

Patofiziologija prekanceroza usne šupljine

Pathophysiology of premalignant lesions of oral cavity

Marijana Burum¹ • Romano Šnajder¹ • Neven Žarković²

¹Dom zdravlja Dubrovnik, Ante Starčevića 1, 20000 Dubrovnik, Hrvatska

¹Health Center Dubrovnik, Ante Starčevića 1, 20000 Dubrovnik, Croatia

²Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

²Institute Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Croatia

Received: July 27th 2012

Accepted: October 01st 2012

Sažetak:

Namjera je ovoga članka prikazati prekanceroze usne šupljine (posljedično karcinogenezu), i to njihovu etiologiju, fizikalne, kemijske i biološke procese u njihovu razvoju, ponajprije s patofiziološkoga aspekta. U novije doba velika važnost pridaje se oksidacijskom stresu u nastanku karcinoma pa je naglasak članka upravo na njegove učinke pri karcinogenezi, tako i pri nastanku prekanceroza usne šupljine.

Ključne riječi: prekanceroze usne šupljine • oksidacijski stres • karcinogeneza • asistent u ordinaciji dentalne medicine

Kratki naslov: Prekanceroze usne šupljine

Abstract:

The purpose of this article is to show oral premalignant lesions (consequently carcinogenesis) and etiology, physical, chemical and biological processes in their development, primarily in pathophysiological aspects. Oxidative stress in the cancer development has recently been given great importance, so the emphasis is placed precisely on its effects in carcinogenesis and thus the emergence of precancerous mouth lesions.

Keywords: precancerous lesions of oral cavity • oxidative stress • carcinogenesis • assistant in dental practice

Running head: Premalignant lesions of oral cavity

Prekanceroze usne šupljine

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije [SZO], na skupu koji je održan 1972. godine o prekanceroznim promjenama, prekancerozna lezija definira se kao „morfološki promijenjeno tkivo u kojem se češće razvije karcinom nego u očigledno normalnom tkivu“. Na istome skupu definirana su i prekancerozna stanja kao „opće stanje s osjetno povećanim rizikom za razvoj karcinoma“ [1, 2]. Otada vrijedi i podjela prekanceroza.

U oralne prekancerozne lezije ubrajaju se:

- Leukoplakia
- Erythroplakia (erythroplasia)
- Leukoplakia kandidomycetica
- Lichen planus i lichen erosivus
- Cheilitis actinica

U prekancerozna stanja ubrajamo:

- Plummer-Vinsonov sindrom
- Glossitis atrophica u III. stadiju sifilisa
- Fibrosis submucosa
- Xeroderma pigmentosum

Karcinogeneza

Maligne [zloćudne] bolesti često se nazivaju i tumor [tumor – oteklina], rak [*cancer*], novotvorina, neoplazma [*neos* – nov, *plasia* – rast], a to su patološke tvorbe nastale kao posljedica prekomjerna, nekontrolirana, progresivna umnožavanja abnormalnih stanica unutar tkiva [3, 4, 5]. Njihov rast nadmašuje rast normalnih stanica, biološki je nesvrshodan, nepravilan, neorganiziran i ne prestaje uklanjanjem uzroka takve promjene [6]. Jedna je od najvažnijih značajki metastaziranje, što znači, širenje bolesti iz jednoga dijela bolesti organizma u udaljeni dio koji s njime nije izravno anatomske povezan. Upravo je metastaziranje razlog otežana liječenja i uvelike je odgovorno za smrt onkoloških bolesnika. Metastaze nastaju prijenosom tumorskih stanica krvlju [hematogeno] ili limfom [limfogeno]. Kao osnovni mehanizmi zloćudne preobrazbe razlikuju se kemijska, fizi-

Autor za korespondenciju/Corresponding author:

Neven Žarković, M.D., Ph.D.

Institute Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Croatia

Tel: 385-1-45 60 937

Fax: 385-1-45 61 010

E-mail: zarkovic@irb.hr

kalna i biološka karcinogeneza, no zloćudne preobrazbe u ljudi redovito su posljedica međudjelovanja nasljeđa i mnogobrojnih endogenih i egzogenih čimbenika [1]. U razvoju zloćudne bolesti zloćudne stanice prolaze tri vrste pre-tvorbe/prepreke, i to: genomsku, energijsku i imunološku. Genomsku prepreku čine sustavi nadzora i popravka DNA. Oštećenja DNA uzrokuju mutacije kada su zaobidjeni mehanizmi popravka DNA. Energijsku prepreku čine ograničenja u dotoku kisika i hranjivih tvari zloćudnim stanicama. Prožiljenjem [angiogeneza] tumora i ta se prepreka zaobilazi. Napokon, nadzor imunološkog sustava može prepoznati zloćudnu stanicu kao izmijenjenu vlastitu stanicu i ukloniti je. Zloćudna stanica i tu prepreku zaobilazi promjenama očitovanja molekularnih biljega koji su nužni za imunološko prepoznavanje. Tako se stvaraju uvjeti za udruženje zloćudnih stanica u organizmu domaćina, njihovo množenje i metastaziranje [1].

Kemijska karcinogeneza

Kemijski su karcinogeni mnogobrojne i raznovrsne egzogene [tzv. ksenobiotici] i endogene tvari koje potiču zloćudnu preobrazbu stanica, a prikazani su u tablici [Tablica 1].

Te tvari imaju genotoksičan učinak, kemijski oštećuju DNA i tako uzrokuju somatske mutacije. Osim tih genotoksičnih tvari, u kemijskoj karcinogenezi sudjeluju i tvari koje nisu

same po sebi karcinogeni, ali svojim djelovanjem na različite načine povećavaju učinak kemijskih karcinogenika [promotori ili kokarcinogeni]. Kemijski karcinogeni mogu biti tvari iz okoliša [ksenobiotici] ili endogeni proizvodi metabolizma [7]. Najvažniji endogeni karcinogeni slobodni su radikali kisika koji su ujedno i najvažniji za endogeno kemijsko oštećenje DNA. Oni nastaju u različitim fiziološkim ili patofiziološkim procesima ili učinkom različitih ksenobiotika. Početni korak kemijske karcinogeneze nastaje u određenu žarištu, a naziva se inicijacijom. Kasnije umnožavanje izmijenjene stanice koje dovodi do pojave karcinoma nazivamo promocijom. Proces inicijacije prolazi najmanje dva stadija. Prvi je stadij biokemijski, u kojem u kojem se još može popraviti oštećena DNA, a na njega se nadovezuje drugi stadij koji nastaje nakon nekoliko dioba pogođene stanice, a u tom se stadiju učvrste somatske mutacije i prateće promjene u stanici. Promotori su tvari koji nemaju karcinogeni učinak, ali potiču djelovanje karcinogenika, smanjujući latenciju od početka djelovanja karcinogenika do pojave zloćudne preobrazbe. Njihovo je djelovanje uglavnom putem poticanja sinteze DNA i množenjem stanica, što omogućava da se učinci karcinogenika u stanici fiksiraju [8, 9].

Fizička karcinogeneza

Fizički čimbenici iz okoliša mogu zloćudno preobraziti stanicu. To su najčešće elektromagnetski valovi različite energije koji u stanici uzrokuju oštećenja DNA. Osim zračenja iz prirodnih izvora [kozmičko zračenje, ultravioletno – sunčevo UV-zračenje, radioaktivni izotopi iz tla i vode], ima i zračenja iz različitih medicinskih i industrijskih nuklearnih uređaja. Ionizacijsko zračenje djeluje tako da u stanici iz molekule vode izbije jedan elektron, čime nastaju različiti radikali koji oštećuju molekulu DNA i uzrokuju mutacije, pa tako i do zloćudne preobrazbe. UV-zračenje odgovorno je za karcinogeni učinak sunčeva zračenja. UV-zračenje pobuđuje elektrone u bazama DNA, koji se premještaju i stvaraju vezove između susjednih baza. Epidemiološka istraživanja pokazala su signifikantnu povezanost između duljine izlaganja sunčevoj svjetlosti i incidenciji nastanka raka kože [7].

Biološka karcinogeneza

Zloćudna preobrazba stanica može biti i posljedica aktivacije određenih dijelova staničnoga genoma. Aktivacijski čimbenici mogu ući u stanicu npr. tijekom virusne infekcije ili se neprimjereno aktiviraju geni koji se normalno nalaze u genomu i potiču stanični ciklus [proto-onkogeni] [Tablica 2], tj. inaktiviraju geni sa suprotnim učinkom, tzv. antionkogeni [Tablica 3].

Onkogeni su geni čija je aktivnost povezana sa zloćudnom preobrazbom stanice. Stanični onkogeni nastaju različitim promjenama staničnih proto-onkogenata. Te promjene [aktivacija onkogenata] sastoje se u povećanju aktivnosti ili u promjeni građe proto-onkogenata. Primjerena aktivnost proto-onkogenata bitna je za diferencijaciju stanice, i to prilagođavanjem povećanom radnom opterećenju kao i za normalnu staničnu diobu.

Funkciju proto-onkogenata neposredno ili posredno nadziru antionkogeni ili geni supresori tumora. Njihov naziv govori da njihova aktivnost sprečava zloćudnu preobrazbu. Kad se

TABLICA 1. Kemijski karcinogeni i mjesto nastanka tumora koji izazivaju [preuzeto iz: Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač i sur. Patofiziologija. V. izdanje. Školska knjiga, Zagreb, 2005.]

Tvar	Mjesto nastanka tumora
Profesionalni dodir	
• aromatski amini	• mokraćni mjehur
• arsen	• koža, bronhi
• azbest	• bronhi, pleura i peritonij
• benzen	• koštana srž
• bis-klorid eter	• bronhi
• bis-klorid sulfid	• dišni sustav
• čađa, katrani i ulja	• koža i pluća
• drvena prašina	• nosni sinusi
• kadmij	• prostata
• krom	• bronhi
• isparavanje pri kuhanju	• bronhi
• niklove rude	• bronhi i nosni sinusi
• vinil-klorid	• jetra
Lijekovi	
• alkilirajući spojevi (npr. melfalan i ciklofosamid)	• mokraćni mjehur, krvotvorno tkivo
• anabolički steroidi	• jetra
• arsen	• koža
• dietil-stilbestrol	• vagina
• fenacetin	• nakapnice
• imunosupresivne tvari	• limfno tkivo
• oralni kontraceptivi	• jetra
Ostalo	
• aflatoksin B1	• jetra
• pušenje duhana	• bronhi, usna šupljina , ždrijelo, jednjak, grkljan, gušterača, mokraćni mjehur

TABLICA 2. Onkogeni ljudskoga genoma [preuzeto iz: Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač i sur. Patofiziologija. V. izdanje. Školska knjiga, Zagreb, 2005.]

Funkcija bjelančevina	Onkogen	Kromosom
Čimbenici rasta	sis	22
receptori na čimbenike rasta	erb	7
	erbB2	17
	(HER2/neu)	5
	Fms	8
	mos	
ras-bjelančevine	H-ras-1	11
	H-ras-2	X
	K-ras-1	6
	K-ras-2	12
	N-ras	1
protein-kinaze	src	1
	abl	9
	fes	15
	yes	18
kočničar apoptoze	bcl 2	11
bjelančevine jezgre	myc	8
	N-myc	2
	Myb	6
	Ets	11
	Ski	1
	Fos	16
	CCND1	18

antionkogeni unesu u zloćudno izmijenjenu stanicu, takva stanica gubi odlike zloćudnosti. Na genskoj razini zloćudna je preobrazba poremećaj ravnoteže između aktivnosti proto-onkogeni i antionkogeni tako da prevagne aktivnost proto-onkogeni. Takav poremećaj može uzrokovati neprimjerenu aktivaciju proto-onkogeni kad on prijeđe u onkogene ili gubitak aktivnosti antionkogeni. Proto-onkogeni određuju sintezu važnih bjelančevina, i to onih čija je aktivnost važna za množenje stanica.

Oksidacijski stres

U novije doba posebna se pozornost u procesima karcinogeneze pridaje tzv. **oksidacijskome stresu [OS]** [4]. Pojam OS podrazumijeva stanje u kojem su oksido-reduktivni procesi pomaknuti prema oksidaciji, zbog čega prekomjerno stvaranje slobodnih kisikovih radikala i reaktivnih kisikovih tvari [ROS] nadilazi mogućnosti njihova uklanjanja iz stanice, što pak rezultira promjenama vezanima za oštećenja stanice. Tu promjenu ravnoteže mogu uzrokovati razni procesi koji potiču stvaranja reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva [eng. Reactive Oxygen Species, ROS; Reactive Nitrogen Species, RNS]. Slobodni je radikal kemijski oblik koji ima nespareni elektron u vanjskoj ljusci. Sami procesi nastanka slobodnih radikala i ROS u stanicama mogu se podijeliti u slučajne i namjerne. Oksidacijski stres može nastati na razini stanice, tkiva ili čak organizma. Razne ozljede tkiva, upala, ishemija [reperfuzija], metaboličke bolesti, imunološki poremećaji, sepsa, procesi u karcinogenezi i dr. mogu uzrokovati lokalno ili sustavno oksidacijski stres [4, 5]. Najčešće se pod oksidacijskim stresom podrazumijevaju oštećenja DNA koja mogu uzrokovati promjene [mutacije] ili smrt stanice. Da bi se zaštitile od štetnog djelovanja oksidativnog ROS-a, stanice stvaraju antioksidanse koji ih uklanjaju i/ili obnavljaju oksidirane molekule.

Tablica [3] Antionkogeni u ljudi [preuzeto iz: Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač i sur. Patofiziologija. V. izdanje. Školska knjiga, Zagreb, 2005.]

Gen	Kromosom	Tumori sa somatskim mutacijama	Nasljedne mutacije sindrom učestalost na 10*4 porođaja	Tumori
p53	17p	većina ljudskih tumora	Li-fraumeni 2	karcinomi dojke, kore nadbubrežne žlijezde, sarkomi, leukemije, tumori mozga
RB1	13q	retinoblastomi, osteosarkomi, karcinomi dojke, prostate, mokraćnoga mjehura, pluća	Retinoblastom 2	retinoblastom, osteosarkom
APC	5q	karcinomi kolona, želuca i gušterače	obiteljska adeno-10 matozna polipoza kolona	karcinomi kolona, štitnjače i želuca
WT1	11p	Wilmsov tm. bubrega	Wilmsov tm. 0,5-1	Wilmsov tumor
NF 1	17q	schwannomi	neurofibro- 30 matoza tip 1	neuralni tumori
NF2	22q	schwannomi i meningeomi	neurofibro- 3 matoza tip 2	centralni schwannomi i meningeomi
VHL	3p	?	Von-Hippel- 3 Lindauova bolest	Hemangiomi i ca. bubrega
DCC	18q	karcinom kolona	??	?
Brca1	17q	karcinom dojke i jajnika	obiteljska sklonost 0,3 za ca. dojke i jajnika	ca. dojke i jajnika
Brca2	13q	karcinom dojke i jajnika	obiteljska sklonost? za ca. dojke i jajnika	Ca. dojke i jajnika

Do danas objavljena istraživanja upućuju na zaključak da bitnu ulogu u karcinogenezi ima oksidacijski stres. Tako istraživanje Szatrowskog i Nathana navodi da su kod različitih stanica *in vitro* nađene veće količine H₂O₂ kao ROS, nadalje, nađena je i smanjena ekspresija gena vezana za nastanak jednog od glavnog antioksidansa, enzima katalaze, u većini stanica tumora jetre. Van Driel i sur., kao i Sun, opisuju niske vrijednosti superoksid dizmutaze [SOD] kao antioksidansa u različitim vrstama karcinoma. Stoga zloćudne tumore smatraju trajnim oksidacijskim stresom jer maligne stanice stvaraju velike količine ROS-a, više od normalnih, a antioksidativna je zaštita u isto vrijeme smanjena [4, 5].

Oksidacijski stres, oralne prekanceroze [oralni karcinom]

Postoji međuovisnost i povezanost oksidacijskoga stresa i njegovih izravnih produkata s nastankom prekanceroza i karcinoma usne šupljine. Statistički znatnu povezanost utvrdili su objavljeni rezultati istraživanja koje su proveli Cole i sur. [10], a u kojem je cilj bio odrediti količinu malondialdehida [MDA] u serumu, i to kao najvažnijeg markera lipidne peroksidacije u osoba koje boluju od oralnih prekanceroza, oralnih karcinoma i zdravih osoba. Oksidacijski stres djeluje štetno na lipide membrane i nukleinske kiseline, pa posljedično i na proteine. Lipidna peroksidacija lančana je reakcija koja osigurava kontinuiranu opskrbu slobodnim radikalima koji podupiru daljnju lipidnu peroksidaciju koja može oštetiti aldehide i formirati malondialdehid [MDA] i druge štetne nusprodukte. Ispitanici u navedenoj studiji bili su podijeljeni u tri skupine. U prvoj skupini bilo je 30 ispitanika s kliničkom i histopatološkom slikom oralnoga karcinoma bez sistemske bolesti. U drugoj skupini bilo je 30 ispitanika s kliničkom i histopatološkom slikom prekanceroza usne šupljine bez sistemske bolesti, a u trećoj su skupini bili ispitanici bez ikakve oralne lezije i sistemske bolesti. Treća skupina bila je kontrolna skupina. Starosna dob ispitanika bila je između 40 i 72 godine starosti [prosjeak godina bio je 58] za sve tri skupine. Rezultati ispitivanja pokazali su statistički znatnu razliku između serumskog MDA u osoba s oralnim prekancerozama [9,33 ± 4,89 mol/ml], oralnim karcinomom [14,34 ± 1,43 mol/ml] u usporedbi sa zdravim osobama [5,107 ± 2,33 mol/ml]. U navedenoj studiji u skupini ispitanika s oralnim karcinomom MDA serumska je koncentracija veća u muškaraca [14,805 mol/ml] nego u žena [13,93 mol/ml], iako ne u statistički važnom obimu. Zaključeno je da je serumska razina MDA u osoba sa prekancerozom i karcinomom usne šupljine povećana u odnosu na kontrolnu skupinu [zdravi ispitanici] ispitanika, što ujedno može u svakodnevnom kliničkome radu ubrzati detekciju, dijagnozu, uporabu odgovarajućih metoda liječenja te posljedično poboljšanje rezultata provedenih mjera liječenja. Oksidacijski je stres stoga mnogo intenzivniji u osoba s oralnim karcinomom i prekancerozom u odnosu na zdrave ispitanike, što upućuje na važnost antioksidativne terapije kao dodatka u terapijskim postupcima i metodama kod navedenih bolesti.

Opisanom problematikom bavi se i istraživanje koje je provedeno od S. Syed Sultan Beevi i sur. [11], a isto se odnosi na procjenu veličine oksidacijskoga stresa i koncentracije dušikova oksida u pacijenata s oralnim karcinomom prema

analizi koncentracije produkata lipidne peroksidacije, antioksidansa i dušikova oksida.

Procjena je obuhvatila 15 pacijenata s histološki potvrđenim planocelularnim karcinomom usne šupljine, kliničkog III./IV. stadija bolesti i istim brojem zdravih osobau kontrolnoj skupini. Svi su ispitanici bili pušači ili su imali naviku žvakanja duhana. Kontrolna skupina statistički je bila sukladna, i to po dobi i spolu, ispitivanoj skupini. Starosna dob ispitanika bila je od 33 do 72 godine, i to za bolesne kao i za zdrave ispitanike. Rezultati pokazuju kod ispitanika s oralnim karcinomom znatan porast vrijednosti lipidne peroksidacije sa znatno povećanom razinom MDA u odnosu na kontrolnu skupinu. Utvrđeno je da je oksidacijski stres povećavan [kao dokaz tomu povećana je razina lipidne peroksidacije i njezinih produkata, kao i produkata dušičnoga oksida], ali je i antioksidativna obrana kompromitirana [dokaz je smanjena aktivnost enzimatskih i neenzimatskih antioksidansa] u ispitanika s oralnim karcinomom. Slaba antioksidacijska obrana uvjetuje da stanice oralne sluznice postanu osjetljivije na genotoksične učinke ROS-a. Iako je učinak dušičnoga oksida neupitan i višedimenzionalan, ipak je potrebno provesti dodatna istraživanja, i to posebice sa znatno više ispitanika radi boljeg utvrđivanja ROS-a u procesima karcinogeneze [11].

Etiologija oralnih prekanceroza [oralnih karcinoma]

Malignu preobrazbu stanice, a tako i prekancerozne promjene, mogu potaknuti sljedeći čimbenici, i to: fizikalni, kemijski i biološki. Danas se smatra da se njihovo djelovanje svodi na višestruku aktivaciju onkogeni i inaktivacije anti-onkogeni, tako da je zloćudna preobrazba posljedica združenoga djelovanja više gena. Zato je to složen i dugotrajan proces koji teče postupno, a u njemu sudjeluju genetički i okolišni čimbenici. U nastanku malignih promjena nasljedni čimbenici sudjeluju na različite načine, potvrđujući tako nasljednu sklonost malignim bolestima. Najveću sklonost nastanku malignih bolesti uzrokuju nasljedne mutacije anti-onkogeni i nasljedni poremećaji popravka DNA. Najnoviji epidemiološki podaci upućuju na važnost vanjskih okolišnih čimbenika u malignoj alteraciji. Danas je uvriježeno mišljenje da 80 – 90% svih zloćudnih novotvorina u ljudi nastaje njihovim djelovanjem. Neki su od tih čimbenika dobro poznati, ali za većinu njih utvrđena je samo statistička povezanost s malignim bolestima, ali ne i znanstvena uzročna povezanost. Pretjerano uzimanje duhana i alkohola smatra se najvažnijim vanjskim čimbenikom okoliša u nastanku karcinoma gornjega aerodigestivnog trakta, kojemu pripada i njegov početak, tj. usna šupljina [prema IARC-INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER] [3]. Glavnu uzročnu ulogu imaju specifični nitrosamini koji se nalaze u duhanu, i to neovisno o vrsti njegova uzimanja; u zemljama Europe i SAD-a pušenje cigareta, cigara ili lule, a u zemljama Južne Azije žvakanje, šmrkanje ili tzv. obratno pušenje [*inverse smoking*]. Rezultati studije koju su proveli Virag i sur., a u kojoj su ispitivane svakodnevne navike pacijenata, utvrđuju i kako 94% bolesnika s karcinomom usne šupljine puši. Nadalje, novija epidemiološka i eksperimentalna istraživanja pokazala su da alkohol ima znatnu ulogu u nastanku karcinoma usne šupljine. Verificirano je da su nitrosami-

ni i druge tvari koje imaju karcinogena svojstva sastavni dio alkoholnih pića. Od metabolita etanola acetaldehid je karcinogen, a neki su mutageni i citotoksični [IARC 1998]. Djelovanje alkohola može biti izravno ili posredno. S obzirom na činjenicu da je vrlo često združeno uživanje alkohola i duhana, teško je izolirano promatrati utjecaj svaki od njih. Dokaz je tomu istraživanje Viraga i sur. [1981], koji je proučavao navike pacijenata s intraoralnim karcinomom i verificirao da 96,5 % ispitanika redovito konzumira alkohol, a 9% njih liječeni su alkoholičari; među njima je [točnije, uzorak od 115 bolesnika] 94% pušača. Zanimljiv je podatak da nije dan ispitanik nije negirao postojanje obiju navika [3].

Do danas nije patofiziološki verificiran združeni mehanizam djelovanja alkohola i duhana [sinergistično djelovanje]. Današnje je stajalište da alkohol pospješuje karcinogeno djelovanje duhana. Od endogenih čimbenika spominju se naslijeđe, HLA antigeni i mutacije gena. U novije vrijeme opisuje se karcinogeni mehanizam nekih virusa [HPV-a, HIV-a i virusa herpesa]. Posebice se ističe uloga HPV-a, jer je infekcija ustrajna i sklona recidivima, a nijedan od danas dostupnih oblika liječenja ne uništava virus trajno, premda postoje dokazi spontanoga nestajanja virusa. Upravo zbog njegove dokazane karcinogenosti, danas postoji podjela na HPV niskog [tip 6, 11] i HPV visokog rizika [tip 16,18] za nastanak maligne alteracije tkiva. HPV tipa 16 nosi najveći rizik zloćudne preobrazbe i povezan je s prekancerozama i malignom bolesti usne šupljine [7]. Činjenica je da se upravo oralni i orofaringealni karcinomi pločastih stanica najčešće mogu povezati s visokorizičnim tipovima 16 i 18. Prema rezultatima najnovijih istraživanja, dokazano je da postoji veza između HPV-a i potencijalno zloćudnih i epitelnih lezija usne šupljine, u kojima bi HPV mogao biti onkogeni i koonkogeni čimbenik, ali njegova točna uloga u patogenezi nastanka malignih lezija zasad nije u cijelosti verificirana [7, 12, 13, 14].

Potrebno je istaknuti važnost i preventivnu ulogu doktora dentalne medicine i njihovih asistenta radi rane dijagnostike prekanceroza, i to zato što se preventivnim pregledima smanjuje mogućnost pojavnosti prekanceroza i nastanka neželjenih komplikacija, tj. maligne preobrazbe.

Literatura

- [1] Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. V. izdanje. Školska knjiga, Zagreb, 2005, 577–606.
- [2] Cekić-Arambašin A. Oralna medicina. Školska knjiga, Zagreb, 2005, 29–44, 258–273.
- [3] Knežević G. Oralna kirurgija – 2 dio. Medicinska naklada, Zagreb, 2003, 263–280.
- [4] Žarković N. Patofiziološke značajke sekundarnih glasnika slobodnih radikala i oksidativni stres. Oksidativni stres i djelotvornost antioksidansa, Medicinska naklada, Zagreb, 2011, 13–32.
- [5] Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res.* 1991;51(3):794-798.
- [6] Miše I. Oralna kirurgija. Jumena, Zagreb, 1983, 431–437.
- [7] Štraus B. Genomske promjene i karcinogeneza. *Biochemia medica.* 1, 1995, 11–20.
- [8] Krajančić J, Mravak Stipetić M. HPV–Terapijske mogućnosti oralne infekcije 1. i 2. dio. *Vjesnik Dentalne medicine* 2,3,4/ 2010.
- [9] Dobrenić M. Oralne bolesti. II. izdanje. Jumena, Zagreb, 1987, 202 – 209.
- [10] Peterson, Ellis, Hupp, Tucker. *Contemporary oral and maxillofacial surgery.* Mosby, 2003.
- [11] Chole RH, Patil RN, Basak A, Palandurkar K, Bhowate F. Estimation of serum malondialdehyde in oral cancer and precancer and its association with healthy individuals, gender, alcohol, and tobacco abuse. *JCRT.* 2010;6: 487–491.
- [12] Syed Sultan Beevi S, Muzib Hassanal Rasheed A, Geetha A. Evaluation of Oxidative Stress and Nitric Oxide levels in patients with oral cavity cancer. *Jpn. J.Clin.Oncol* 2004; 34 (7): 379 – 385.
- [13] Patel BP, Rawal UM, Rawal RM, Shukla SN, Patel PS. Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008;31 (5): 454 – 459.
- [14] Duraković Z, Žarković N. *Biologija starenja i gerijatrija.* Interna medicina. Naklada Ljevak, Zagreb, 2008, 69–77.