

O etiologiji karcinoma usne šupljine

About Etiology of Oral Cavity Cancer

Darko Macan

Zavod za oralnu kirurgiju
Stomatološkog fakulteta,
Klinika za kirurgiju lica,
čeljusti i usta Kliničke bolnice
"Dubrava", Zagreb

Sažetak

Uz pregled literature o etiologiji karcinoma usne šupljine navode se osnovni epidemiološki podatci koji su upozorili na nekoliko etioloških čimbenika. Alkohol i duhan smatraju se najvažnijim etiološkim čimbenicima, ali ne zna se dovoljno jesu li ti čimbenici podjedanko važni u nastanku karcinoma na pojedinim lokalizacijama u usnoj šupljini. Raspravlja se o pretpostavci da je izravni doticaj sluznice s alkoholom i duhanom uzrok što je među intraoralnim karcinomima najčešći karcinom dna usne šupljine. Raspravlja se i o prehrani, zubnome statusu, endogenim čimbenicima, virusnih infekcijama, okolinskim utjecajima i prekanceroznim stanjima i lezijama koje također mogu utjecati na nastanak karcinoma usne šupljine.

Ključne riječi: etiologija, oralni karcinom, alkohol, duhan, rizični čimbenici

Acta Stomatol Croat
1996; 275—285

PREGLEDNI RAD

Primljeno: 27. studenoga
1996.
Received: November, 27,
1996

Karcinom usne šupljine jedan je od 10 najčešćih karcinoma. U SAD-u to iznosi 4% karcinoma u muškaraca i 2% u žena (1). Procjena je da će u godini 1996. u SAD-u biti 3% novooboljelih muškaraca i 2% novooboljelih žena, što iznosi 29.490 novooboljelih od karcinoma usne šupljine, a od iste bolesti umrijet će 8.260 osoba (2).

Epidemiologija

Čestoća karcinoma u 166 skupina ispitanika u 50 zemalja objavila je International Agency for Research on Cancer (IARC) (3). Iz ispitivanja je očito da je u nekim dijelovima Francuske i Indije velika čestoća karcinoma usne šupljine. U Indiji se to može objasniti navikom uživanja bezdimnoga duhana

(za žvakanje, za šmrkanje) i "obrnutim" pušenjem (žar cigarete je u ustima), a u Francuskoj se objašnjava uživanjem većih količina alkohola i duhana.

U razvijenim zemljama karcinom usne šupljine najčešći je u sedmome desetljeću života. U zemljama u razvoju kraći je životni vijek pa se karcinom samo prividno javlja u mlađih osoba (4,5). Među oboljelima od karcinoma usne šupljine pušači su prosječno 10 godina mlađi od nepušača (6,8). Na žalost, sve više oboljevaju i mlađe dobne skupine (9). U SAD-u se ta pojava objašnjava sve većim uživanjem bezdimnoga duhana među mladim osobama (10).

Karcinom usne šupljine mnogo je češći u muškaraca. Ipak, sve više žena uživa alkohol i puši pa se s vremenom odnos oboljelih muškaraca i žena po-

Iako izjednačuje (7,11-13). U nekim dijelovima Indije taj je odnos izjednačen ili je čak u korist žena od kada je konzumiranje bezdimnoga duhana i "obrnuto" pušenje počelo biti veoma često i među ženama (14). U literaturi odnos muški:žene varira od 1,2 do 3,8 (11,15). Slovenija s čestoćom karcinoma usne šupljine u 26,4/100.000 muškaraca spada u vrh europskih zemalja, odmah iza Francuske i francuskoga dijela Švicarske. Čestoća je veća u vinorodnim dijelovima Slovenije, a sve češće oboljevaju i mlađe dobne skupine (16).

Razmještaj karcinoma prema pojedinim lokalizacijama u usnoj šupljini različita je s obzirom na zemljopisno područje, rasu i navike. Uživanje bezdimnoga duhana veoma je rasprostranjeno u jugoistočnoj Aziji (17) i u novije doba u zapadnim dijelovima svijeta, a u vezi je s nastankom karcinoma obraza na onome dijelu gdje se obično u ustima drži duhan za žvakanje (18). Mushberg i sur. nalaze da svi karcinomi usne šupljine koji se u vezi s uživanjem alkohola i duhana primarno nastaju u dnu usta, u kompleksu meko nepce-prednji nepčani luk-retromolarno područje ili u ventrolateralnom dijelu jezika (19,20). S obzirom na to da u tim dijelovima usne šupljine nema keratina, smatra se da su ti dijelovi sluznice podložniji djelovanju karcinogena od keratinizirane sluznice tvrdoga nepca, dorzuma jezika i gingive. Za lokalno djelovanje karcinogena na sluznicu potvrđuje i činjenica da slina otapa karcinogene, koji se nalaze na dnu usta kao u rezervoaru što produžuje vrijeme njihova djelovanja na sluznicu (21).

Etiologija

Epidemiološka istraživanja karcinoma gornjega dijela dišno-probavnog sustava upozorila su na nekoliko etioloških čimbenika. Alkohol i duhan smatraju se najvažnijim etiološkim čimbenicima u nastanku karcinoma usne šupljine (22,23). Ipak, ne zna se dovoljno jesu li ti čimbenici podjednako važni u nastanku karcinoma pojedinih lokalizacija u usnoj šupljini (24-26). Lederman je godine 1964. pretpostavio da je izravni doticaj sluznice s alkoholom i duhanom uzrokom što je među intraoralnim karcinomima najčešći karcinom dna usne šupljine (21). Ostali čimbenici kao što su prehrana (27), zanimanje (28), stanje zuba (29), koje danas većina autora

ipak osporava kao etiološki čimbenik, te virusne infekcije (39) i endogeni čimbenici također mogu utjecati na postanak karcinoma usne šupljine (31).

Alkohol

Ljudi koji uživaju veće količine alkohola imaju 3-6 puta veći rizik za nastanak karcinoma gornjega dijela dišno-probavnog sustava, s time da je veći rizik za nastanak karcinoma usne šupljine i ždrijela nego za karcinom larinksa (32). U novijim istraživanjima promatra se povezanost alkohola i nastanak karcinoma različitih dijelova usne šupljine. Boffetta i sur. (26) analizirali su i količinu konzumiranoga alkohola za svaku pojedinu lokalizaciju: dno usta, jezik, meko nepce i prednji nepčani luk. Najveću povezanost alkohola nalaze s karcinomom prednjega nepčanog luka, zatim dna usta i jezika. I drugi autori nalaze povezanost količine popijenog alkohola s karcinomom usne šupljine (33,34). Rezultati Tynusa i sur. (35) pokazuju kako je veća opasnost da nastane karcinom epilarynx, tj. onih dijelova larinksa koji mogu biti pod izravnim utjecajem alkohola, nego endolarynx.

Rizik prema vrsti alkoholnog pića

Alkoholna pića sadrže, osim etanola, mnoge sastojke koji su različiti ovisno o vrsti alkoholnog pića. Istraživanja povezanosti karcinoma gornjeg dišno-probavnog sustava s različitim vrstama alkoholnog pića pokazali su povezanost s uživanjem piva (36-38), a istraživanja u Japanu pokazuju da svakodnevno uživanje "shocha" (vrsta žestokog alkoholnog pića) može biti povezano s karcinomom oesophagusa (39). U Brazilu je uživanje žestokog pića "cachaca" specifično povezano s nastankom karcinoma usne šupljine (33) i oesophagusa (40). Istraživanja u Italiji jedino su za vino pokazala povezanost s karcinomom gornjega dijela dišno-probavnog sustava (34,41). Istraživanja u SAD-u nalaze vino i žestoki alkohol najvećim rizikom za nastanak karcinoma usne šupljine, pharynx, larynx i oesophagusa (25,42,43). Neki autori (25,44) smatraju žestoka pića i pivo važnijim rizičnim čimbenicima od vina, a drugi (33,45) smatraju da je veći rizik u uživanju vina. Mashberg i sur. (46) i Doll (47) smatraju da rizik nije povezan s vrstom alkoholnog pića. Različita se alkoholna pića uživaju u različitim dijelovima svijeta pa su rezultati istraživanja za pojedine vrste al-

koholnih pića različiti ovisno o navikama stanovništva u pojedinim dijelovima svijeta. Teško je razlikovati specifičan utjecaj pojedine vrste alkoholnog pića od djelovanja ukupnog alkoholnog pića, a osim toga u tim istraživanjima nije uzeta u obzir koncentraciju alkohola u određenom piću. Ipak, zajedničko svim istraživanjima jest povezanost alkohola i nastanka karcinoma gornjeg dišno-probavnog sustava, s naglaskom da je samo uživanje alkohola važnije od vrste alkoholnog pića. U nekim istraživanjima potvrđeno je sinergističko djelovanje alkohola i duhana ali i predložena je neovisna uloga alkohola u nastanku karcinoma usne šupljine (48). Količina popijenog alkohola važnija je u nastanku karcinoma od broja popušanih cigareta. Ako pušač koji pije alkohol udvostruči količinu popijenog alkohola, ima veći rizik za nastanak karcinoma usne šupljine od onga koji udvostruči broj cigareta (49). Isti autori navode da su ostali rizični čimbenici, poput sifilisa, nedostatka vitamina, kronične iritacije u usnoj šupljini, vruće i začinjene hrane, od male važnosti.

Duhan

Duhan se uživa najčešće u obliku pušenja cigareta, cigara i lule. U nekim sredinama popularno je "obrnuto" pušenje i uživanje bezdimnoga duhana (žvakanje i ušmrkivanje). Svima je zajednička uloga u nastanku karcinoma usne šupljine (24,33,44,50-52), a smatra se da specifični nitrosamini iz duhana imaju glavnu etiološku ulogu (53). U nekim zemljama u razvoju, pogotovo u zemljama jugoistočne Azije (Indija), veoma se često uživa bezdimni duhan i tehnika "obrnuto" pušenja (17). Iako je sastav duhana za žvakanje i ušmrkivanje različit u pojedinim dijelovima svijeta, obično su im zajednički sastojci areca orah, lime i tobacco flakes. Obično se žvače ili drži u ustima uz sluznicu obraza. U posljednje vrijeme duhan za žvakanje i ušmrkivanje sve se više uživa i u zemljama zapadnoga svijeta. U zemljama Europske unije od godine 1992. zabranjena je prodaja te vrste duhana (54). U SAD-u je uživanje bezdimnoga duhana u stalnom porastu unatoč stalnim upozorenjima, zabrani reklamiranja i povećanim porezima na duhanske proizvode. Uživanje bezdimnoga duhana među profesionalnim sportašima jedan je od razloga što se i mladež sve više priklanja tom obliku uživanja duhana (55). Stalno se istražuje povezanost karcinoma usne šupljine s vrstom duhana, prosječnom količinom konzumiranoga

duhana, trajanjem izloženosti sluznice duhanu, prestankom uživanja duhana, uporabom filtera i bojom duhana. Ne podudaraju se rezultati u vezi s uporabom cigareta s filterom, koncentracijom katrana i crnog duhana u usporedbi sa svijetlim duhanom (56,57). Prestanak pušenja bitno smanjuje rizik nastanka karcinoma usne šupljine (25,33). Rizik se povećava s povećanjem intenziteta i trajanjem navike uživanja duhana (25,51). Zanimljivo je da je Rodu (58) predložio uživanje bezdimnoga duhana svim pušačima koji se toga ne mogu ili ne žele odreći. Oštro je kritiziran u literaturi jer je bezdimni duhan čimbenik rizika na nastanak intraoralnog karcinoma. Neki su čak tvrdili da će prouzročiti epidemiju karcinoma usne šupljine (59). Zna se da je oralni karcinom jedan od najčešćih u Indiji. Premda je bezdimni duhan proglašen najvećim uzročnikom takva stanja, Vigneswaren i sur. (60) ističu još neke čimbenike. Prvo, proizvodnja je duhana u Indiji prepuštena individualnim seljacima ili malim poduzećima bez nadzora uzgoja, fermentacije i sušenja. Takve okolnosti povećavaju nastanak potencijalnoga karcinogena nitrosamina (61). Tehnologija je u SAD-u drugačija i koncentracija poznatih karcinogena u bezdimnome duhanu je smanjena. Drugo, u Indiji postoji regionalno različit način uživanja bezdimnoga duhana. Često se kombinira s betelovim listom (Piper betle), nasjeckanim areka orahom (Areca catechu) i praškom gašenoga vapna (62). Ti se dodatci upotrebljavaju da bi se pojačao psihotropni učinak nikotina, ali ta je mješavina jače genotoksična od samoga duhana (63,64). Treće, Indijci često istodobno i puše što zapravo mijenja učinak uživanja bezdimnoga duhana (65). U nekim dijelovima Sudana veoma se često uživa toombak - također vrsta bezdimnoga duhana. Primjećena je veća čestoća karcinoma onih dijelova usne šupljine koji su u izravnom doticaju s toombakom, što potvrđuje postavke da je izravno djelovanje duhana na sluznicu važan čimbenik u karcinogenezi karcinoma usne šupljine (66).

Združeno djelovanje alkohola i duhana

Pušenje je uzročno povezano s nastankom karcinoma gornjega dijela dišno-probavnoga sustava (22). S obzirom na činjenicu da je vrlo često združeno uživanje alkohola i duhana, teško je razlikovati utjecaj svakoga posebice. Ipak, u nekim je istraživanjima utvrđen povećani rizik od nastanka kar-

cinoma u nepušača koji uživaju alkohol (25, 33, 38, 41, 67). Neka istraživanja pak upućuju na sinergističko djelovanje alkohola i pušenja (25, 33, 35, 38, 41, 67, 68). U osoba koje puno piju i puše, rizik nastanka karcinoma gornjega dijela dišno-probavnoga sustava sedam je puta veći. Rezultati također pokazuju da se rizik povećava više multiplikativno nego aditivno. Ta epidemiološka istraživanja potkrjepljuju i eksperimentalna istraživanja koja pokazuju da je overexpression gena p53 češća u osoba koje u velikoj mjeri uživaju alkohol i duhan (69). Ostaje nejasno na koji način alkohol i duhan djeluju sinergistički (68,70). Ipak, današnje je stajalište da alkohol pospješuje karcinogeno djelovanje duhana. Jedna od teorija sinergističkoga djelovanja jest da dehidrirajuće djelovanje alkohola omogućuje nitrosaminima i hidrokarbonatima iz duhana lakše ulaziti u sluznicu (71,72). Druga teorija je da alkohol smanjuje funkciju jetre čime se povećava koncentracija acetaldehida u tkivima koja su izložena djelovanju karcinogena iz duhana (73,74). Treća je teorija da alkohol smanjuje absorpciju iz crijeva što uzrokuje manjkav nutritivni status organizma i imunokompromitiranost (75).

Mogući mehanizmi alkoholne karcinogeneze

Unatoč mnogobrojnim istraživanjima nije dokazano da je etanol sam po sebi karcinogen. Također nije utvrđeno da je etanol mutagena tvar dok se ne metabolizira u acetaldehid i superoksid. Utvrđeno je da su metaboliti etanola mutageni i citotoksični, a acetaldehid je karcinogen. Osim etanola, alkoholna pića sadrže nitrosamine i druge tvari koje imaju karcinogena svojstva (23). Etanol mijenja intracelularni metabolizam osobito u jetri, posljedica čega je povećana aktivacija određenih karcinogena. Alkoholno oštećenje jetre smanjuje njezinu mogućnost eliminacije nekih karcinogena. Etanol može djelovati kao kokarcinogen razgradnjom pravoga karcinogena (71) ili može djelovati kao promotor stimulirajući staničnu proliferaciju (76). U žena alkohol može promijeniti hormonsku ravnotežu, što može biti u vezi s hormonski ovisnim karcinomima (77). Ipak, čini se da je važnije neizravno djelovanje alkohola, npr. nedovoljna prehrana. Za neke vitamine i minerale smatra se da su protukarcinogeni i njihov manjak čest je u alkoholičara (76). Muškarci s orofaringealnim karcinomom imaju smanjene vrijednosti kolesterola u serumu (78) i smanjene vrijednosti he-

matokrita (79), što upozorava na neodgovarajući nutritivni status organizma premda to može biti i znak osnovne bolesti. Unatoč nedovoljnih pokazatelja karcinogenosti etanola i alkoholnih pića u eksperimentalnim istraživanjima, prospektivna i retrospektivna epidemiološka istraživanja potvrđuju karcinogenost alkoholnih pića za usnu šupljinu, pharynx, larynx i oesophagus. Uzročno-posljedična veza količine popijenog alkohola s karcinomom ove lokalizacije mnogo je jača nego za karcinom želuca, rektuma, gušterače ili dojke (23). Zato je biološki razumno smatrati jačom povezanost alkohola i karcinoma na mjestima koja su izložena izravome djelovanju alkohola i zaključak je da je razvoj karcinoma gornjeg dijela dišno-probavnoga sustava uzročno povezan s uživanjem alkohola (32).

Prehrana

Više epidemioloških istraživanja upućuju na utjecaj prehrane u nastanku karcinoma. Statistički je značajna povezanost prehrane manjkave voćem ili povrćem s nastankom karcinoma usne šupljine, što upućuje na protektivno djelovanje tih namirnica (27,80,81). U nekim zemljama u razvoju rizik nastanka karcinoma dovodi se u vezu s prehranom manjkavom vitaminima, mineralima i namirnicama životinjskoga podrijetla (82), djelovanjem nitrosamina iz ukiseljena povrća (83) i usoljene ribe (84), te konzumiranje vruće hrane (82). Istraživanja u zapadnim zemljama potvrdila su protektivno djelovanje povrća, voća i nekih vitamina (85,86). Na osnovi spoznaja da uzimanje vitamina A i prekursora vitamina A koji mogu inhibirati i izazvati regresiju kemijski izazvanoga karcinoma usne šupljine (87,88), započela su klinička istraživanja kemoprevencije u bolesnika s premalignom lezijom i u liječenih od karcinoma usne šupljine (89-91). Malo je podataka o sastojcima hrane koji su izravno karcinogeni u nastanku karcinoma glave i vrata, za razliku od karcinoma probavnoga sustava i dojke. Primijećen je povećani rizik u osoba koje dugo vremena i u velikim količinama uživaju hranu koja sadrži nitrite i nitrosamine, kao što su dimljena i usoljena riba i meso (92,93).

Zubni status i tekućine za ispiranje usta

Logično je da se stanje zuba i higijena usne šupljine danas više ne smatraju bitnim etiološkim čim-

benikom karcinoma usne šupljine (94). Ipak, neki ih autori dovode u vezu s nastankom karcinoma usne šupljine nezavisno od rizičnih čimbenika alkohola i duhana (29,52,95,96), a drugi ne nalaze utjecaj lokalnih iritacijskih čimbenika na nastanak karcinoma jezika koji bi u takvih osoba trebao biti najčešći (97). Samo nošenje proteze ne povećava rizik za nastanak karcinoma usne šupljine (29). Bolesnici s karcinomom usne šupljine imaju lošu oralnu higijenu, ali neadekvatna higijena i kronična iritacija od defektoga zubala nisu karcinogeni (98). Uporaba tekućine za ispiranje usta također se je razmatrala kao jedan od rizika za nastanak karcinoma usne šupljine (99-101). Čini se da jedino tekućine za ispiranje usta koje sadrže puno alkohola povećavaju rizik za nastanak karcinoma usne šupljine, pri čemu je utjecaj toga alkohola jednak onome u alkoholnom piću (101).

Endogeni čimbenici

Na ulogu endogenih čimbenika organizma domaćina u nastanku intraoralnoga karcinoma upućuju podatci da će samo manji broj teških uživatelja alkohola i duhana dobiti karcinom (102). Spominje se nekoliko takvih čimbenika, npr. HLA antigeni (103), osjetljivost na mutacije, vjerojatno posljedica smanjene mogućnosti oporavka DNA (104). Što se tiče endogenih čimbenika, mutacije gena koje su vjerojatno posljedica smanjene mogućnosti oporavka DNA, mogu biti u vezi s povećanim rizikom nastanka karcinoma usne šupljine i u vezi su s uživanjem alkohola i duhana (31). Nasljeđe također vjerojatno nema važnu ulogu (105), iako su zapaženi intraoralni karcinomi u više članova iste obitelji (106), a iznimno rijetko se karcinom usne šupljine javlja u djece (107). Dokazano je također da bolesnici s transplantiranim organima koji primaju imunosupresivnu terapiju imaju povećani rizik za nastanak displastičkih i malignih promjena usnice, poput onih ljudi koji se pretjerano izlažu suncu (108).

Virusne infekcije

Infekcije human papilloma virusom (HPV), posebice infekcije HPV genotip 16 i 18, povezuju se s nastankom planocelularnoga karcinoma usne šupljine (30,109,110). Prema novijim istraživanjima, HPV 16 može imati ulogu u proliferaciji tumorskih stanica ali nema ulogu sam po sebi kao uzročnik

oralnoga karcinoma (111). Infekcije herpes simplex virusom povezuju se s karcinomom usnice (112, 113). Nejasna je uloga HIV u nastanku karcinoma usne šupljine. Silverman i sur. zagovaraju njihovu povezanost jer su u 375 homoseksualaca našli 7 intraoralnih karcinoma (114). U literaturi se pojavljuju samo sporadični primjeri (115) i možebitnu povezanost tek treba dokazati u ovisnosti o poznatim rizičnim čimbenicima za nastanak intraoralnoga karcinoma. Uzročnu povezanost virusa s nastankom karcinoma može se lako dokazati samo ako imunizacija protiv virusa može spriječiti razvoj karcinoma. Mnoga zanimljiva opažanja pokazala su moguću ulogu virusa u karcinogenezi, ali će se isto tako još morati provesti mnoga istraživanja prije nego što se dokaže uzročna veza virusa u etiologiji intraoralnoga karcinoma (116).

Okolinski utjecaji

Utvrđeno je da tekstilni radnici imaju veći rizik razvoja oralnoga karcinoma (117). Također je povećana čestota među radnicima izloženim azbestu, mineralnim vlaknima i nekim drugim tvarima. Ti čimbenici vjerojatno imaju najmanju ulogu u nastanku intraoralnoga karcinoma, ali potrebna su daljnja praćenja radnika u specifičnim radnim sredinama (116).

Prekancerozna stanja

Utvrđeno je da kod nekih bolesti, kao što su sifilis, sideropenična disfagija i submukozna fibroza, postoji veća čestota intraoralnoga karcinoma. Četrdesetih je godina sifilis bio povezan s 30% karcinoma jezika i s 10% karcinoma dna usne šupljine, no danas mu je čestota znatno reducirana (118). Utvrđena je povezanost sideropenične disfagije i intraoralnoga karcinoma (119), a pretpostavlja se da je atrofija epitela gornjeg dijela probavnoga trakta podloga za razvoj malignoga procesa. Batsakis (120) objašnjava povećanu čestotu oralnoga karcinoma u skandinavskih žena učestalošću sideropenične disfagije u žena toga podneblja. Submukoznu fibrozu karakterizira izrazito umnoženo, čvrsto, homogeno, acelularno hijalino vezivo u stromi sluznice. Utvrđena je gotovo isključivo u Indijaca i Pakistanaca, a pretpostavlja se da nastaje zbog preosjetljivosti na neke od jakih začina i na žvakanje lišća betela, te da je uvjetovana nedostatkom vitamina (118).

Prekancerozne lezije

Oralna epitelna displazija (OED) dijagnostički je nazivak kojim se opisuju patohistološke promjene kroničnih, progresivnih i premalignih promjena sluznice usta. Klinički se pojavljuje kao leukoplakija, eritroplakija i leukoeritroplakija. Epitelna displazija također se može naći u verukoznim ili papilarnim leukoplakijama te na rubovima kroničnih ulkusa sluznice. Gotovo uvijek se nalazi na sluznici neposredno uz tumor usne šupljine. OED je histološki pokazatelj premaligosti i kao takav može upućivati na povećani rizik nastanka planocelularnoga karcinoma usne šupljine. U prospektivnom istraživanju u 16% bolesnika s OED razvio se invazivni karcinom u prosječnom razdoblju od 33 mjeseca i 6 dana. Prema podacima u literaturi od 240 bolesnika s OED prosječno će se u 13,8% njih razviti invazivni karcinom usne šupljine u razdoblju od 20 godina (121).

Prema SZO prekancerozna lezija definira se kao "morfološki promijenjeno tkivo u kojem je vjerojatnost razvoja karcinoma veća nego u evidentno normalnom analognom tkivu" (122). Danas se leukoplakija i eritroplakija smatraju prekancerozama. Leukoplakija se definira kao bijela lezija koju ne možemo odstraniti struganjem i koja se ne može svrstati ni u jednu drugu bolest, a nije povezana ni s jednim fizikalnim ili kemijskim čimbenikom osim s uživanjem duhana (123). Rizik nastanka leukoplakije u pušača sedam je puta veći nego u nepušača. Nije dokazano da je alkohol rizični čimbenik za nastanak leukoplakije (124). Prosječno 6% leukoplakija maligno alterira. Potencijal malignosti ovisi o kliničkoj slici, lokalizaciji i histopatološkom nala-

zu. Iz nehomogene leukoplakije prije će se razviti karcinom nego iz homogene. Visokorizične lokalizacije su jezik i dno usne šupljine, a postojanje epitelne displazije također je čimbenik visoka rizika (125).

Eritroplakija je crvena lezija i definirana je analogno leukoplakiji. Ipak njezin maligni potencijal veći je od potencijala leukoplakije. Mikroskopski je eritroplakija često udružena s epitelnom displazijom, karcinoma *in situ* ili čak s planocelularnim karcinomom (126).

I dalje nisu ujednačena stajališta o ulozi oralnoga lichen planusa u nastanku karcinoma usne šupljine. Postoje sugestije da bolesnici s oralnim lichen planusom imaju povećani rizik za nastanak intraoralnoga karcinoma (127-129), no neki ne podržavaju takvu teoriju (130,131).

Konačno, na prvi pogled pomalo je čudna tvrdnja da je najjače premaligno stanje sam intraoralni karcinom (132). Čestoća drugoga primarnog tumora nakon intraoralnoga planocelularnog karcinoma je od 10 - 27% (133). Prema podacima Slovenskog registra za rak, drugi primarni tumor u usnoj šupljini pojavi se u 15% oboljelih od intraoralnoga karcinoma, a 60% drugih primarnih tumora razvija se u gornjem dijelu dišno-probavnoga sustava (16). Zbog djelovanja alkohola i duhana drugi primarni tumor nastaje u području respiratornoga i gornjega probavnog trakta uz visoku čestoću nastanka drugoga primarnoga tumora u samoj usnoj šupljini (133). To se objašnjava kancerizacijom polja - "field cancerization" (134) karcinogenima kao što su alkohol i duhan, a ta pretpostavka potvrđena je i eksperimentalnim istraživanjima (135).

ABOUT ETIOLOGY OF ORAL CAVITY CANCER

Summary

A summary of literature on the etiology of oral cancer is given. Alcohol and tobacco have been accepted as independent risk factors for oral cancer. Factors such as occupation, nutrition, dental status, host factors, viral infections and premalignant lesions are related to the etiology of oral cancer. It appears that the lower part of the oral cavity is more related to carcinogens than other sites in the oral cavity. Possible local and systemic factors and alcohol carcinogenesis responsible for these variations of susceptibility for the use of alcohol and tobacco within the oral cavity are discussed.

Key words: *etiology, oral cancer, alcohol, tobacco, risk factors*

Adresa za dopisivanje:
Address for correspondence:

Mr.sc. Darko Macan
Klinika za kirurgiju lica,
čeljusti i usta Klinička bolnica
"Dubrava"
Avenija izviđača 6
10000 Zagreb

Literatura

1. PARKIN D M, LAARA E, MUIR C S. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;41:184-197.
2. PARKER S L, TONG T, BOLDEN S, WINGO P A. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;65:5-27.
3. PARKIN D M, MUIR C S, WHELAN S L, GAO Y I, FERLAY J, POWELL M (ur.). *Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI (IARC Scientific publication No. 120)*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1992.
4. ADEKEYE E O, ASAMOA E, COHEN B. Intraoral carcinoma in Nigeria: a review of 137 cases. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1985;67:180-182.
5. NAIR M K, SANAKARANARAYANAN R, PADMANABHAN T K, PADMAKUMARI G. Clinical profile of 2007 oral cancers in Kerala, India. *Ann Dent* 1988;47:23-26.
6. TABAH R J, RAZACK M S, SAKO K. Early oral and oropharyngeal cancer in non-tobacco users. *J Surg Oncol* 1988;38:22-25.
7. WEY P D, LOTZ M J, TRIEDMAN L J. Oral Cancer in Women Nonusers of Tobacco and Alcohol. *Cancer* 1987;60:1644-1650.
8. RICH A M, RADDEN B G. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a review of 244 cases in Australia. *J Oral Pathol* 1984;13:459-471.
9. DEPUE P. Rissing mortality from cancer of the tongue in young white males. *N Engl J Med* 1986;315:647.
10. CREATH C J, SHELTON W O, WRIGHT J I, BRADLEY D H, FEINSTEIN R A, WISNIEWSKI J F. The prevalence of smokeless tobacco use among adolescent male athletes. *J Am Dent Assoc* 1988;116:43-48.
11. McGUIRTH W F. Head and neck cancer in women - changing profile. *Laryngoscope* 1983;93:106-107.
12. CHEN J K, EISENBERG E, KRUTCKOFF D J, KATZ R V. Changing trends in oral cancer in the United States, 1935 to 1985: a Connecticut study. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1152-1158.
13. HINDLE I, NALLY F. Oral Cancer: a comparative study between 1962-67 and 1980-84 in England and Wales. *Br Dent J* 1991;170:15-20.
14. NANDAKUMAR A, THIMMASETTY K T, SREERAMAREDDY N M, VENUGOPAL T C, VINUTHA A T, BHARGAVA M K. A population-based case-control investigation on cancers of the oral cavity in Bangalore, India. *Br J Cancer* 1990;62:847-851.
15. CHEN J K, KATZ R V, KRUTCHKOFF D J. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 1990;66:1288-1296.
16. POMPE-KIRN V. Epidemiološke značilnosti raka ustne votline, žrela in ustnice. X Republiški strokovni seminar DZDS. Rogaška Slatina. 7.-9. XI.1996. Zbornik, 10.
17. GOUD M L, MOHAPATRA S C, MOHAPATRA P, GAUR S D, PANT G C, KNANNA M N. Epidemiological correlates between consumption of India chewing tobacco and oral cancer. *Eur J Epidemiol* 1990;6:219-222.

18. LINK M J O, KAUGARS G E, BURNS J C. Comparison of oral carcinomas in smokeless tobacco users and nonusers. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:452-455.
19. MASHBERG A, MERLETTI F, BOFFETTA P, GANDOLFO S, OZELLO F, FRACCHIA F, TERRACINI B. Appearance, Site of Occurrence, and Physical and Clinical Characteristics of Oral Carcinoma in Torino, Italy. *Cancer* 1989;63:2522-2527.
20. MASHBERG A, MEYERS H. Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas. A Continuing Prospective Study of Oral Cancer. II. *Cancer* 1976;37:2149-2157.
21. LEDERMAN M. The anatomy of cancer. *J Laryngol Otol* 1964;78:181-208.
22. IARC. Tobacco Smoking. IARC Monogr Eval Carcinogenic Risk Hum 38. Lyon. IARC, 1986.
23. IARC. Alcohol Drinking. IARC Monogr Eval Carcinogenic Risk Hum 44. Lyon. IARC, 1988.
24. BRUGERE J, GUENEL P, LECLERC A, RODRIGUEZ J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 1986;57:391-395.
25. BLOT W J, McLAUGHLIN J K, WINN D M i sur. Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282-3287.
26. BOFFETTA P, MASHBERG A, WINKELMANN R, GARFINKEL L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1992;52:530-533.
27. La VECCHIA E, FRANCESCHI S, LEVI F, LUCCHINI F, NEGRI E. Diet and human oral carcinoma in Europe. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1993;298:17-22.
28. MAIER H, De VRIES N, SNOW G B. Occupational factors in the etiology of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 1991;16:406-412.
29. ZHENG T, BOYLE P, HU H i sur. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer. A case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1990;1:235-241.
30. SCULLY C. Viruses and oral squamous carcinoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992;28 B:57-59.
31. SCHANTZ S P, SPITZ M R, HSU T C. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biological marker for risk of multiple primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1773-1775.
32. KATO I, NOMURA A M J. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994;30 B:75-81.
33. FRANCO E L, KOWALSKI L P, OLIVEIRA B V i sur. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989;43:992-1000.
34. FRANCESCHI C, BARRA S, La VECCHIA C, BIDIOLI E, NEGRI E, TALAMANI R. Risk Factors for Cancer of the Tongue and the Mouth. A Case-Control Study from Northern Italy. *Cancer* 1992;70:2227-2233.
35. TUYNS A J, ESTEVE J, RAYMOND I i sur. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International Case-Control Study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navara (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988;41:483-491.
36. JENSEN O M. Cancer morbidity and causes of death among Danish brewery workers. *Int J Cancer* 1979;23:454-463.
37. CARSTENSEN J M, BYGREN L O, HATSHECK T. Cancer incidence among Swedish brewery workers. *Int J Cancer* 1990;45:393-396.
38. KATO I, NOMURA A M Y, STEMMERMANN G N, CHYOU P-H. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. *Cancer Causes Control* 1992;3:145-151.
39. HIRAYAMA T. Diet and Cancer. *Nutr Cancer* 1979;1:67-81.
40. VICTORA C G, MUNOZ N, DAY N D, BARCELOS L B, PECCIN D A, BRAGA N M. Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1987;39:710-716.
41. FRANCESCHI S, TALAMANI R, BARRA S i sur. Smoking and Drinking in Relation to Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, Larynx, and Esophagus in Northern Italy. *Cancer Res* 1990;50:6502-6507.
42. POTTERN L M, MORRIS L E, BLOT W J, ZIEGLER R G, FRAUMENI J F Jr. Esophageal cancer among black men in Washington, D.C. I. Alcohol, tobacco, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:777-783.
43. GRAHAM S, MARSHALL J, HAUGHERY B i sur. Nutritional epidemiology of cancer of the oesophagus. *Am J Epidemiol* 1990;131:454-467.
44. MERLETTI F, BOFFETTA P, CICCONE G, MASHBERG A, TERRACINI B. Role of Tobacco and Alcoholic Beverages in the Etiology of Cancer of the Oral Cavity Oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res* 1989;49:4919-4924.
45. BARRA S, FRANCESCHI S, NEGRI E, TALAMANI R, La VECCHIA C. Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. *Int J Cancer* 1990;46:1017-1020.
46. MASHBERG A, BOFFETTA P, WINKELMAN R, GARFUNKEL N A. Tobacco smoking, alcohol drinking and cancer of the oral cavity and oropharynx among US veterans. *Cancer* 1993;72:1369-1375.
47. DOLL R. The lessons of life: keynote address to the nutrition and cancer conference. *Cancer Res* 1992;52:2024-2029.
48. MASHBERG A, GARFINKEL L, HARRIS S. Alcohol as primary risk factor in oral squamous carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1981;31:146-155.

49. MASHBERG A, SAMIT A. Early Diagnosis of Asymptomatic Oral and Oropharyngeal Squamous Cancers. *Ca Cancer J Clin* 1995;45:328-351.
50. ELWOOD J M, PEARSON J C G, SKIPPEN D H, JACKONS S M. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer* 1984;34:603-612.
51. TALAMANI R, FRANCESCHI S, BARRA S, La VECCHIA C. The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers and of tobacco in non-drinkers. *Int J Cancer* 1990;46:391-393.
52. GRAHAM S, DAYAL H, ROHRER I i sur. Dentition, Diet, Tobacco, and Alcohol in the Epidemiology of Oral Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:1611-1618.
53. HOFFMAN D M, HECHT S S. Nicotine-derived N-nitrosamines and tobacco related cancer: current status and future directions. *Cancer Res* 1985;45:935-942.
54. JOOSSENS L. EC oral snuff ban and Sweden. *Lancet* 1992;340:357.
55. ALVI A. Oral cancer. How to recognize the danger signs. *Postgrad Med* 1996;99:149-156.
56. La VECCHIA C, BIDOLI E, BARRA S, D'AVANZO B, NEGRI E, TALAMANI R, FRANCESCHI S. Type of cigarettes and cancer of the upper digestive and respiratory tract. *Cancer Causes Control* 1990;1:69-74.
57. BOFFETTA P. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk V: oral cavity cancer. *Eur J Cancer* 1993;29 A: 1331-1335.
58. RODU B. An alternative approach to smoking control. *Am J Med Sci* 1994;308:32-34.
59. PALMER C. Dr. Novello targets smokeless. *ADA News*. January 4, 1993:16.
60. VIGNESWAREN N, TILASHALSKI K, RODU B, COLE P. Tobacco use and cancer. A reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;80:172-182.
61. BRUNNEMANN K D, GENOBLE L, HOFFMANN D. N-Nitrosamines in chewing tobacco: an international comparison. *J Agric Food Chem* 1985; 33:1178-1181.
62. MUIR C S, ZARIDZE D G. Smokeless tobacco and cancer: an overview. Lyon, France: IARC Scientific Publications, 1986;74:35-44.
63. WARY K K, SHARAN R W. Aqueous extract of betel nut of north-east India induces DNA-strand breaks and enhances rate of cell proliferation *in vitro*: effects of betel-nut extract *in vitro*. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;114:579-582.
64. THOMAS S J, MacLENNAN R. Slaked lime and betel nut cancer in Papua, New Guinea. *Lancet* 1992;340:577-578.
65. JAYANT K, BALAKRISHNAN V, SANGHVI L D, JUSSAWALLA D J. Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral, pharyngeal, and oesophageal cancers. *Br. J Cancer* 1977; 35:232-234.
66. IDRIS A M, AHMED H M, MALIK M O A. Toombak dipping and cancer of the oral cavity in the Sudan: A case-control study. *Int J Cancer* 1995;63:477-480.
67. BROWNSON R C, CHANG J C. Exposure to Alcohol and Tobacco and the Risk of Laryngeal Cancer. *Arch Environ Health* 1987;42:192-196.
68. ROTHMAN K, KELLER A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 1972;25:711-716.
69. FIELD J K, SPANDIDOS D A, STELL P M. Overexpression of p53 gene in head and neck cancer, linked with heavy smoking and drinking. *Lancet* 1992; 339:502-503.
70. HAJI S G L, LIPPMAN S M, FLAITSZ C M i sur. Co-carcinogenesis and Field Cancerization: Oral Lesions Offer First Signs. *J Am Dent Assoc* 1995;126:47-51.
71. McCOY G D, WYNDER E L. Etiological and Preventive Implications in Alcohol Carcinogenesis. *Cancer Res* 1979;39:2844-2850.
72. MacSWEEN R N M. Alcohol and cancer. *Br Med Bull* 1982;38:31-33.
73. PROTZEL M, GIARDINA AC, ALBANO E H, NEWARK M D. The effect of liver imbalance on the development of oral tumors in mice following the application of benzopyrene or tobacco tar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1964;18:622-635.
74. VALENTINE J A, SCOTT J, WEST E H, HILL C A S T. A histological analysis of the early effects of alcohol and tobacco usage on human lingual epithelium *J Oral Pathol* 1985; 14: 654-665.
75. MORGAN M Y. Alcohol and nutrition. *Br Med Bull* 1982;38:21-29.
76. ISHII H, TATSUTA M, BABA M, TANIGUCHI H. Promotion by ethanol of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Br J Cancer* 1989;59:719-721.
77. WILLIAM RR. Breast and thyroid cancer and malignant melanoma promoted by alcohol-induced pituitary secretion of prolactin, TSH, MSH. *Lancet* 1976; ii:996-999.
78. CHYOU P-H, NOMURA A M Y, STEMMERMANN G N, KATO I. Prospective study of serum cholesterol and site-specific cancers. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:287-292.
79. KATO I, NOMURA A M Y, STEMMERMANN G N, CHYOU P-H. Prediagnostic hematocrit values and subsequent cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991;1:51-55.
80. BLOCK G, PATTERSON B, SUBAR A. Fruit, vegetables, and cancer prevention a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;18:1-29.
81. ZHENG T, BOYLE P, WILLET W C i sur. A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, fo-

- ods and food groups. *Oral Oncol. Eur J Cancer* 1993;29 B:45-55.
82. NOTANI PN, JAYANT K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987;10:710-716.
 83. YANG C S. Research on oesophageal cancer in China: a review. *Cancer Res* 1980;40:2633-2644.
 84. YU M C, HO J H C, LAI S-H, HENDERSON B E. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong-Kong. *Cancer Res* 1986;46:956-961.
 85. GRAHAM S, METTLIN C, MARSHALL J, PRIORE R, RZEPKA I, SHEDD D. Dietary factors on the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol* 1981;113:675-680.
 86. GRIDLEY G, McLAUGHLIN J K, BLOCK G, BLOT W J, WINN D M, GREENBERG R S i sur. Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. *Nutr Cancer* 1990;14:219-225.
 87. TRICKLER D, SHKLAR G. Prevention by vitamin E of experimental oral carcinogenesis. *JNCI* 1987;78:165-169.
 88. SHKLAR G, SCHWARTZ J, TRICKLER D, REID S. Regression of experimental cancer by oral administration of combined alpha-tocopherol and beta-carotene. *Nutr Cancer* 1989;12:321-325.
 89. STICH H F, MATHEW B, SANAKARANARAYANAN R, NAIR M K. Remission on precancerous lesions in the oral cavity of tobacco chewers and maintenance of the protective effect of beta-carotene of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 1991;53:298s-304s.
 90. HONG W K, LIPPMAN S M, ITRI L M i sur. Prevention of second tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 1990;323:795-798.
 91. De VRIES N, Van ZADWIJK N, PASTORINO U. Chemoprevention on the management of oral cancer: Euroscan and other studies. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992;28 B:153-157.
 92. De STEFANI E, OREGGIA F, RONCO A, FIERRO L, RIVERO S. Salted meat consumption as a risk factor for cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:381-385.
 93. ROGERS M A, VAUGHAN T L, DAVIS S, THOMAS D B. Consumption of nitrate, nitrite and nitrosodethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:29-36.
 94. VIRAG M. Maligni tumori. U: Bagatin M, Virag M. *Maksilofacijalna kirurgija*. Zagreb, Školska knjiga, 1991.
 95. ELWOOD J M, PEARSON J C G, SKIPPEN D H, JACKON S M. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer* 1984;34:603-612.
 96. MARSHALL J R, GRAHAM S, HAUGHEY B P, i sur. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992;28B:9-16.
 97. MA R, EPSTEIN J B, EMERTON S, HAY J H. A Preliminary Investigation of an Association Between Dental Restoration and Carcinoma of the Tongue. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995;31 B: 232-234.
 98. CAWSON R A. Leukoplakia and oral cancer. *Proc Roy Soc Med* 1969;62:610-614.
 99. KABAT G C, WYNDER E L. Type of alcoholic beverage and oral cancer. *Int J Cancer* 1989;43:190-194.
 100. BLOT W J, WINN D M, FRAUMENI J R Jr. Oral cancer and mouthwash. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:251-253.
 101. WINN D M, BLOT W J, McLAUGHLIN J K, AUSTIN D F, GREENBERG R S, PRESTON-MARTIN S, SCHOENBERG J B, FRAUMENI J F. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991;51:3044-3047.
 102. VOKES E E, WEICHSELBAUM R R, LIPPMAN S M, HONG W K. Head and neck cancer. *New Engl J Med* 1993;328:184-194.
 103. De VRIES N, De WAAL L P, De LANGE G, DREXAGE H A, SNOW G B. HLA Antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. *Cancer* 1987;60:957-961.
 104. HSU T C, JONSTON D A, CHERRY L M i sur. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin humans, possible relationship to environmental carcinogenesis. *Int J Cancer* 1989;43:403.409..
 105. JOHSON N W, WARNAKULASURIY M, TAVASSOLI M. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk markers for head and neck, especially oral, cancer and precancer. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:5-17.
 106. GOLDSTEIN A M, BLOT W J, GREENBERG R S i sur. Familial Risk in Oral and Pharyngeal Cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994;30 B:319-322.
 107. AICHETTI M. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than fifteen years of age. Report of a case and review of the literature. *J Cranio Maxfac Surg* 1989;17:75-77.
 108. KING G N, HEALY C M, GLOVER M T. i sur. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1995;332:1052-1057.
 109. YEUDALL W A. Human papillomaviruses and oral neoplasia. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992;28 B:61-66. -
 110. CHANG F, SYRJANEN S, KELLOKOSKI J, SYRJANEN K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 1991;20:305-317.

111. ER-JIA M A O. Prevalence of human papillomavirus 16 and nucleolar organizer region counts in oral exfoliated cells from normal and malignant epithelia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;80:320-329.
112. GECHT M L. Carcinoma of the site of herpes simplex infection. *JAMA* 1980;244:1675.
113. BLOMQUIST G, HIRSCH J-M, ALBERIUS P. Association Between Development of Lower Lip Cancer and Tobacco Habits. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1044-1047.
114. SILVERMAN S, MIGLIORATI C A LOZADA-NUR F, GREENSPAN D, CONANT M A. Oral findings in people with or high risk for AIDS: a study of 375 homosexual males. *J Am Dent Assoc* 1986;112:187-192.
115. TENZER J A, SUGARMAN H M, BRITTON J C. Squamous cell carcinoma of the gingiva found in a patient with AIDS. *J Am Dent Assoc* 1992;123:65-66.
116. BOYLE P, MACFARLANE G J, BLOT W J i sur. European School of Oncology Advisory Report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programm: Oral Carcinogenesis in Europe. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995;31 B:75-78.
117. MOSS E, LEE W R. Occurrence of oral and pharyngeal cancers in textil workers. *Br J Ind Med* 1974;31:224-232.
118. MANOJLOVIĆ S. Ovisnost pojave regionalnih metastaza o histološkim karakteristikama karcinoma usne šupljine. Disertacija. Zagreb, Medicinski fakultet, 1994.
119. LARSSON L G, SANDSTROEM A, WESTLING P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975;35:3308-3316.
120. BATSAKIS J G. Tumors of the head and neck. Baltimore. Williams & Wilkins, 1979;158-161.
121. LUMERMAN H, FREEDMAN P, KERPEL S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79:321-329.
122. WHO. Histological definition of precancerous lesions, workshop. Geneva, 1972.
123. AXELL T, HOLMSTRUP P, KRAMER I R H, PINDBORG J J, SHEAR M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984;12:145-154.
124. KULASEGARAM R, DOWER C, JULLIEN J A, ZAKRZEWSKA J M, SPEIGHT P M. Case-Control Study of Oral Dysplasia and Risk Habits Among Patients of a Dental Hospital. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995;31 B:227-231.
125. BANOCZY J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Max-fac Surg* 1977;5:69-75.
126. MASHBERG A. Erythroplasia - earliest sign of asymptomatic oral cancer. *J Am Dent Assoc* 1978;96:615-620.
127. HOLMSTRUP P, THORN J J, RINDUM J, PINDBORG J J. Malignant development of lichen planus - affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:219-225.
128. MURTI P R, DAFTARY D K, BHONSLE R B, GUPTA P C, MEHTA F S, PIDNBORG J J. Malignant potential of oral lichen planus: observation in 722 patients from India. *J Oral Pathol* 1986;15:71-77.
129. SILVERMAN S, GORSKY M, LOZADA-NUR F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:30-34.
130. KRUTCHKOFF D J, CUTLER L, LASKOWSKI S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978;7:1-7.
131. VOUTE A B E, De JONG W F B, SCHULTEN E A J M, SNOW G B, Van der WAAL I. Possible premalignant character of oral lichen planus: the Amsterdam experience. *J Oral Pathol Med* 1992;21:326-329.
132. De VRIES N. The magnitude of the problem. U: De Vries N. Gluckman J L. (ur.) Multiple primary tumors in the head and neck. Stuttgart: Thieme, 1990:1-29.
133. De VRIES N, Van der WAAL I, SNOW G B. Multiple primary tumours in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:85-87.
134. SLAUGHTER D P, SOUTWICK H W, SMEJKAL W. "Field cancerization" in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:85-87.
135. COPPER M P, BRAAKHUIS B J M, De VRIES N, Van DONGEN G A M S, NAUTA J P, SNOW G B. A panel of biomarkers of carcinogenesis of the upper aerodigestive tract as potential intermediate endpoints in chemoprevention trials. *Cancer* 1993;71:825-830.