - sifilis (3.stadij)
  - sideropenična disfagija
  - submukozna fibroza
  - distrofična bulozna epidermoliza
  - Xeroderma pigmentosum
  - Bowenova bolest
- profesija
- virusne infekcije
- imunodeficit. stanja
- prekancerozne lezije
  - leukoplakija
  - eritroplakija
  - leukoeritroplakija
  - erosivni lihen ruber planus

## 4. GDJE SE NALAZI?

- 96,2 % u rezervoaru, 3,8% ostale lokalizacije
- teorija o zoni rizika (Moore i Catlin 1967.)
- 75% CA usta nastaje na 25% površine sluznice usne šupljine



# NEIZLOŽENA SKUPINA

Bolesnici s karcinomom NEREZERVOARA  
usne šupljine:

- obraz
- gingiva maksile
- nepce

# 5. KOJA SU PREKANCEROZNA STANJA I LEZIJE SLUZNICE USNE ŠUPLJINE?

- Prekanceroze (prekarcinoze)
- Prekancerozna stanja

# **Definicija SZO (1972. g.) prekanceroznog stanja**

**Opće stanje s osjetno povećanim  
rizikom na razvoj intraoralnog  
karcinoma**

# PREKANCEROZNA STANJA

Stanja kod kojih je učestalija pojava intraoralnog PCC:

- Plummer - Vinsonov sindrom
- atrofični glositis u terciarnom sifilisu
- submukozna fibroza
- distrofična bulozna epidermoliza
- Xeroderma pigmentosum
- Bowenova bolest

# Plummer Vinsonov sindrom (Paterson - Kelly)

- izvorno nazvan “histerična disfagija”
- Skandinavija, poglavito u žena 4. i 5. desetljeća
- (UK) Peterson-Kellyev sindrom
- sideropenična anemija; mikrocitna hipokromna anemija
- disfagija, distrofija nokata
- karcinom želuca i dvanaesnika





## Atrofija i pojačana kercizacija sluznica:

- atrofičan glositis s eritemima i pojavom fisura na dorzumu jezika
- angularni cheilitis
- atrofija sluznice -predispozicija za PCCA
- 10-30% otkrije se rak gornjeg dijela probavnog trakta



# Plummer-Vinson syndrome



Beefy red tongue

Dysphagia



Esophageal web

Iron deficiency anemia

# Submukozna fibroza

- među Azijatima i Indijcima
- uzrok: insuficijentna prehrana - nedostatak vit. B, duhan, betelov oraščić
- muškarci; 20. i 40. god. života
- klinički: pečenje, vezikule na sluznici, obilna salivacija i kserostomija





# Submukozna fibroza

- sluznica postaje neelastična, glatka, atrofična i fibrozna
- teškoće u otvaranju usta, gutanju, govoru
- pojava displazije i PCCA u 5-6% slučajeva SF
- nema specifične th, pomažu kortikosteroidi

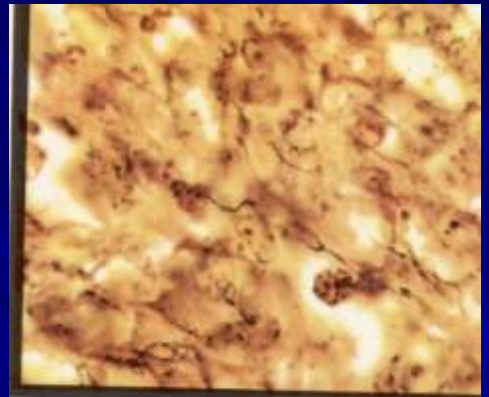


# Atrofični glositis u terciјarnom sifilisu

- Sifilis - 3. stadiј
- povijest: liječenje arsenom i teškim metalima
- na dorzumu jezika
- 5x pozitivni serološki testovi na sifilis kod razvijenog karcinoma jezika



Papillary Syphilid



Spirochetes of Syphilis, Warthin-Starry-Kerr Stain X 1480



Gumma, Palate



Chancre, Lip



# Epidermolysis bullosa dystrophica

- nasljedna bolest
- AD (3) i AR (2)
- teška atrofija sluznice i ožiljkavanje
- izostanak normalne diferencijacije stanica rezultira pojavom PCCA (80%)
- primarno zahvaća kožu



# Epidermolysis bullosa dystrophica

- genetski nasljedna bolest koja zahvaća gene odgovorne za sintezu kolagena tipa VII bez mogućnosti liječenja
  - Goldschneider-Kobner
  - Weber-Cockayne
  - Dowling-Meara
  - Ogna
- stvaranje bula ispod bazalne membrane sluznice
- smrtnost do 90%
- mikrotraume - mastikacija



Slika 85. Epidermolysis bullosa usne šupljine







# Xeroderma pigmentosum

- nasljedna bolest
- nastaje zbog nedostatka u popravku oštećene DNA nakon izlaganja stanice UV zrakama i kemikalijama
- simptomi vidljivi od 1 - 3. god. života: promjene na očima, koži i neurološki poremećaji
- koža suha, mrlje, eritemi, teleangiektazije, pigmentacije

- pojava prekancerozne aktiničke keratoze
- 50% bolesnika razvija PCCA, BCCA, melanom
- na donjoj usni
- TH: zaštita od sunčeve svjetlosti i liječenje neoplazmi



# Bowenova bolest

- 1912. John T. Bowen opisao PCCA -in situ koji se značajno površinski širio bez prodiranja kroz BM
- dugotrajno izlaganje suncu, arsen, pušenje lule, HPV-16
- Gorlin: manje od 5% dobije invazivni PCC
- anaplazija sluznice, intaktna bazalna membrana
- hiperkaratoze, parakeratoze



# Potencijalne prekanceroze

**Promjene bez znakova epitelne displazije koje se mogu naći u povijesti bolesnika sa oralnim karcinomom (statistički dobivene dogme ????)**

- Lupus erythematosus
- Ulcus decubitale chronicum
- Fibroma fissuratum
- Cheilitis abrasiva praecancerosa ( Manganotti )
- Cheilitis glandularis
- Ozljede uvjetovane kroničnim iritacijama
- Opetovane radijacijske ozljede
- Hiperplastični nevi
- Melanosis circumscripta praecancerosa
- Parakeratosis congenita Turaine

# PRAVE PREKANCEROZE

Histološki supstrat pokazuje početni maligni razvoj (displasia, CA in situ)

- Lihen ruber planus (erozivna forma)
- Oralna epitelna displasia (OED) se klinički manifestira kao
  - leukoplakia
  - eritroplakia / eritroplasia - eritroleukoplakia

# Lichen ruber planus

- Oralni lichen planus (OLP) je autoimuna mukokutana bolest
- kronična upalna bolest sluznica
- 1-2% opće populacije
- OLP je najčešća neinfektivna bolest sluznice usne šupljine starijih osoba koje traže pomoć i mišljenje specijalista oralne medicine
- Obostrane bijele strije, papule, plakovi na sluznici obraza, jezika i gingive



# Lichen ruber planus

- Oralno i na koži
- Zloćudna preobrazba u 0,4-3,3% slučajeva
- Atrofični i erozivni oblici





■ apoptoza oralnih epitelnih stanica

■ ekspresija ili aktivacija lichen planusa:

- lijekovima (lihenoidna reakcija)
- kontaktnim alergenima kod dentalnih legura i materijala ili čak pasti za zube (contact hypersensitivity reaction)
- mehaničkom traumom (Koebner fenomen)
- virusnim infekcijama

- sitne papule najčešće tvore kontinuirane linije što se klinički makroskopski manifestira kao hiperkeratoza u obliku bijelih lezija

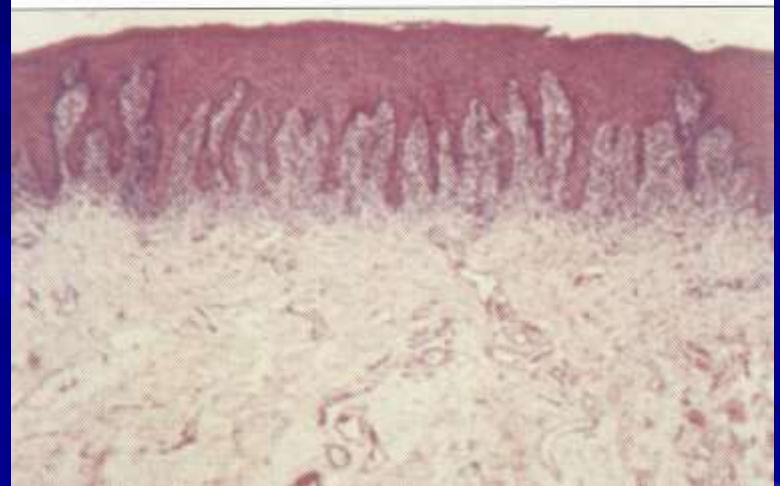
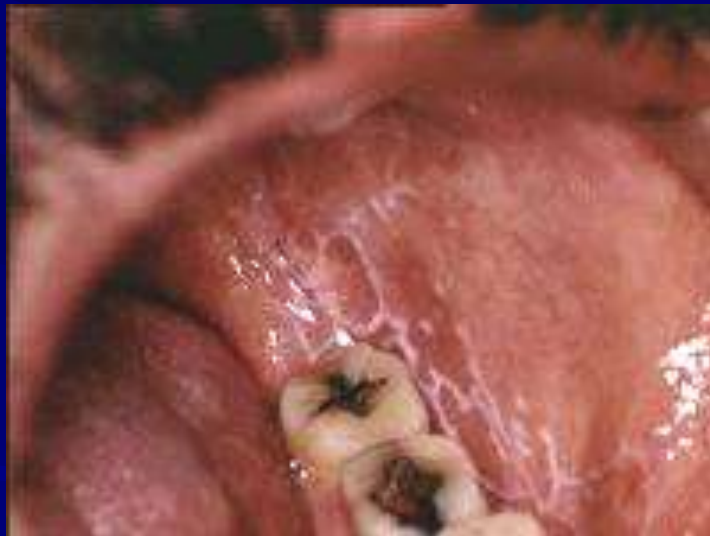
### Podjela:

- lichen ruber planus - reticularis, - planopapularis, - atrophicans, - pigmentosus)
  - lichen ruber erosivus
  - lichen ruber bulosus
- 
- najučestalija je retikularna forma OLP-a koja se sastoji od lagano uzdignutih, bijelkastih linija (Wickhamove strije)
  - OLP erosivus je redovito praćen simptomima (žarenje, pečenje)





*Slika 12. Lichen ruber erosivus*



■ Atrofični i erozivni oblici

Table 1 Studies on the possible malignant transformation of oral lichen planus (1970–2006)

Authors	Year	Country	# of OLP patients	# of cancer patients	MTR (%)	Mean follow-up (years)	MTR per year (%)
Shklar <sup>1</sup>	1972	USA	600	3	0.5	Unknown	Unknown
Fulling <sup>2</sup>	1973	Denmark	225	1	0.4	3.6	0.12
Kovesi and Banoczy <sup>3</sup>	1973	Hungary	274	1	0.4	Unknown	Unknown
Silverman et al. <sup>4</sup>	1985	USA	570	7	1.2	5.6	0.22
Murti et al. <sup>5</sup>	1986	India	702	3	0.4	5.1	0.08
Holmstrup et al. <sup>6</sup>	1988	Denmark	611	9	1.5	7.5	0.20
Salem <sup>7</sup>	1989	Saudi Arabia	72	4	5.6	3.2	1.74
Silverman et al. <sup>8</sup>	1991	USA	214	5	2.3	7.5	0.31
Sigurgeirsson and Lindelöf <sup>9</sup>	1991	Sweden	2071	8	0.4	9.9	0.04
Voûte et al. <sup>10</sup>	1992	The Netherlands	113	3	2.7	7.8	0.34
Barnard et al. <sup>11</sup>	1993	UK	241	8	3.3	Unknown	Unknown
Moncarz et al. <sup>12</sup>	1993	Israel	280	6	2.1	Unknown	Unknown
Gorsky et al. <sup>13</sup>	1996	Israel	157	2	1.3	1.5	0.85
Markopoulos et al. <sup>14</sup>	1997	Greece	326	4	1.3	4.8	0.26
Silverman and Bahl <sup>15</sup>	1997	USA	95	3	3.2	6.1	0.52
Lo Muzio et al. <sup>16</sup>	1998	Italy	263	13	4.9	5.7	0.86
Rajentheran et al. <sup>17</sup>	1999	UK	832	7	0.8	11.0	0.07
Mignogna et al. <sup>18</sup>	2001	Italy	502	18	3.6	Unknown	Unknown
Chainani-Wu et al. <sup>19</sup>	2001	USA	229	4	1.7	Unknown	Unknown
Eisen <sup>20</sup>	2002	USA	723	6	0.8	4.5	0.18
Lanfranchi et al. <sup>21</sup>	2003	Argentina	719	32	4.5	Unknown	Unknown
van der Meij et al. <sup>22</sup>	2003	The Netherlands	173	3	1.7	2.7	0.65
Rödström et al. <sup>23</sup>	2004	Sweden	1028	5	0.5	6.8	0.07
Xue et al. <sup>24</sup>	2005	China	674	4	0.6	Unknown	Unknown
Laeijendecker et al. <sup>25</sup>	2005	The Netherlands	200	3	1.5	4.3	0.35
Bornstein et al. <sup>26</sup>	2006	Switzerland	145	4	2.8	Unknown	Unknown

OLP = oral lichen planus.

MTR = malignant transformation rate.

## ■ Zloćudna preobrazba u 0,4-5,6% slučajeva.

M Ingafou, JC Leao, SR Porter, C Scully. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Diseases* (2006) 12, 463–468.

# Leukoplakia

- Naziv je klinički i ne označava histološki supstrat (leuko=bijelo, plakia=fleka, krpa, zakrpa)
- WHO Reference Center Švedska, Malmo (1983.):  
"Leukoplakija je bjelkasti tračak ili plak koji klinički ni patološki ne može biti karakteriziran kao nijedna druga bolest “



# LEUKOPLAKIA

- TOPOGRAFSKI

- KLINIČKI

- HOMOGENA (SIMPLEX)

- NEHOMOGENA:

1. ERITOLEUKOPLAKIA (erosive l., speckled l.)

2. NODULARNA (nodular l.)

3. VERUKOZNA (verrucosus l.)

4. VLASASTA (hairy l.)

- ETIOLOŠKI

- HISTOPATOLOŠKI

- homogen bjelkast izgled
- ne da se ostrugati
- Unilateralna lokacija
- oštra granica prema okolini
- zadebljan vlažan keratin ili zadebljan spinozni sloj koji maskira normalnu crvenu boju prokrvljene submukoze
- negativna kultura na Candidu
- poslije 40. godine
- lokalni faktori: kronična trauma oštrim ili polomljenim zubom ili mastikacijom (??)

- Duhan: pušači, žvakanje duhana gore od pušenja (80%)
- Alkohol, infekcije (sifilis, virusne infekcije)
- Kemikalije
- Imunološki poremećaji: češće kod bolesnika s transplantiranim organima (vlasasta leukoplakia)

**TERAPIJA:** eliminacija lok. iritacija, vit A, keratolitici, biopsija, kontrola-(PHD), eliminacija laserom



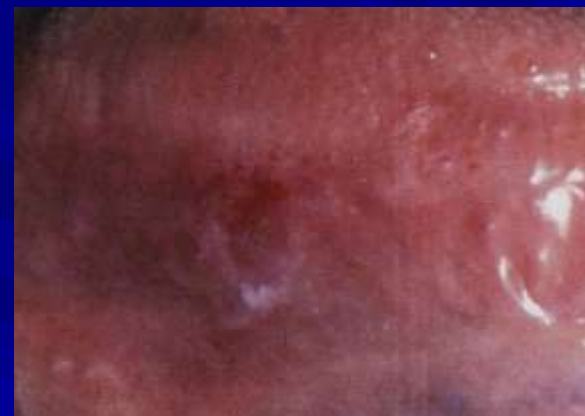
## ■ Homogena leukoplakija

- lezija s relativno konzistentnom teksturom, iako dijelom može biti prekrivena finim naborima, fisurama ili papilomatozna forma



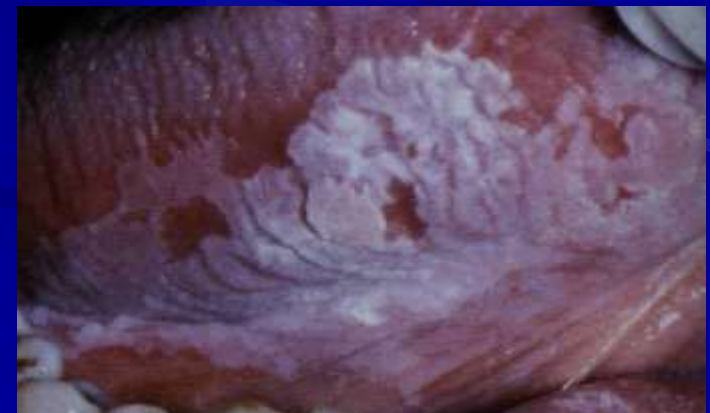
## ■ Nodularna, granularna ili nehomogena

- (leukoplakia erosiva ili "speckled erythroplakia")
- miješana bijelo-crvena lezija u kojoj su mali keratotični čvorići razasuti po atrofičnom (eritroplakoznom) području
- ima vrlo važno značenje zbog vrlo visokog stupnja maligne transformacije
- veliki udio patohistoloških nalaza pokazuje epitelnu displaziju ili karcinom



## ■ Verukozna leukoplakija

- površina izbrazdana multiplim papilarnim izdancima koji mogu biti jako keratinizirani i daju teksturu sličnu dorzumu jezika (verukozna hiperplazija)
  - Ekstenzivne lezije tog tipa nazivaju se i "papillomatosis florida oris"
- ne smije se zamijenit naziv s verukoznim karcinomom
  - Ta lezija predstavlja ne pretjerano agresivni karcinom
    - koji rijetko metastazira
    - ima visok stupanj stanične diferencijacije
    - rijetko staničnu atipiju
    - te sporo progredira



# Eritroleukoplakia

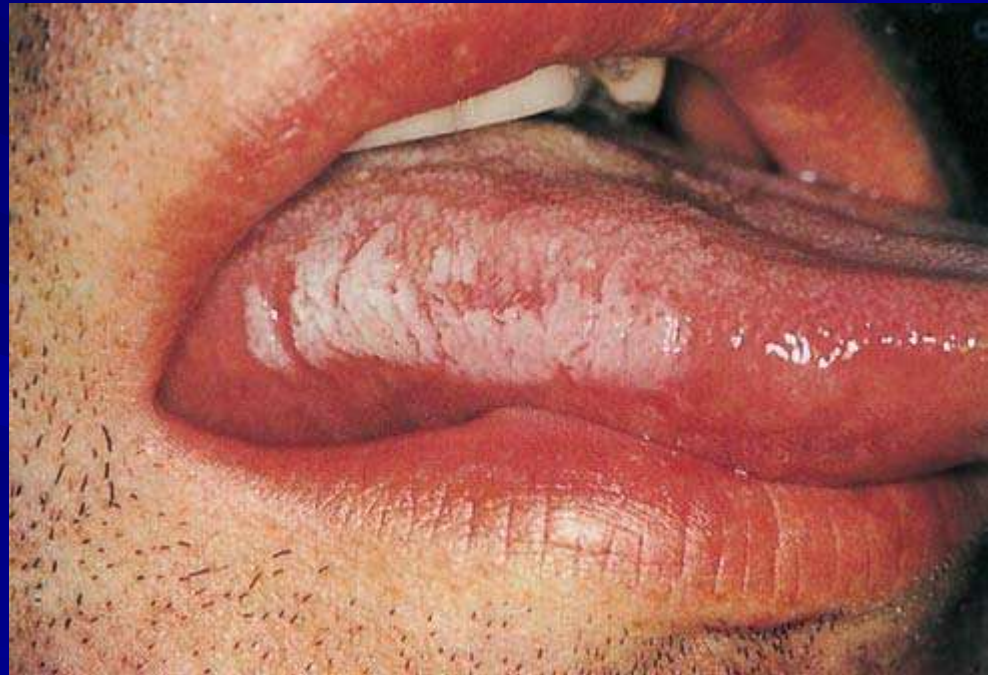
- Heterogena diskoloracija nejasnog ruba
- Na pritisak ne izblijedi
- Stariji pacijenti, češće muškarci
- Pušači, konzumenti alkohola
- Incidencija malignosti  
(Ž 0.5/100 000 – M 2.0/100 000/god.)
- 90% histološki opisani kao epitelna displazija, CIS, PCCA
- Th: excisio in toto – PHD, kontrola



# Vlasasta leukoplakia

Kod imunokompromitiranih  
AIDS, transplantirani  
pacijenti (solidni organi ili  
koštana srž)

Epstein-Barr virus dovodi do  
specifične ne-premaligne  
lezije pod nazivom vlasasta  
(hairy) leukoplakia



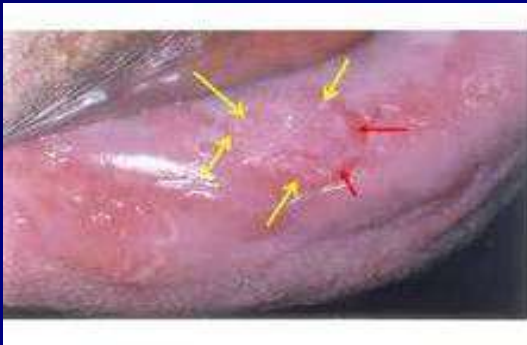
# Incidencija i prevalencija

- Epitelna displazija i stvarni karcinom nađeni u 5-25% biopsija leukoplakie
- Kod više od 1/3 - 60% PCCA nađena u biopsijskom uzorku i leukoplakia
- Prosječni potencijal promjene u PCCA 4%, obično u periodu 2-4 godine od dijagnoze

# Druge bijele mrlje

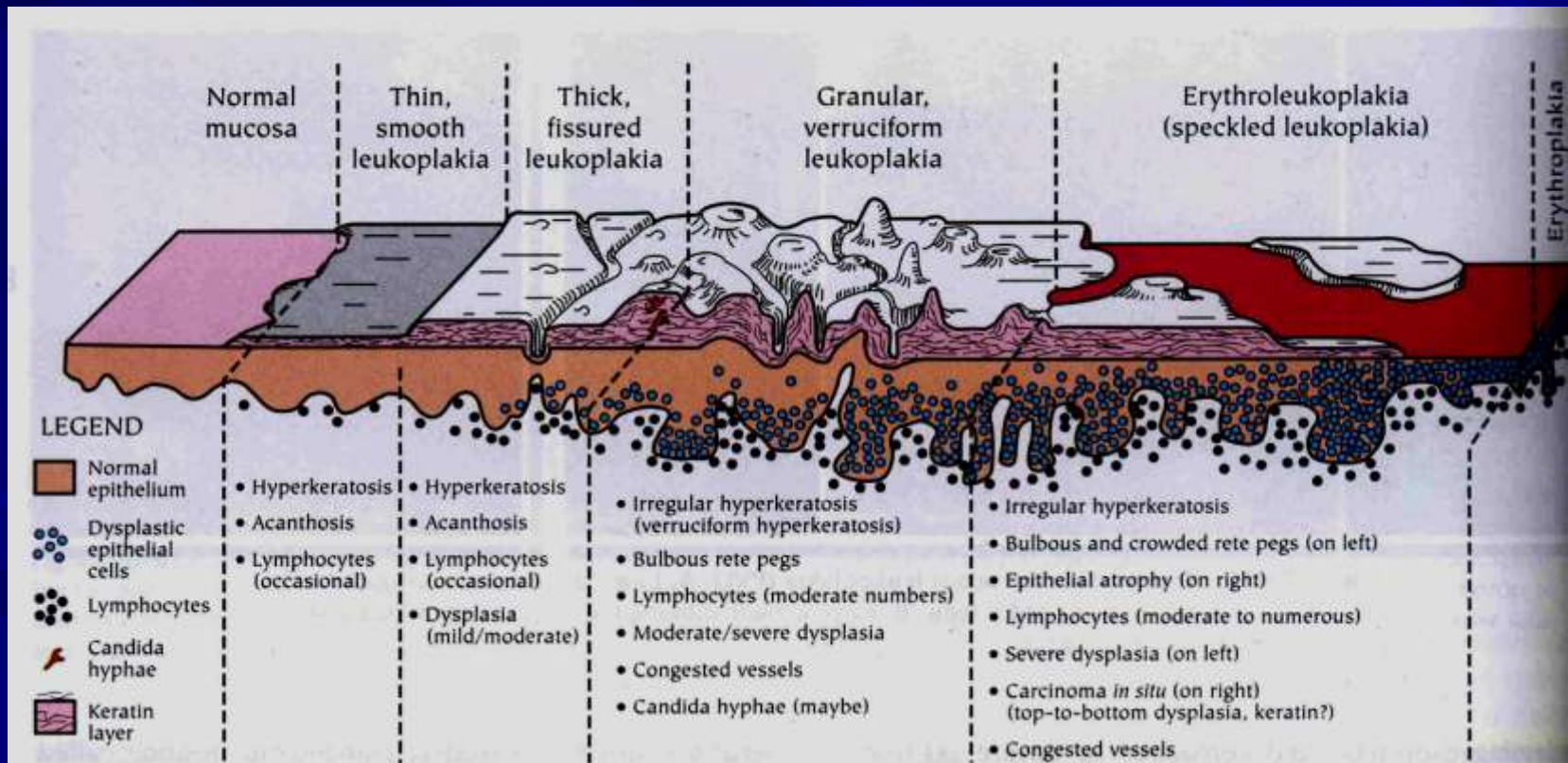
- Frikcijske (taruće, tlačne) keratoze
- Lezije uzrokovane dentalnim restauracijama (amalganske plombe, zlatne i metalne krunice)
- Stomatitis nicotinicus
- Obiteljska “bijela” naborana displazija

# LEUKOPLAKIA





# HISTOLOŠKI NALAZ



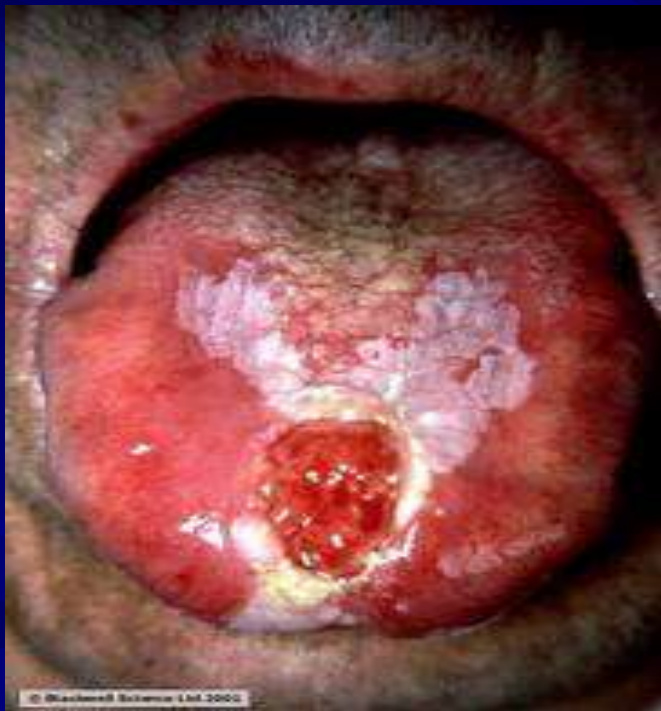
# Eritroplakia/Eritroplasia

- Opisni termin: **Lokalne heterogene crvene baršunaste promjene na sluznici koje se ne mogu pripisati poznatim uzrocima**
- Manjak keratinskoj sloja, tanak epitel
- 1/2500 (65-75g)
- dno usne šupljine, jezik, meko nepce
- **Podjela:**
  1. **homogena eritroplakija**
  2. **eritroleukoplakia**
  3. **mrljasta eritroplakija ("speckled erythroplakia")**



# 6. KAKO IZGLEDA TIPIČNI PLANOCELULARNI KARCINOM?

maligna alteracija



maligna alteracija



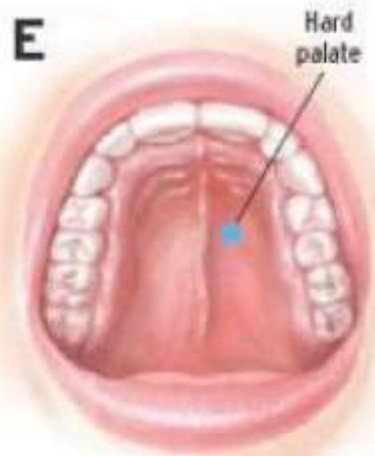
# 7. KOLIKO ČESTO LIJEČNIK ILI DOKTOR DENTALNE MEDICINE PREPOZNAJE CA?

- U R. Hrvatskoj oko 400 novooboljelih godišnje
- Svaki 5/6 DD morao bi jednom godišnje novootkriti CA (oko 5 u karijeri)

# RANA DIJAGNOSTIKA

- KLINIČKI PREGLED većina karcinoma zahvaća jezik, orofarinks i dno usne šupljine
- ČIMBENICI RIZIKA I EPIDEMIOLOGIJA
- VITALNO BOJENJE TKIVA TOLUIDINSKIM MODRILOM
- ORAL BRUSH BIOPSY
- KLASIČNA BIOPSIJA
- VELScope uređaj

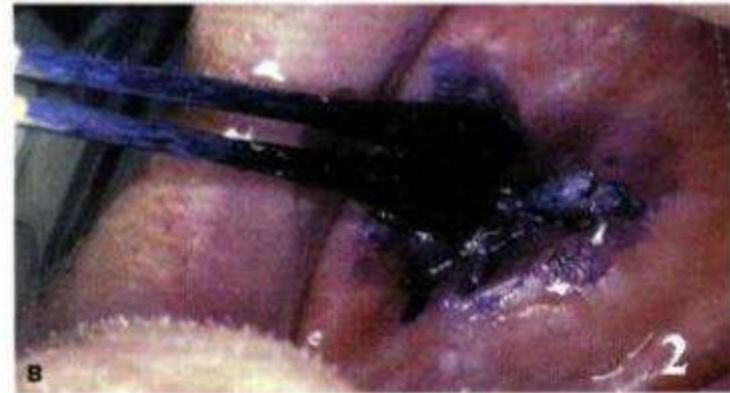




## 8 Steps of Oral Cancer Screening



## Toluidine Blue Staining





Kobler P, Knežević G, Ivić J. et al.  
Klinička i citološka ispitivanja usne šupljine.  
ASCRO, 1983(17);2:133-7.



# 8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

(ulkus, upala dorzuma jezika, nekrotizirajuća sijalometaplazija, myoblastoma granulare i sl.)

<b>Signs and Symptoms of Oral Cancer</b>
Mouth sore that does not heal
Mouth sore that bleeds spontaneously
Velvety white, red, or speckled (red and white) patch in the mouth that is persistent
Hard, raised lesion (lump), crusts, eroded areas on the lips, gums, or other areas inside the mouth
Unexplained bleeding in the mouth
Persistent pain in the mouth
Difficulty chewing, swallowing, speaking, or moving the tongue

## Symptoms of Oral Cancer

- Swellings, lumps or bumps, rough spots or eroded areas on the lips
- Unexplained bleeding in the mouth
- Unexplained numbness in any area of the face, mouth, or neck
- Difficulty chewing or swallowing, speaking, or moving the jaw or tongue
- Dramatic weight loss
- A change in the way your teeth or dentures fit together



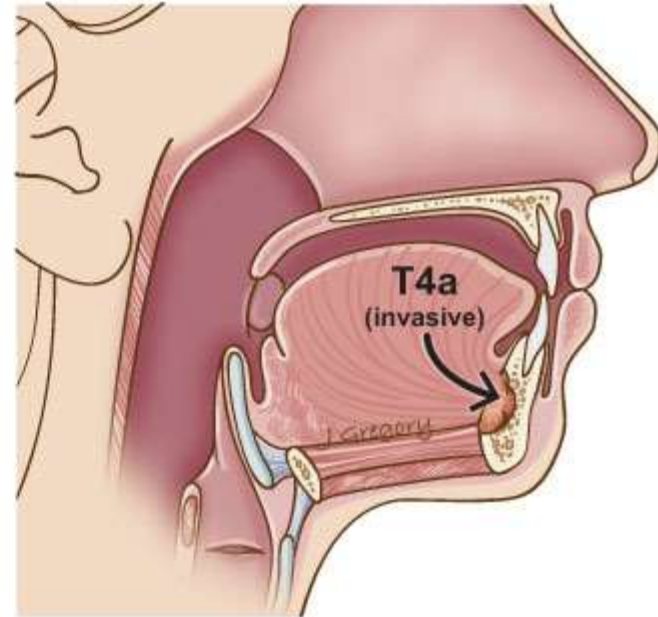
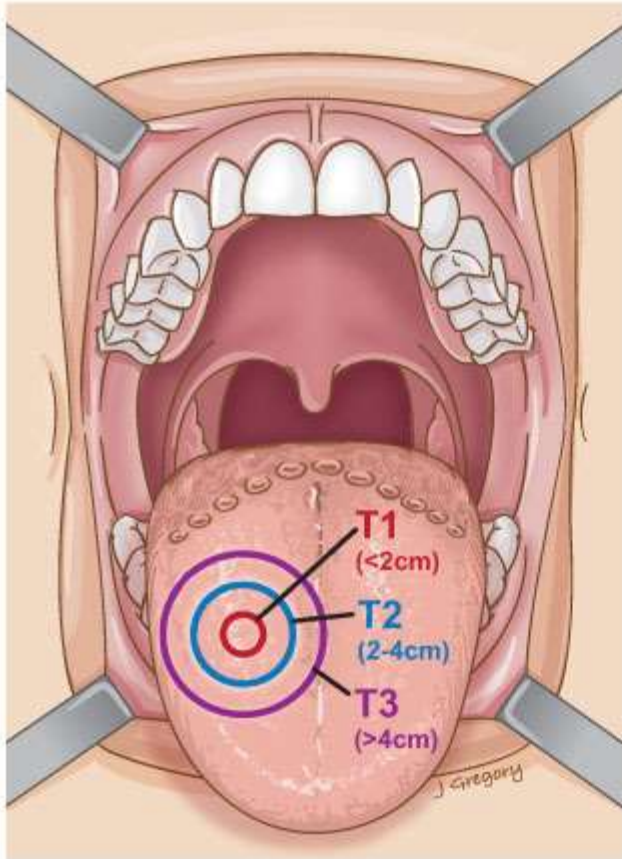
9. RIZIK METASTAZA T-N-M

10. LIJEČENJE

11. PROGNOZA T-N-M

12. FOLLOW UP





# Newille

- Petogodišnje preživljavanje je izravno povezano sa stupnjem bolesti u trenutku **dijagnoze**
- Prevencija, rano prepoznavanje i dijagnoza doprinose ne samo smanjenju incidencije već i poboljšavanju preživljavanja onih kod kojih se bolest i razvila
- Rana dijagnoza ovisi u stvarnosti o pronicljivosti kliničara a i o informiranosti pacijenta koji može i samostalno promatrati i zamijetiti suspektu leziju ili prepoznati simptom bolesti u početnom / niskom stupnju
- Neki stomatolozi i liječnici sa sigurnošću ne vladaju znanjima i vještinama kao što su rizični faktori, dijagnoza i rano prepoznavanje ovih premalignih stanja te niti ne provode rutinske kliničke testove za provjeru malignosti kao što su bojenje Toluidinom, brush test, biopsija.

# MISIJA DDM

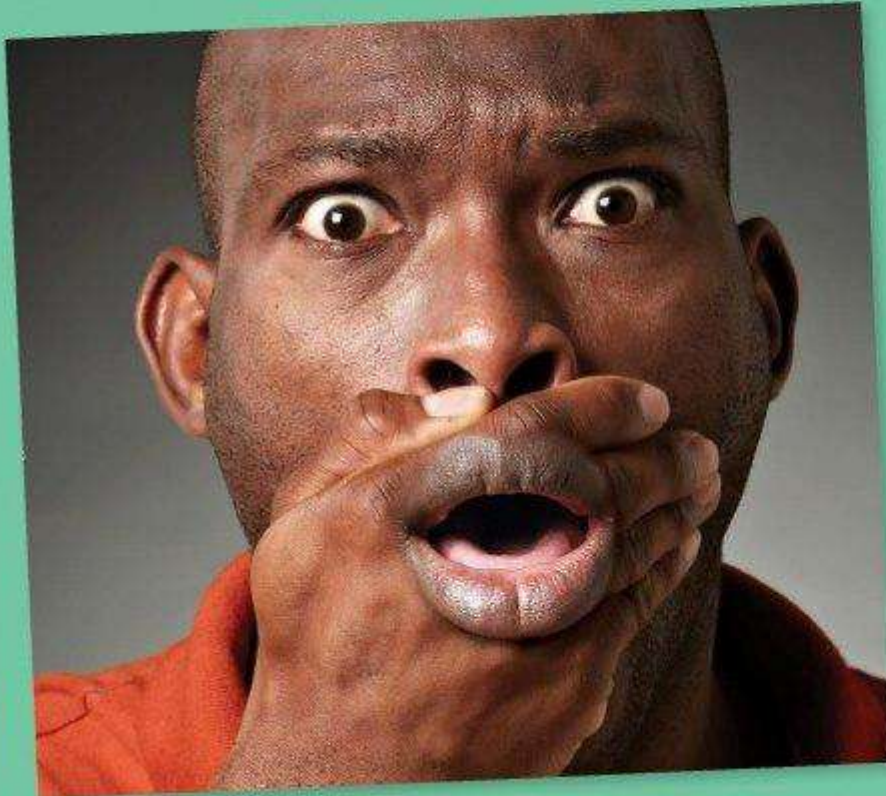
## ■ RANO PREPOZNAVANJE



## ■ POBOLJŠANJE KVALITETE ŽIVOTA LIJEČENIH PACIJENATA



# **SPEAK OUT ABOUT MOUTH CANCER**



**Did you know....**

**Over two thirds of mouth cancer cases are detected at a late stage, reducing the chances of survival from 90% to 50%.**

[www.mouthcancer.org](http://www.mouthcancer.org)



**Oral Cancer *KILLS*** as many  
people as **melanoma**, and is now  
***more common*** than **leukemia**





U BORBI PROTIV RAKA  
POTREBAN JE TIMSKI RAD.

*Tešec*