

# Analiza kliničkih i demografskih značajki bolesnika s karcinomom usne šupljine liječenih u KBC-u Split u periodu 2021.-2023.

---

**Rašan, Jelena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:066845>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**JELENA RAŠAN**

**ANALIZA KLINIČKIH I DEMOGRAFSKIH ZNAČAJKI BOLESNIKA S  
KARCINOMOM USNE ŠUPLJINE LIJEČENIH U KBC-U SPLIT U PERIODU  
2021.-2023.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**dr. sc. Dinko Martinović, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## **SADRŽAJ:**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>                                 | <b>1</b>  |
| 1.1. Karcinom usne šupljine .....                   | 2         |
| 1.1.1. Anatomija usne šupljine .....                | 2         |
| 1.2. Epidemiologija .....                           | 3         |
| 1.3. Etiologija .....                               | 4         |
| 1.3.1. Alkohol i duhan .....                        | 4         |
| 1.3.2 UV zračenje .....                             | 5         |
| 1.3.3. Dob i spol.....                              | 5         |
| 1.3.4. Bezdimni duhan.....                          | 5         |
| 1.3.5. Oralni potencijalno zloćudni poremećaji..... | 6         |
| 1.3.6. Imunodeficijencija .....                     | 8         |
| 1.3.7. Oralni mikrobiom .....                       | 8         |
| 1.3.8. Nutricijski deficit.....                     | 8         |
| 1.3.9. Nizak socioekonomski status.....             | 9         |
| 1.4. Klinička slika.....                            | 9         |
| 1.5. Dijagnoza .....                                | 13        |
| 1.6. Klasifikacija .....                            | 16        |
| 1.7. Liječenje .....                                | 18        |
| 1.8. Prognoza.....                                  | 21        |
| 1.9. Praćenje pacijenata.....                       | 22        |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>                   | <b>23</b> |
| <b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>                 | <b>25</b> |
| 3.1. Dizajn istraživanja i etička načela.....       | 26        |
| 3.2. Ispitanici .....                               | 26        |
| 3.3. Statistička analiza.....                       | 26        |
| <b>4. REZULTATI.....</b>                            | <b>28</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5. RASPRAVA.....</b>                   | <b>34</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI.....</b>                  | <b>39</b> |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b> | <b>41</b> |
| <b>8. SAŽETAK .....</b>                   | <b>49</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>                   | <b>51</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>                | <b>53</b> |
| <b>11. PRILOZI.....</b>                   | <b>55</b> |

## Zahvala

*Ovim putem htjela bih se zahvaliti svom mentoru dr.sc. Dinku Martinoviću, dr.med. na pruženoj podršci i neizmjerne pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Veliko Vam hvala za sve primjedbe i svo vrijeme koje ste proveli pregledavajući ovaj rad kako bi ispao što boljim. Također, htjela bih zahvaliti doktorima i medicinskim sestrama sa Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split koji su mi pomogli prilikom prikupljanja podataka za ovaj rad.*

*Hvala svim članovima moje obitelji što su me za vrijeme trajanja cijelog studija podržavali i omogućili mi da pisanje ovog rada privedem kraju. Zahvaljujem mom dečku, dragim kolegama i prijateljima na razumjevanju i ukazanoj podršci tijekom mog studiranja.*

## **Popis kratica**

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

MMP – matriksne metaloproteinaze

HPV – humani papiloma virus

OPZP – oralni potencijalno zloćudni poremećaji

OLP – oralni lichen planus

OLL – oralna lichenoidna lezija

GVHD - reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*)

PCC – planocelularni karcinom (engl. *planocellular carcinoma*)

microRNA – mikro ribonukleinska kiselina (engl. *micro-ribonucleic acid*)

TNF – tumorski faktor nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

IL - interleukin

TT – debljina tumora (engl. *tumor thickness*)

DOI – dubina invazije (engl. *depth of invasion*)

MR – magnetna rezonanca

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

PET – pozitronska emisijska tomografija

cTNM klasifikacija – klinička TNM klasifikacija ( engl. *clinical TNM*)

pTNM klasifikacija – patohistološka TNM klasifikacija (engl. *pathological TNM*)

## **1. UVOD**

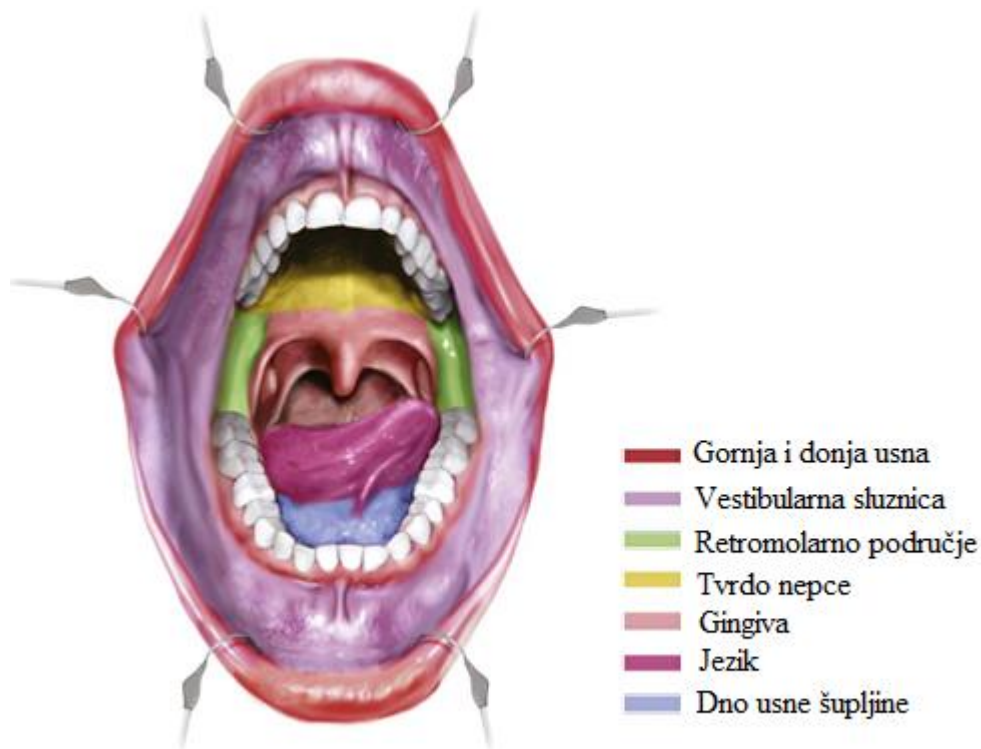
## 1.1. Karcinom usne šupljine

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, u skupinu oralnih karcinoma spadaju karcinomi usne, usne šupljine i orofarinksa. Prema podacima iz 2020. godine, Globalni opservatorij za karcinome (engl. *Global Cancer Observatory*, GLOBOCAN) bilježi incidenciju na globalnoj razini veću od 377.700, a mortalitat za istu godinu iznosio je više od 364.300 (1). Najznačajniji rizični čimbenici za nastanak oralnog karcinoma su duhan i alkohol, a istovremenom konzumacijom njihov se učinak umnožava (2). Oralnom karcinomu mogu prethoditi potencijalno maligne lezije koje se ranim otkrivanjem mogu uspješno liječiti (3). Iako se incidencija oralnog karcinoma posljednjih desetljeća smanjuje, uspješnost liječenja i prognoza nisu se značajno poboljšali, zbog čega su rana dijagnoza i liječenje od iznimne važnosti (4).

### 1.1.1. Anatomija usne šupljine

U užem smislu, usna šupljina ograničena je sprijeda usnama, lateralno obrazima, gore tvrdim nepcem i maksilarnim alveolarnim grebenom, a dolje mandibularnim alveolarnim grebenom i dnom usne šupljine. Granicu straga čini orofaringealni istmus, koji se sastoji od prednjih nepčanih lukova, granice tvrdog i mekog nepca te *papilla circumavallata* na dorzalnoj strani jezika. Oralnu sluznicu čini višeslojni pločasti epitel čija debljina slojeva varira ovisno o području usne šupljine. Nepomična gingivna sluznica prekriva maksilarni i mandibularni alveolarni greben, te prema vestibulumu prelazi u pomičnu oblažuću sluznicu obraza, odnosno usana. Prema oralno, gingiva maksilarnog alveolarnog grebena nastavlja se na mastikatornu sluznicu tvrdog nepca, a mandibularna gingiva prelazi u pomičnu sluznicu dna usne šupljine koja se spaja sa sluznicom ventralnog dijela jezika. Dio gingive iza zadnjeg mandibularnog kutnjaka, prednjeg nepčanog luka i stražnjeg dijela sluznice obraza je retromolarno područje. Jezik se anatomski dijeli na vršak jezika, dorzalnu, ventralnu i lateralne strane. Obje polovine jezika imaju ekstrinzične mišiće i četiri međusobno isprepletana intrinzična mišića. Podjedinice usne šupljine prikazane su na Slici 1. Retromolarno područje, dno usne šupljine i ventralna strana jezika zajedno imaju oblik potkove i čine „bazen sline“. Upravo je na tom području locirano približno 80% karcinoma usne šupljine (5, 6).





**Slika 1.** Podjedinice usne šupljine. Izvor: (7).

## 1.2. Epidemiologija

Oralni karcinom 2 do 3 puta češće zahvaća muškarce u odnosu na žene. Incidencija ove vrste karcinoma raste s dobi, sa medijanom od 65 godina. Češće se javlja u bjelačkoj populaciji (8). Geografski gledano, najveća incidencija pojave oralnog karcinoma prevladava u Melaneziji (zajednički naziv za otočne skupine u srednjem i jugozapadnom dijelu Tihog oceana), jugoistočnoj i centralnoj Aziji, zatim u Europi, Sjevernoj Americi, te Australiji i Novom Zelandu (9). Smatra se da približno oboli 11,5 na 100 000 odraslih osoba (10).

Po učestalosti, oralni karcinom nalazi se na 16. mjestu prema podacima iz 2020. godine koji bilježe više od 377.700 novih slučajeva u svijetu. Iste godine u Europi je zabilježeno više od 65.200 novooboljelih, a u Republici Hrvatskoj 339, što ga je smjestilo na 18. mjesto po učestalosti. Broj smrtnih slučajeva uzrokovanih oboljenjem od oralnog karcinoma 2020. godine u svijetu iznosio je više od 364.300 (11, 12).

### 1.3. Etiologija

Multifaktorijalna etiologija oralnih neoplazmi rezultat je interakcije nemodificirajućih i modificirajućih čimbenika. U skupinu nemodificirajućih čimbenika spadaju genetika, dob, spol i socioekonomski status. Neki od modificirajućih rizičnih čimbenika su konzumacija alkohola i duhana, HPV infekcije, kroničan upala, nutritivski deficit i drugi (13). Pojavnost oralnog karcinoma korelira s dobi, genetskim promjenama i izloženosti rizičnim čimbenicima (14).

#### 1.3.1. Alkohol i duhan

Konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda česti su rizični čimbenici za nastanak karcinoma općenito, a posebno karcinoma usne šupljine. Zasebna konzumacija alkohola ili duhanskih proizvoda predstavlja visok rizik za razvoj karcinoma usne šupljine, a zajedno imaju sinergistički učinak čime se rizik za nastanak oralnog karcinoma povećava (9).

Alkohol ima veliku ulogu u inicijaciji i progresiji karcinoma tako što povećava ekspresiju specifičnih onkogeni i ometa mehanizam popravka oštećene deoksiribonukleinske kiseline (engl. *Deoxyribonucleic acid*, DNA). Neke vrste piva i viskija sadrže N-nitrozodimetilamin i policikličke aromatske ugljikovodike koji se smatraju kancerogenima, no ipak je acetaldehid (glavni metabolit alkohola) odgovoran za nastanak karcinoma u tom području (15). Acetaldehid se veže za DNA, ometa sustav za popravak DNA i uzrokuje apoptozu stanice. Njegova je koncentracija viša na oralnoj sluznici, nego u krvi zbog bakterijskog metabolizma etanola u acetaldehid (16). Osim što potiče i podržava kancerogenezu, alkohol ometa odgovor imunog sustava domaćina, te mijenja metabolizam retinoida (17).

Duhan uzrokuje mutaciju tumor supresorskog gena p53 čime je spriječena apoptoza stanice, što znači da se stanice u kojima se dogodi mutacija nastavljaju proliferirati i rasti. U pušača je izraženija ekspresija matriksnih metaloproteinaza (MMP) 2 i 9 koje imaju važnu ulogu u degradaciji ekstracelularnog matriksa i migraciji stanica. U tom slučaju, povećane razine MMP-a olakšavaju invaziju karcinoma u tkivo (18). Osim što potiče razvoj oralnog karcinoma, pušenje utječe i na lošiju prognozu oboljelih (18, 19). Nekim istraživanjima dokazana je povezanost pasivnog pušenja s nastankom oralnog karcinoma (20).

Točan mehanizam sinergizma alkohola i duhana nije u potpunosti razjašnjen, no objašnjava se mogućim djelovanjem etanola kao otapala za duhanske kancerogene i

dehidrirajućim djelovanjem alkohola na stanične membrane koje postaju propusnije za kancerogene iz duhana. Razvoj i progresija oralnog karcinoma proporcionalna je s količinom i frekvencijom konzumacije štetnih čimbenika (21, 22).

### *1.3.2 UV zračenje*

Važan rizični čimbenik za nastanak karcinoma usne je ultravioletno (UV) zračenje zbog čega su ljudi svijetlije puti, ruralna populacija i osobe koje su zbog svojih zanimanja dugo izložene suncu, podložnije nastanku lezija na usnama koje mogu progredirati u karcinom usne. Poznato je da UV zračenje oštećuje DNA i uzrokuje mutacije gena p53, zbog čega duljina izlaganja suncu igra važnu ulogu u nastanku karcinoma. Najčešće zahvaćena je donja usna (>95%) zbog kuta upada sunčevih zraka, zatim komisura usana (2%) i gornja usna (1,5%) (23, 24).

### *1.3.3. Dob i spol*

Rizik za nastanak karcinoma usne šupljine veći je u muškaraca, nego u žena. Incidencija oralnog karcinoma u žena uglavnom raste s godinama trajanja menopauze, jer se smatra da naglo smanjenje stvaranja estrogena povećava rizik razvoja neoplazmi zbog promijene regulacije gena (25-27). Kako je za nastanak oralnog karcinoma važno vrijeme izlaganja štetnim čimbenicima, češće se razvija u osoba starijih od 55 godina. Kod osoba mlađih od 50 godina češće se dijagnosticiraju HPV-pozitivni oralni karcinomi (28). Novija istraživanja pokazuju da osobe mlađe od 50 godina imaju veće mogućnosti za preživljenje, ali jednako tako i veću vjerojatnost recidiva od onih starijih od 50 godina (29).

### *1.3.4. Bezdimni duhan*

Proizvodi bezdimnog duhana poput gutke i paana, sadrže areca oraščiće, lišće betela, duhan, parafinski vosak i gašeno vapno u raznim kombinacijama. Konzumacija bezdimnog duhana zabilježena je primarno na južnim i jugoistočnim dijelovima Azije što korelira s visokom incidencijom oralnog karcinoma tog područja. Žvakanjem areca oraščića dolazi do abrazije i oštećenja sluznice čime je olakšana penetracija kancerogenima (30). Posljedično dolazi do trizmusa, leukoplakije ili submukozne fibroze koja može progredirati u karcinom. Osim lokalno, toksini areca oraščića djeluju i sistemno povećavajući rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II i metaboličkog sindroma (31, 32).

### 1.3.5. Oralni potencijalno zloćudni poremećaji

Pojam oralni potencijalno zloćudni poremećaji (OPZP) definiran je kao „bilo kakva promjena sluznice koja ima statistički veći rizik za razvoj karcinoma“ i obuhvaća potencijalno maligne lezije i stanja (3).

Oralna eritroplakija opisana je kao „vatreno-crvena mrlja koja se ne može klinički ili patološki okarakterizirati kao bilo koja druga definirana lezija“. Baršunaste je površine, mekane na palpaciju, uglavnom nepravilnog, ali dobro definiranog obrisa. Zrnata površina i nejasno definirane granice lezije upućuju na displaziju većeg stupnja. Histološkom analizom uočavaju se razni stupnjevi displazije epitela, karcinom *in situ*, te planocelularni karcinom (PCC) u 60-90% (3).

Leukoplakija je definirana kao „pretežno bijeli plak upitnog rizika koji isključuje (druge) poznate bolesti ili poremećaje koji ne nose povećanu rizik od raka“. Ova bijela lezija ne može se sastrugati, a klinički se razlikuju dvije vrste - homogena i nehomogena leukoplakija. Ujednačeno bijela lezija, blago iznad razine sluznice, dobro definiranog obrisa s plitkim pukotinama na površini, opisuje homogenu leukoplakiju. Vrste nehomogene leukoplakije (eritroleukoplakija, nodularna, verukozna/egzofitična) neujednačene su boje, prošarane crvenilom, malenim izraslinama i nejasno određenog ruba. Ova vrsta leukoplakije ima veći rizik maligne transformacije. Incidencija leukoplakije češća je u pušača, no zanimljivo je kako ova lezija u nepušača ima veći maligni potencijal. Zaseban oblik leukoplakije koja se javlja na nesusjednim multifokalnim žarištima naziva se proliferativna verukozna leukoplakija. Takve bijele bradavičaste lezije najčešće se nalaze na gingivi, bukalnoj sluznici i jeziku. Ukoliko je lezija praćena eritemom, vjerojatnost maligne transformacije je sigurna (100%) (3).

Oralni lihen planus (OLP) je kronični upalni poremećaj nepoznate etiologije s fazama recidiva i remisija. Pojavljuje se u obliku bijelih retikularnih lezija, koje mogu biti praćene atrofičnim, erozivnim i ulceriranim i/ili plakoznim područjima. Češće se javlja u žena srednje i starije životne dobi, uglavnom simetrično na oralnoj sluznici. Osim oralne, može zahvatiti i druge sluznice, a u manje slučajeva i kožu. Oblici OLP-a koji su pod povećanim rizikom maligne alteracije su atrofični, erozivni i ulcerozni oblik. Stopa maligne alteracije iznosi više od 2%. Lezije koje klinički i histološki izgledaju poput OLP-a, no imaju poznatu etiologiju - kontakt sa dentalnim materijalom, lijekovi i reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*; GVHD), nazivaju se oralnim lihenoidnim lezijama (OLL) i svrstane su u OPZP. Zabilježeno je da se u više od 90% pacijenata koji boluju od kroničnog GVHD javljaju

lezije oralne sluznice poput eritema, atrofije, ulceracija, OLL i pod povećanim su rizikom razvoja solidnih tumora (3, 33). Također, veća je vjerojatnost maligne transformacije lezije ako se nalazi u „bazenu sline“(34). Istraživanja pokazuju kako OPZP u nepušača češće maligno transformiraju nego među pušačima (35).

Obrnutim pušenjem može nastati nepčana keratoza u obliku bijelih i/ili crvenih mrlja koje zahvaćaju tvrdo nepce. Ova lezija je 2020. godine svrstana u OPZP. Obrnuto pušenje je način pušenja u kojem pušač stavlja upaljeni kraj cigarete u usnu šupljinu, udiše dim i pritom intraoralna temperatura može doseći više od 100°C. Takve lezije imaju visok potencijal maligne transformacije (3, 34).

U približno 20% osoba oboljelih od sistemnog lupusa javljaju se oralne lezije diskoidnog eritematoznog lupusa. Crvena atrofična ili blago ulcerirana sluznica okružena bijelim hiperkeratotičnim strijama najčešće se uočava na usnama, bukalnoj sluznici i nepcu. Ovaj oblik OPZP uglavnom maligno alterira na usni (3, 34).

Od ostalih, u tu skupinu spadaju još *cheilitis actinica* i submukozna fibroza. Aktinički heilitis nastaje zbog pretjeranog izlaganja UV zračenju, a manifestira se kao lokalizirana ili difuzna hiperkeratotična lezija koja s vremenom ulcerira ili prijeđe u egzofitičnu tvorbu. Submukozna fibroza povezuje se sa žvakanjem areca i betel oraščića i zadržavanjem u području vestibuluma. Zbog dugotrajne izloženosti kancerogenima, oralna sluznica atrofira i gubi svoj elasticitet, te dolazi do submukoznog ožiljkavanja tkiva. Klinički se uočava stanjena sluznica sa bjelkastim prosijavanjem fibroznog tkiva koje je na palpaciju tvrđe od okolne zdrave sluznice (3).

Poremećaji koji bi mogli imati rizik za nastanak oralnog karcinoma, no zasad nema dovoljno dokaza, jesu bulozna epidermoliza, egzofitična verukozna hiperplazija i kronična hiperplastična kandidijaza (34).

Potencijalno maligna stanja odnose se na sisteme promijene koje doprinose razvoju karcinoma, poput Fanconijeve anaemije, *dysceratosis congenita*, Li Fraumenijevog i Bloomsovog sindroma, *xeroderme pigmentosum*, Cowdenovog i Plummer-Vinsonovog sindroma, ataksije-telangiektazije i drugih. Ovi nasljednini poremećaji nose povećan rizik za nastanak karcinoma usne šupljine zbog genetičke nestabilnosti, a najveću predispoziciju ima Fanconijeva anemija kao posljedica mutacija na genima koji su zaslužni za popravak oštećenja DNA (3, 34, 36).

Neka istraživanja predlažu kroničnu traumu oralne sluznice kao rizik za nastanak oralnog karcinoma. Dugotrajnom iritacijom nastaje kronična upala i oštećenje stanica, odnosno DNA, što može doprinjeti kancerogenezi. Takvi slučajevi nalaze se kod pacijenata s loše adaptiranom zubnom protezom ili sa protezom oštih rubova (37). Loše provođenje oralne higijene povezano je s nastankom karcinoma kada je prisutno uz druge rizične čimbenike poput alkohola, pušenja i betel oraščića (38).

### *1.3.6. Imunodeficijencija*

U osoba s urođenom ili stečenom imunodeficijencijom nije povećan samo rizik pojave oralnog karcinoma, već i njegova recidiva kao i smrtnosti (39). Osobe oboljele od virusa humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV) su pod povećanim rizikom zaraze HPV-om i razvoja HPV-pozitivnog oralnog karcinoma (40). Osobe koje su prošle transplantaciju koštane srži imaju nekoliko puta veću vjerojatnost nastanka solidnih karcinoma godinama nakon provedenog zahvata (41, 42).

### *1.3.7. Oralni mikrobiom*

Disbalans oralnog mikrobioma odraz je oslabljenog imunog sustava, što se klinički često može vidjeti kao bolest parodonta. Rezultati istraživanja pokazuju kako bi prisutnost kronične upale mogla imati određenu ulogu u kancerogenezi. Za bakterije iz skupine *Porphyromonas*, *Prevotella* i *Fusobacterium* smatra se da doprinose kancerogenezi zbog poticanja kronične upale, pri čemu su povećane lokalne koncentracije upalnih medijatora (IL-1 $\beta$ , IL-6) i MMP2 (43, 44).

Dugotrajna infekcija HPV-om veže se za karcinome glave i vrata, posebno orofarinksa, odnosno tonzila i baze jezika. Istraživanja pokazuju da HPV tip 16 i 18 doprinose kancerogenezi na način da svojim proteinima ometaju djelovanje proizvoda tumorsupresor gena p53 i pRb (14). Zbog promjena seksualnih navika, HPV-pozitivni oralni karcinomi češće se javljaju kod mlađih muškaraca. Veća je incidencija u onih koji ne konzumiraju alkohol i duhanske proizvode (2).

### *1.3.8. Nutricijski deficit*

Neraznovrsna i prehrana oskudna mikronutrijentima onemogućuje djelovanje imunog sustava punim potencijalom. Mediteranski način prehrane, odnosno dijeta bogata svježim voćem i povrćem, većim unosom ribe i morskih plodova u odnosu na crveno meso, smanjuje

rizik nastanka oralnog, ali i drugih vrsta karcinoma. Takvom vrstom hrane unose se razni mikronutrijenti (polifenoli, beta-karoten, alfa-karoten, likopen, kurkuminoidi, cink, bakar, vitamini A i C, vitamini B kompleksa) koji djeluju poput antioksidansa i promoviraju popravak oštećene DNA. Također, imaju protuupalna, antimikrobna i antikancerogena svojstva, a u nekim kombinacijama pretpostavlja se da djeluju i sinergistički (31, 45). Također, neraznovrsna prehrana dovodi do pretilosti, što dodatno povećava rizik za nastanak oralnog karcinoma (46).

### *1.3.9. Nizak socioekonomski status*

Socioekonomski status odnosi se na stupanj obrazovanja, zanimanje odnosno zaposlenost i materijalne prihode. Budući da se konzumacija alkohola i duhana povezuju s načinom nošenja sa stresom koji može biti uzrokovan niskim socioekonomskim statusom, može se zaključiti da je ta populacija pod povećanim rizikom za nastanak oralnog karcinoma (47). Također, svijest o oralnom karcinomu može biti manja kod osoba nižeg socioekonomskog statusa i može imati utjecaj na mogućnost liječenja, a time i preživljenja oboljelih (48). U ruralnim područjima manja je svijest o oralnom karcinomu i često je zanemarivanje početnih lezija i simptoma. Osim navedenog, slabija povezanost s mjestom gdje mogu zatražiti pomoć i nemogućnost transporta oboljele osobe do liječnika, doprinose kasnoj dijagnozi i lošijem krajnjem ishodu (49).

## **1.4. Klinička slika**

Prvi znak oralnog karcinoma jesu promjene na oralnoj sluznici, koje mogu nastati iz potencijalno malignih lezija, primarno iz eritroplakije. Najčešća lokacija je jezik (40%), posebno ventralna i lateralna strana, zatim dno usne šupljine (30%) i retromolarno područje (9).

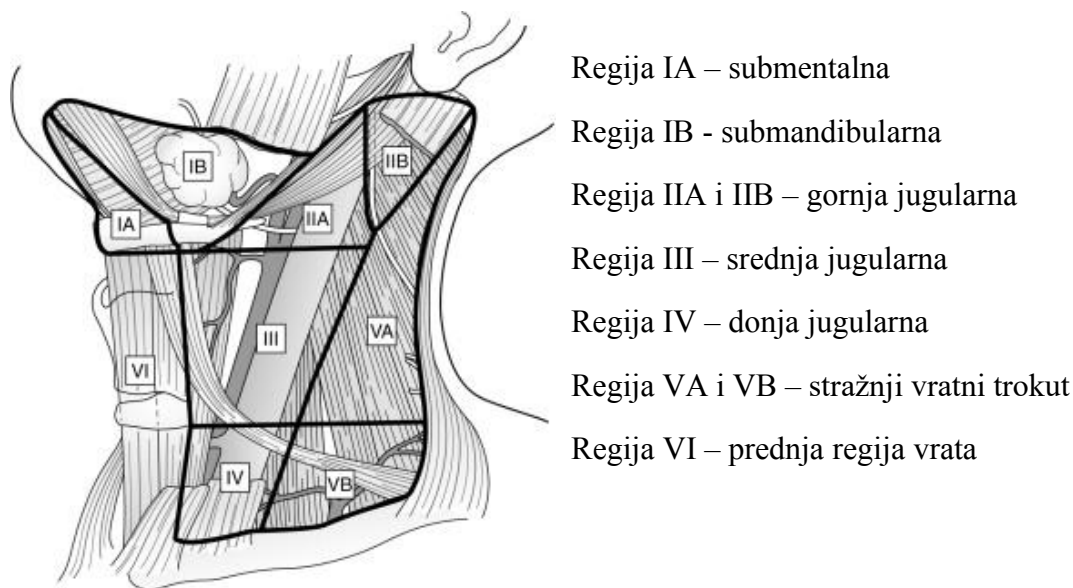
U inicijalnoj fazi karcinom je asimptomatski ili sa vrlo blago izraženim simptomima poput nelagode ili povremenog peckanja prilikom uzimanja hrane. Ukoliko ne nastaje iz OPZP, manifestira se kao plitka lezija koja ne cijeli, te se prilikom palpacije osjeća blago otvrdnuće zbog promjene elasticiteta tog dijela sluznice. Svaka lezija koja ne cijeli unutar razdoblja od dva tjedna smatra se suspektom na malignu alteraciju. Neliječenjem, karcinom prelazi u uznapređovalu fazu - širi se i infiltrira okolno tkivo, a daljnja klinička slika i simptomatologija ovise o lokalizaciji. Čest klinički nalaz je ulceracija nepravilnog atrofičnog dna i izdignutog hiperkeratotičnog ruba, no može se javiti i kao nodularna lezija bradavičaste površine (50).

Infiltracijom u okolno tkivo karcinom postaje fiksiran za podležee strukture. U kasne simptome ubrajaju se parestezija jezika ili usne, otalgija, odinofagija, disfagija, promuklost, disartriya, trizmus, oteklina u podruđu lica, bol na palpaciju. U Tablici 1 prikazana su mjesta regionalnih metastaza s obzirom na lokalizaciju oralnog karcinoma, a Slika 2 prikazuje regije vrata (50-52).

**Tablica 1.** Mjesto metastaza u cervikalne limfne ćvorove s obzirom na lokalizaciju oralnog karcinoma

| <b>Lokalizacija oralnog karcinoma</b> | <b>Metastaze u cervikalne limfne ćvorove</b>   | <b>Regija vrata</b>      |
|---------------------------------------|--|--------------------------|
| <b>Jezik</b>                          | Submandibularni, gornji i srednji jugularni limfni ćvorovi   | Regija I-III             |
| <b>Dno usne šupljine</b>              | Submandibularni i gornji limfni ćvorovi  | Regija I i II            |
| <b>Retromolarni trigonum</b>          | Gornji jugularni limfni ćvorovi  | Regija II                |
| <b>Gingiva alveolarnog grebena</b>    | Submandibularni limfni ćvorovi (mandibula)<br>Gornji jugularni limfni ćvorovi (maksila)  | Regija I<br>Regija II    |
| <b>Bukalna sluznica</b>               | Submentalni i submandibularni limfni ćvorovi   | Regija I                 |
| <b>Tvrdo nepce</b>                    | Submandibularni i gornji jugularni limfni ćvorovi  | Regija I i II            |
| <b>Usna</b>                           | Submentalni, submandibularni, gornji i srednji jugularni limfni ćvorovi (donja usna)<br>Submandibularni i preaurikularni limfni ćvorovi, limfni ćvorovi lica i (gornja usna) | Regija I-III<br>Regija I |
| <b>Orofarinks</b>                     | Gornji, srednji i donji jugularni limfni ćvorovi   | Regije II-IV             |





**Slika 2.** Regije vrata. Izvor: (53).

Isprepletenost intrinzičnih mišića jezika i izostanak fibroznih barijera omogućuju brzu infiltraciju karcinoma na jeziku. Napredovanjem karcinom zahvaća ekstrinzične mišiće i dovodi do fiksacije jezika za dno usne šupljine, što se klinički uočava kao ograničenje pokretanja jezika. Dobra prokrvljenost jezika kao i njegova anatomija uzrok su vrlo brzom metastaziranju karcinomima jezika u regionalne limfne čvorove (54).

Ukoliko karcinom dna usne šupljine zahvati Warthinov kanal, razvija se opstruktivni sialoadenitis (55). Simptomi koji se javljaju su izražena je bolnost, senzacija peckanja pri uzimanju hrane i disfagija. Lokalno širenje i zahvaćanje ventralne strane jezika također može ometati govor i druge pokrete jezika (56). Zbog položaja limfnih žila ovog područja, kontralateralne i bilateralne metastaze u cervikalne limfne čvorove nisu rijetkost (57).

Karcinomi na retromolarnom trigonumu brzo infiltriraju okolnu sluznicu - stražnji dio bukalne sluznice i dno prednjeg nepčanog luka. Dalje se mogu širiti prema dnu usne šupljine, bazi jezika, pterigoidnim mišićima i tonzilama. Kao čest simptom pojavljuje se bol, koja se širi ipsilateralno prema uhu, te trizmus i odinofagija (58).

Karcinom gingive mandibule se češće javlja od onog na gingivi maksile. Osim boli i smetnji prilikom žvakanja, znak karcinoma može biti i ekstrakcijska rana koja ne cijeli. Ukoliko se karcinom nalazi blizu zuba, prvi znak može biti povećan stupanj mobilnosti zuba zbog invazivnosti karcinoma. Iako je takav zub bolan, ekstrakcija je u tom slučaju

kontraindicirana jer se time olakšava diseminacija tumorskim stanicama. U nekim slučajevima, karcinom gingive može sličiti parodontnoj leziji ili fibromu što treba imati na umu pri postavljanju dijagnoze (59, 60).

Ukoliko je karcinom bukalne sluznice egzofitična lezija, može doći do mehaničke ozljede (najčešće ugriza), što može biti vidljivo kao krvarenje iz lezije (58). Bol i krvarenje lezije može se javiti nakon uzimanja hrane kao posljedica iritacije. Karcinom bukalne sluznice tek u uznapredovalom stadiju uzrokuje bol (61).

Najrjeđa lokalizacija oralnog karcinoma je tvrdo nepce. Klinički se uglavnom javlja kao egzofitična masa. Lokalnom invazijom može stvoriti oroantralni ili oronazalnu komunikaciju. Simptom karcinoma tvrdog nepca može biti proteza koja žulja ili ispada sa svog ležišta, te krvarenje lezije. Češći su nalazi karcinoma gingive maksile ili karcinoma sinusa koji se širi prema nepcu (62).

Histološkom analizom, utvrđena je najveća učestalost planocelularnog karcinoma (PCC) koji obuhvaća više od 90% oralnih malignoma. Razlikuje se njegovih 8 podtipova od kojih su najagresivniji PCC vretenastih stanica i adenoplanocelularni karcinom. Od ostalih postoje još bazaloidni PCC, kunikularni karcinom, limfoepitelni karcinom, papilarni, akantolitički PCC i verukozni PCC koji od svih navedenih ima najpovoljniju prognozu konačnog ishoda liječenja (51).



**Slika 3.** (A) Klinički nalaz oralnog karcinoma na prijelazu lateralne i ventralne strane jezika. (B),(C) Histološki prikaz planocelularog karcinoma nakon bojenja hematoksilinom i eozinom. U bazalnom sloju epitela vidljive su hiperkromatske i pleomorfne stanice umjerenog stupnja displazije. Izvor: (63).

Rjeđe vrste neoplazmi koji se javljaju u usnoj šupljini jesu maligni tumori žlijezda slinovnica, hematološki tumori, maligni tumori čeljusti, mezenhimalni tumori, odontogeni tumori, melanom i metastaze drugih neoplazmi (64).

Prema podacima „Nacionalnog instituta za karcinom“ sakupljenih u razdoblju od 2013.-2019. godine, 27% pacijenata je u trenutku dijagnoze imalo lokaliziran oralni karcinom, 51% pacijenata imalo je regionalne, a 15% i udaljene metastaze (65).

## **1.5. Dijagnoza**

Osnova ispravne dijagnoze je iscrpna anamneza i klinički pregled. S obzirom da je oralni karcinom u inicijalnoj fazi najčešće asimptomatska lezija, od iznimne je važnosti kvalitetan klinički pregled pacijenta. Cijela usna šupljina dostupna je inspekciji što omogućuje ranu dijagnostiku, liječenje i dobru prognozu (50).

Anamnezom se doznaju obiteljska anamneza, pacijentove navike, sistemna oboljenja, lijekovi koje pacijent uzima, promjene oralne sluznice koje je pacijent primijetio, subjektivne smetnje poput boli, peckanja pri jelu i druge (50).

Klinički pregled sastoji se od intraoralnog i ekstraoralnog pregleda, te palpacije limfnih čvorova vrata. Ukoliko postoji suspektna oralna lezija, palpacijom cervikalnih limfnih čvorova moguće je primijetiti bezbolni povećani limfni čvor (uglavnom ipsilateralno s obzirom na oralnu leziju), što će doprinijeti ispravnoj dijagnozi (50).

U slučaju kada je potrebno diferencirati radi li se o leziji OPZP ili karcinomu usne šupljine, može se primijeniti vitalno bojanje toluidinskim modrilom. Boja se veže za stanice sa visokom mitotskom aktivnošću, odnosno abnormalnim udjelom DNA i displastične stanice. Ovaj ambulantni dijagnostički test jednostavan je za izvođenje i ima visoku osjetljivost (92,6%), ali nižu specifičnost (67,9%). Osim toluidinskog modrila za testiranje može se koristiti i Lugolova otopina (66).

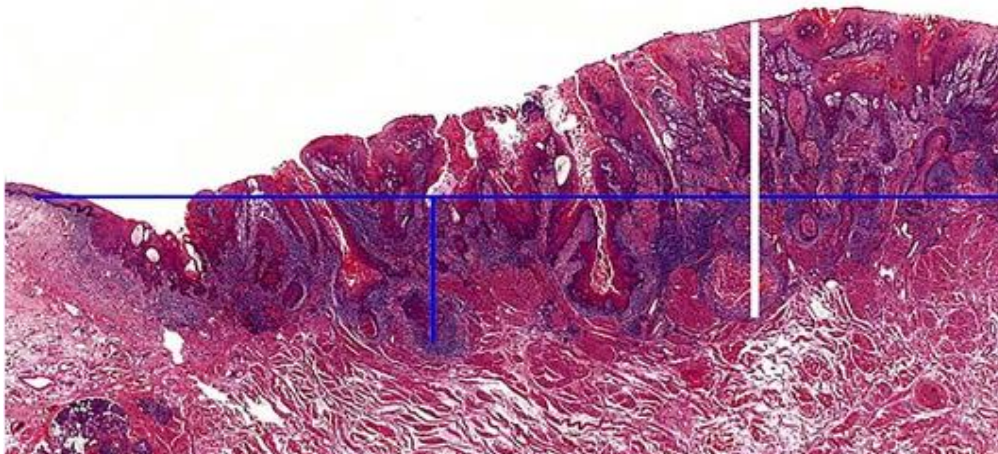
Za eksfolijativno-citološki i punkcijski citološki test uzima se uzorak lezije struganjem odnosno punkcijom sumnjive lezije, koji se odmah nanosi na predmetno stakalce, fiksira i promatra pod mikroskopom (67).

Neinvazivna optička snimanja koriste intraoralne detektore sa izvorom svjetla (kemiluminiscencija ili fluorescentno svjetlo) kojima se analizira sluznica. U usporedbi sa zdravima, displastične stanice pri odbijanju svjetla mijenjaju valne duljine što se prikazuje kao promjena boje (66, 67). Zbog slabije preglednosti dijelova orofarinksa, potrebno je provesti fleksibilnu fiberendoskopiju gornjeg dijela dišnog sustava (68).

Detekcija biomarkera koje karcinom otpušta u tkivo olakšala bi dijagnozu, odabir liječenja pacijenta kao i prognozu ishoda liječenja. Biomarkeri koji su od najveće vrijednosti jesu proteini poput mikro ribonukleinske kiseline (engl. *micro-ribonucleic acid*; miRNA), citokini poput tumorskog faktora nekroze (engl. *tumor necrosis factor*; TNF), IL-6, IL-8, MMP i salivarni metaboliti (kolin, betain, pipekolične kiseline). Uzorak za analizu može biti plazma, serum te slina koja bi bila idealan uzorak zbog jednostavnosti i neinvazivnosti uzorkovanja. Iako su rezultati provedenih istraživanja obećavajući, potrebno je provesti dodatna ispitivanja (69-71).

Slikovna dijagnostika koja se redovito koristi je ortopantomogram, kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Ortopantomogram i CT korisne su snimke za prikaz invazije karcinoma u kost. Za procjenu perineuralne invazije te dubine invazije u spongiozu kosti ili meka tkiva pouzdanija je MR. Osim MR-om, ultrazvukom je također moguće odrediti debljinu tumora i dubinu invazije tumora (50, 72).

Debljina tumora (engl. *tumor thickness*; TT) mjeri se od najviše do najdublje točke tumora u tkivu i proporcionalna je riziku regionalnim metastazama, što bi svakako trebalo uzeti u obzir pri planiranju operativnog zahvata. Dubina invazije (engl. *depth of invasion*; DOI), mjeri se od bazalne membrane okomito do najdublje točke invazije i na taj način doprinosi klasifikaciji tumora. Svakim daljnjim povećanjem vrijednost DOI za 5 mm, neoplazmu pomiče u viši T-stupanj (73, 74). Ukoliko je karcinom egzofitična lezija, vrijednost TT biti će veća od vrijednosti DOI. U slučaju ulceriranih lezija, veća je vrijednost DOI u usporedbi s TT. Razlika TT i DOI prikazana je na Slici 4 (75).



**Slika 4.** Razlika DOI (plava linija) i TT (bijela linija). U ovom primjeru egzofitičnog karcinoma, vrijednost TT veća je od DOI. Izvor: (71).

Osim za analizu primarnog tumora, DOI se koristi za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova te za aspiraciju pod kontrolom ultrazvuka. U kasnijim stadijima (stadij III i IV), za procjenu zahvaćenosti okolnih struktura (kosti, mišića i živaca) i za određivanje metastaza, koriste se pozitronska emisijska tomografija (PET), PET/CT i scintigrafija (50, 76).

Laboratorijska obrada pacijenta potrebna je zbog procjene mogućnosti podnošenja kirurškog zahvata s obzirom na komorbiditete pacijenta, ali jednako tako, korisna je i za određivanje prognoze liječenja pacijenta. Niske razine hemoglobina povezane su s lošijim ishodom (77). Anemija koja se javlja uz malignome i kroničnu upalu je anemija kronične bolesti. Slabije oksigenirana neoplazma manje je osjetljiva na radioterapiju i neke vrste kemoterapije, a dugotrajna hipoksija uzrokuje otpornost neoplastičnih stanica na apoptozu što ih čini agresivnijima. Izraženost anemije direktno je povezana s veličinom karcinoma i stupnjem displazije stanica (78-80). Smanjene razine albumina u serumu prije kirurškog zahvata indiciraju lošiju prognozu i veći rizik poslijeoperacijskih komplikacija, poput dehiscijencije (81). Poslijeoperacijska hiponatrijemija također se povezuje sa lošijom prognozom (82). Malnutricija pacijenata oboljelih od oralnog karcinoma može biti rezultat otežanog žvakanja zbog trizmusa ili disfagije, ali i sama neoplazma potiče anabolizam, čime dodatno doprinosi malnutriciji (83).

Uz sve navedene metode dijagnostike, biopsija je i dalje ostala zlatni standard za definitivnu dijagnozu oralnog karcinoma. Za veće lezije (> 1 cm u promjeru) indicirana je incizijska biopsija. Kako bi se omogućilo primarno zatvaranje rane izvodi se eliptična ili klinasta incizija. Za incizijsku biopsiju se posebnim instrumentom (engl. *punch biopsy*) ili

skalpelom uzima rubni dio lezije i dio zdravog tkiva. Ekscizijskom biopsijom u cijelosti se uklanjaju manje lezije (< 1 cm u promjeru), te je isto tako potrebno zahvatiti nekoliko milimetara okolnog zdravog tkiva (84). Dubina incizije trebala bi zahvatiti cijelo područje infiltracije tumora u okolno tkivo, čime se umanjuje rizik ponovne pojave karcinoma na primarnom sjelu. Od ostalih načina uzimanja uzorka oralnog karcinoma postoje kiretažna biopsija, te laserske i elektrokirurške tehnike. Za dobivanje uzorka limfnog čvora može se koristiti aspiracijska biopsija tankom iglom (85).

Pri histološkoj analizi uzorka bilježe se vrsta stanica, veličina tumora, stupanj diferencijacije stanica, invazivnost u okolno tkivo. Također je potrebno saznati postoje li tumorske stanice na samom rubu promatranog preparata zbog eventualne reoperacije ili druge potrebne terapije. Osim primarnog karcinoma, promatraju se i uzorci limfnih čvorova kako bi se sa većom sigurnošću utvrdila njihova zahvaćenost. Standardno se za sve karcinome orofarinksa provodi imunohistokemijska obrada za HPV. HPV-negativni oralni karcinomi imaju bolje diferencirane stanice od HPV- pozitivnih. Epidemiološki podaci pokazuju da je približno 80% orofaringealnih karcinoma HPV-pozitivno što je važan podatak pri planiranju terapije (86, 87).

## 1.6. Klasifikacija

Međunarodna TNM klasifikacija opisuje veličinu tumora i njegove ekstenzije (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M). Prije liječenja, na temelju kliničkog pregleda i slikovne dijagnostike, određuje se klinička TNM klasifikacija (engl. *clinical staging*; cTNM) koja pomaže pri planiranju liječenja. Nakon provedenog kirurškog liječenja i histološke analize odstranjenog tkiva, određuje se patohistološka TNM klasifikacija (engl. *pathological staging*; pTNM), koja pouzdanije određuje prognozu i eventualnu potrebu adjuvantnog liječenja (88). Odlukom Američkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*; AJCC) 2017. godine uvedene su promjene u dosadašnju klasifikaciju karcinoma glave i vrata. Za T kategoriju promatra se DOI primarnog tumora; za N kategoriju promatra se ekstrakapsularno širenje iz limfnog čvora. Također, za kategoriziranje orofaringealnih karcinoma uvedene su posebne klasifikacije za HPV-pozitivne i HPV-negativne karcinome (89). TNM klasifikacija prikazana je u Tablici 2. Na temelju TNM klasifikacije određuje se stadij (0-IV) bolesti, odrađivanje stadija prikazano je u Tablici 3.

**Tablica 2.** TNM klasifikacija oralnog karcinoma

| <b>Primarni tumor (T)</b>            |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Tx</b>                            | Primarni tumor nije moguće procijeniti   |
| <b>Tis</b>                           | Carcinoma <i>in situ</i>   |
| <b>T1</b>                            | Tumor je manji ili jednak 2 cm u najvećem promjeru<br>DOI manja je ili jednaka 5 mm  |
| <b>T2</b>                            | Tumor je manji od 2 cm, a DOI veća je od 5mm, no manja ili jednaka 10 mm<br>Tumor je veći od 2 cm, no manji ili jednak 4cm, a DOI manja je ili jednaka 10 mm |
| <b>T3</b>                            | Tumor je veći od 4 cm u najvećem promjeru ili bilo koji tumor kojem je DOI veća od 10mm i manja ili jednaka 20 mm  |
|                                      | Umjereno proširena lokalna bolest  |
| <b>T4a</b>                           | Tumor zahvaća okolne strukture – kost donje i gornje čeljusti, alveolarni živac, kožu<br>DOI veća je od 20 mm  |
| <b>T4b</b>                           | Jako proširena lokalna bolest<br>tumor zahvaća žvačne mišiće, pterigoidni nastavak, bazu lubanje ili unutrašnju karotidu                                     |
| <b>Regionalni limfni čvorovi (N)</b> |  |
| <b>cNx</b>                           | Limfne čvorove nije moguće procijeniti   |
| <b>cN0</b>                           | Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima   |
| <b>cN1</b>                           | Metastaze u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru ne većem od 3cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja   |
| <b>cN2a</b>                          | Metastaze su u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3, ali ne većem od 6cm u najvećem promjeru bez ekstrakapsularnog širenja                                 |
| <b>cN2b</b>                          | Metastaza u više ipsilateralnih limfnih čvorova ne većim od 6cm, bez ekstrakapsularnog širenja   |
| <b>cN2c</b>                          | Metastaze su bilateralne ili kontralateralne, ne veće od 6cm u najvećem promjeru bez ekstrakapsularnog širenja   |
| <b>cN3a</b>                          | Metastaze su u limfnom čvoru većem od 6cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja   |
| <b>cN3b</b>                          | Metstaze su u bilo kojem čvoru, s ekstrakapsularnim  |
| <b>Udaljene metastaze (M)</b>        |  |
| <b>M0</b>                            | Bez udaljenih metastaza  |
| <b>M1</b>                            | S udaljenim metstazama   |

**Tablica 2.** Stadij tumora usne šupljine

| <b>Stadij</b> | <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> |
|---------------|----------|----------|----------|
| <b>0</b>      | Tis      | N0       | M0       |
| <b>I</b>      | T1       | N0       | M0       |
| <b>II</b>     | T2       | N0       | M0       |
| <b>III</b>    | T3       | N0       | M0       |
| <b>III</b>    | T1       | N1       | M0       |
| <b>III</b>    | T2       | N1       | M0       |
| <b>III</b>    | T3       | N1       | M0       |
| <b>IVa</b>    | T4a      | N0       | M0       |
| <b>IVa</b>    | T4a      | N1       | M0       |
| <b>IVa</b>    | T1       | N2       | M0       |
| <b>IVa</b>    | T2       | N2       | M0       |
| <b>IVa</b>    | T3       | N2       | M0       |
| <b>IVa</b>    | T4a      | N2       | M0       |
| <b>IVb</b>    | T4b      | N svi    | M0       |
| <b>IVb</b>    | T svi    | N3       | M0       |
| <b>IVc</b>    | T svi    | N svi    | M1       |

### 1.7. Liječenje

Prije samog početka liječenja, pacijenta je potrebno potaknuti da ukloni sve rizične čimbenike na koje može utjecati, kao što su konzumacija duhana, alkohola i areca oraščića te mu ujedno ukazati da što više pozornosti posveti održavanju oralne higijene. Na taj način smanjuje se vjerojatnost nuspojava kirurškog zahvata i nepovoljnijeg ishoda liječenja (90). Ovisno o općem stanju pacijenta, lokalizaciji i TNM stadiju tumora, planira se liječenje. Kirurški zahvat primarni je način liječenja karcinoma usne šupljine (74).

Liječenje ranih stadija (stadij I i II), odnosno onih bez regionalnih i udaljenih metastaza je monomodalno, odnosno kirurški. Kasni stadiji (stadij III i IV) zahtijevaju multimodalni pristup liječenja - kirurški zahvat s adjuvantnom terapijom (74).

Kirurškim zahvatom resekcira se primarni tumor i ovisno o zahvaćenosti, izvodi se disekcija vrata. U slučaju klinički negativnog vrata (cN0), zbog mogućnosti okultnih metastaza može se izvesti elektivna disekcija vrata. Klinički pozitivan vrat (cN1-3) zahtjeva kurativnu



disekciju vrata koja može biti radikalna, proširena ili modificirana radikalna i selektivna. Radikalna disekcija vrata podrazumijeva limfadenektomiju regija I do V te resekciju akcesornog živca, unutarnje jugularne vene i sternokleidomastoidnog mišića zahvaćene strane. Kako bi se postigla minimalna vjerojatnost recidiva, potrebno je postići sigurne mikroskopske rubove, na način da se resekira do u zdravo tkivo. Marginalna resekcija kosti izvodi se kada je karcinom blizu ili je zahvatio samo alveolarni greben. Segmentalna resekcija indicirana je u slučaju opsežnije zahvaćenosti kosti (91, 92).

Nakon uklanjanja primarnog tumora (i disekcije vrata) slijedi imedijatna rekonstrukcija primarnim šavom, lokalnim ili regionalnim režnjevima te slobodnim mikrovaskularnim i koštanim transplantatima. Manje defekte moguće je zatvoriti primarnim šavom, sekundarnim cijeljenjem ili kožnim transplantatima. Za rekonstrukciju mekog tkiva koriste se mikrovaskularni režnjevi poput podlaktičnog i režanja natkoljenice, a za rekonstrukciju mandibule koriste se fibularni i mikrovaskularni režanj kriste ilijake. U nekim slučajevima nakon resekcije maksile, izrađuju se epiteze kojima se popunjava defekt. Funkciju zadržava samo dio glave i vrata koji nije bio kirurški tretiran (93).

Oralni karcinomi stadija III i IV, karcinomi sa pozitivnim resekcijskim rubovima, perineuralna i limfovaskularna invazija te prodor čahure limfnog čvora, indikacije su za adjuvantnu radioterapiju koja se provodi unutar šest tjedana od zahvata. Teleradioterapija oblik je radioterapije kod koje je izvor zračenja udaljen od tijela pacijenta. U slučaju brahiradioterapije, izvor zračenja postavlja se uz (ili u) sâm karcinom, što omogućuje zračenje velikim dozama u kratkom vremenu, a istovremeno je pošteno za okolno, zdravo tkivo (94).

Radioterapija može biti osnovni oblik terapije, zatim kao neoadjuvantna ili palijativna terapija u slučaju recidiva ili nemogućnosti ponovnog kirurškog zahvata. Za klinički pozitivan vrat doza zračenja je 66-70 Gy. Hipoksična neoplazma slabije je osjetljiva na radioterapiju, zbog čega se u plan liječenja uključuje i kemoterapija (cisplatina, 5-fluorouracil) (95, 96). Smatra se da su HPV-pozitivni oralni karcinomi osjetljiviji na radioterapiju i kemoradioterapiju u usporedbi s HPV- negativnima (2).

Imunoterapija dodatno aktivira imuni sustav domaćina i ciljano pomaže u savladavanju karcinoma. Ona podrazumijeva primjenu monoklonskih protutijela, citokina, gensku terapiju i cijepljenje (97).

U terapiji oralnog karcinoma koriste se cetuksimab, pembrolizumab i nivolumab, samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom (98, 99).

Nuspojave koje se javljaju nakon liječenja karcinoma u području glave i vrata mogu biti i akutne ili kronične. Akutne nastaju unutar 2-3 tjedna od početka terapije, a kasne nuspojave nakon više tjedana ili godina. Radioterapija i kemoterapija imaju utjecaj i na one zdrave stanice zbog čega dolazi do promjena na sluznici kao što je mukozitis. Istraživanja pokazuju da se on javlja u približno 90% pacijenata koji su tretirani kemoradioterapijom i kod 30-40% onih liječenih kemoterapijom. Bol je najčešća posljedica mukozitisa što dovodi do gubitka tjelesne težine i malnutricije. Oslabljena sluznica podložnija je infekcijama oralnih oportunističkih kao što je *C. albicans*, a tome doprinosi i oslabljeni imuni odgovor pacijenta zbog supresije koštane srži (98, 100).

Kao posljedica atrofije žlijezda slinovnica dolazi do smanjene kvantitete, ali i kvalitete sline. Kserostomija dalje doprinosi nastanku parodontnim bolestima, karijesu i infekcijama oralne sluznice. U skupinu akutnih nuspojava još spadaju odinofagija, disfagija, dermatitis, alopecija, mučnina, povraćanje i druge (101). Periferna neuropatija inducirana kemoterapijom može biti uzrokovana samim karcinomom ili kao liječenje kemoterapeutičkim iz skupine taksana.

Neke od kroničnih komplikacija su radijacijski karijes, trizmus, kserostomija, sindrom pekućih usta, faringozofagealna stenoza, osteoradionekroza, otežano cijeljenje i disfagija, stenoza karotidne arterije što je životno ugrožavajuća komplikacija. Osteoradionekroza češće se javlja u mandibuli zbog slabije vaskularizirane kosti. Za razliku od akutnih, kronične nuspojave su ireverzibilne (102).

Već nakon postavljanja dijagnoze mogu se javiti psihička oboljenja kao što su depresija, anksioznost, posttraumatski stresni poremećaj, poremećaji prehrane i ličnosti. Pacijenti koji su prošli terapiju oralnog karcinoma imaju vrlo narušenu funkciju i estetiku što utječe na kvalitetu života i također na njihovo psihičko stanje. Nuspojave koje se javljaju zbog kemoterapije i utječu na psihu su delirantna stanja, psihoza, manične epizode i poremećaji spavanja. Ova skupina onkoloških pacijenata ima povećanu incidenciju suicida u usporedbi s drugim skupinama (103).

Prije početka terapije, pacijenta treba uputiti stomatologu na cjelokupno dentalno saniranje te ga uputiti u odgovarajuće održavanje oralne higijene. Također, tijekom trajanja terapije preporučuju se češći stomatološki pregledi kako bi se oralne nuspojave počele tretirati u početnoj fazi (104). Za ublažavanje mukozitisa koriste se oralni gelovi koji štite oštećenu sluznicu i analgetici u obliku vodica za ispiranje usta. Kserostomiju se nastoji ublažiti češćim uzimanjem tekućine, stimulacijom sline i preparatima umjetne sline. Karijes koji se pojavljuje nastoji se kontrolirati odgovarajućom oralnom higijenom i topikalnim preparatima fluora. Kao prevencija sekundarnih infekcija primjenjuju se antiseptici u obliku gelova i vodica za ispiranje usta, a za liječenje infekcija koriste se odgovarajući antimikrobni pripravci. Ovisno o stupnju, osteoradionekroza tretira se provođenjem debridmana, antisepticima, antibioticima i hiperbaričnom komorom (102, 105).

Rehabilitacija govora i gutanja potrebna je za poboljšanje kvalitete života pacijenta. Osim vježbi gutanja, pacijentima se uvodi i prilagođena prehrana kako bi se ublažila odinofagija i smanjila vjerojatnost aspiracijske pneumonije. Za kontrolu psihičkih stanja primjenjuju se psihoterapije i farmakoterapija (106).

## **1.8. Prognoza**

Najvažniji prognostički čimbenik preživljenja je zahvaćenost limfnih čvorova vrata, odnosno stadij oralnog karcinoma u trenutku dijagnoze i uspjeh provedenog liječenja. DOI, prodor čahure limfnog čvora, zahvaćenost resekcijskih rubova, perineuralna i limfovaskularna invazija također u određenoj utječu na ishod (107).

Viši stadij bolesti povezan je sa nepovoljnijim ishodom liječenja. Petogodišnje preživljenje lokaliziranog oralnog karcinoma iznosi oko 86%. S pojavom regionalnih metastaza petogodišnje preživljenje pacijenta smanjuje se na 69%, a s udaljenim na 39%.

HPV-pozitivni oralni karcinomi imaju bolju prognozu izlječenja, jer su osjetljiviji na radioterapiju. Ponovna pojava karcinoma moguća je na primarnom sijelu, regionalno ili kao udaljene metastaze, najčešće u plućima, jetri i kostima. Neka istraživanja pokazuju nepovoljniji ishod liječenja kod pacijenata mlađih od 40 godina što se potkrepljuje nalazima agresivnijih oblika karcinoma, limfatične diseminacije i genetske predispozicije (108, 109).

## **1.9. Praćenje pacijenata**

Zbog složenosti anatomije usne šupljine, redoviti klinički pregledi i provođenje slikovne dijagnostike omogućuju rano otkrivanje recidiva karcinoma. Za praćenje recidiva na primarnom sijelu koristi se CT, a za snimanje vrata koristi se UZV. Prve dvije godine nakon provedenog liječenja kontrole su svaka 3 mjeseca, zatim se nastavlja s pregledima u intervalima od 6 mjeseci. CT ili MR provode se svakih 6 mjeseci tijekom prve dvije godine, potom jednom godišnje kroz sljedeće 3 godine (110).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

Cilj ove retrospektivne, monocentrične studije je ispitati demografska i klinička obilježja bolesnika s oralnim karcinomom koji su kirurški liječeni u Zavodu za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split.

**Hipoteze:**

1. Pacijenti s oralnim karcinomom iz ruralnih područja imaju češće karcinom višeg gradusa i višeg stadija u usporedbi s pacijentima koji su iz urbanog područja.
2. Pacijenti s oralnim karcinomom koji konzumiraju duhanske proizvode imaju duže vrijeme hospitalizacije u usporedbi s pacijentima koji ne konzumiraju duhanske proizvode.
3. Oralni karcinomi su u višem udjelu bez limfovaskularne i perineuralne invazije.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Dizajn istraživanja i etička načela.**

Ova retrospektivna monocentrična studija provedena je u Zavodu za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split u periodu od svibnja 2023. do lipnja 2023. godine.

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog Povjerenstva KBC-a Split (Klasa: 500-03/23-01/91; Ur. Broj: 2181-147/01/06/Lj.Z.-23-02) te je provedeno u skladu s posljednjim smjernicama i pravilima Helsinške deklaracije (2013. godina). Nadalje, tijekom i nakon istraživanja štitili su se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12) te je istraživanje provedeno u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15).

### **3.2. Ispitanici**

Nakon prikupljanja popisa pacijenata iz Protokola operacija provedenih u općoj anesteziji u razdoblju od travnja 2021. zaključno s travnjem 2023. godine, podaci svakog pacijenta pretraživani su u Integriranom bolničkom informacijskom sustavu (IBIS). Kriteriji uključenja bili su: karcinom usne šupljine; primarno kirurško liječenje; dob 18-70 godina. Isključni kriteriji bili su primarno liječenje s radioterapijom/kemoterapijom, te nepotpuna dokumentacija u arhivi.

Promatrani su opći podaci pacijenta (dob, spol, mjesto prebivališta), anamnestički podaci (pušenje i konzumacija alkohola, sistemna oboljenja), prijeoperacijska i poslijeoperacijska laboratorijska obrada (eritrociti, hematokrit, hemoglobin, ukupni proteini, albumin, kreatinin, urea, elektroliti – Na, K, kloridi, Ca), prijeoperacijska slikovna dijagnostika (MSCT, RTG, ortopantomogram), te patohistološki nalaz tumora (histološki tip karcinoma, gradus, veličina tumora, DOI, perineuralna i limfovaskularna invazija, nalaz reznih rubova, prisutnost HPV-a, pTNM i stadij oralnog karcinoma).

### **3.3. Statistička analiza**

Statistička analiza prikupljenih podataka je izvršena koristeći računalni program MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium, version 20.114). Sve kvalitativne varijable su prikazane kao cijeli brojevi i postotak dok su kvantitativne, ovisno o normalnosti distribucije, prikazane kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon). Normalnost distribucije je procijenjena koristeći Kolmogorov-Smirnovljev test.



Usporedba kategorijskih varijabli je izvršena koristeći hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test. Usporedba kvantitativnih varijabli je izvršena koristeći student t-test ili Mann-Whitney U test, ovisno o normalnosti distribucije. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 48 ispitanika s oralnim karcinomom koji su operirani u periodu od 2021. do 2023. godine. Prosječna dob ispitivanog uzorka je bila 66 (60,25-70,75) godina te je bilo uključeno 35 (72,9%) muškaraca i 13 (27,1%) žena (Tablica 4). Nadalje, većina ispitanika živi u urbanom području (60,4%), dok je manjina (39,6%) u ruralnom području.

Daljnjom analizom podataka uočeno je da je većina ispitanika izjavila da ne konzumira alkohol (72,9%). Pri usporedbi pušača i nepušača pronađena je samo statistički značajna razlika u konzumaciji alkohol te da je skupina pušača značajno češće konzumirala alkohol ( $p = 0048$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Osnovne karakteristike ispitivanog uzorka

| Parametar                           | Ukupan uzorak<br>n = 48 | Pušači<br>n = 25 | Nepušači<br>n = 23 | P                  |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Dob (godine)</b>                 | 66 (60,25-70,75)        | 65 (59,50-68,25) | 68 (60,75-73,00)   | 0,169 <sup>†</sup> |
| <b>Spol (N, %)</b>                  |                         |                  |                    |                    |
| Muškarci                            | 35 (72,9)               | 18 (72,0)        | 17 (73,9)          | 0,860*             |
| Žene                                | 13 (27,1)               | 7 (28,0)         | 6 (26,1)           |                    |
| <b>Mjesto stanovanja (N, %)</b>     |                         |                  |                    |                    |
| Urbano područje                     | 29 (60,4)               | 12 (48,0)        | 17 (73,9)          | 0,123*             |
| Ruralno područje                    | 19 (39,6)               | 13 (52,0)        | 6 (26,1)           |                    |
| <b>Alkohol (N, %)</b>               |                         |                  |                    |                    |
| Da                                  | 13 (27,1)               | 8 (32,0)         | 5 (21,7)           | 0,048*             |
| Ne                                  | 35 (72,9)               | 17 (68,0)        | 18 (78,2)          |                    |
| <b>Period hospitalizacije (dan)</b> | 33,1 ± 9,4              | 34,2 ± 9,6       | 32,9 ± 9,2         | 0,634              |
| <b>Klinička dijagnoza</b>           |                         |                  |                    |                    |
| Tonzilolingvalno                    | 9 (18,7)                | -                | -                  |                    |
| Sublingvalno                        | 12 (25,0)               | -                | -                  |                    |
| Jezik ventralno                     | 1 (2,1)                 | -                | -                  |                    |
| Jezik dorzalno                      | 1 (2,1)                 | -                | -                  |                    |
| Jezik lateralno                     | 7 (14,5)                | -                | -                  |                    |
| Retromolarno                        | 2 (4,1)                 | -                | -                  |                    |
| Vestibulum                          | 7 (14,5)                | -                | -                  |                    |
| Obraz                               | 2 (4,1)                 | -                | -                  |                    |
| Tvrdo nepce                         | 1 (2,1)                 | -                | -                  |                    |
| Meko nepce                          | 6 (12,5)                | -                | -                  |                    |

Svi podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotak) ili kao medijan (interkvartilni raspon),

\* hi-kvadrat test

† Mann-Whitney U test

Usporedbom prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih laboratorijskih nalaza u ispitivanom uzorku pronađeno je da su ispitanici imali statistički značajno više razine eritrocita ( $p < 0,001$ ), hemoglobina ( $p = 0,001$ ), te hematokrita ( $p < 0,001$ ) u usporedbi s poslijeoperacijskim nalazima (Tablica 5). Vrijednosti ukupnih proteina ( $p = 0,012$ ), albumina ( $p = 0,004$ ) i kalcija ( $p = 0,005$ ) također su bile veće prije provedenog zahvata (Tablica 5). U ostalim laboratorijskim parametrima nije pronađena ikakva statistički značajna razlika (Tablica 5).

**Tablica 5.** Usporedba prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih laboratorijskih nalaza u ispitivanom uzorku

| Parametar              | Prijeoperacijski    | Poslijeoperacijski  | <i>p</i> |
|------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| <b>Eritrociti</b>      | 4,28 ± 0,60         | 3,73 ± 0,55         | <0,001*  |
| <b>Hemoglobin</b>      | 132,0 (118,5-145,5) | 114,0 (118,0-145,0) | 0,001†   |
| <b>Hematokrit</b>      | 0,40 ± 0,05         | 0,34 ± 0,04         | <0,001*  |
| <b>Ukupni proteini</b> | 69,0 (65,0-71,0)    | 58 (54,0-63,0)      | 0,012†   |
| <b>Albumin</b>         | 41,8 (39,07-44,62)  | 35,1 (31,1-37,45)   | 0,004†   |
| <b>Natrij</b>          | 140 (139-142)       | 141 (139-143)       | 0,263†   |
| <b>Kalij</b>           | 4,5 (4,22-4,7)      | 4,3 (3,92-4,85)     | 0,912†   |
| <b>Kloridi</b>         | 102 (101-106)       | 105 (103-107)       | 0,516†   |
| <b>Kalcij</b>          | 2,36 ± 0,11         | 1,96 ± 0,42         | 0,005*   |

Svi podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon),

† Mann-Whitney U test

\* student t-test

Patohistološkim nalazom utvrđeno je da su svi uključeni ispitanici bolovali od oralnog planocelularnog karcinoma, te da je većina imala histološki gradus 2 (56,2%) (Tablica 6). Nadalje, prosječna DOI iznosila je  $7,90 \pm 5,85$  te većina karcinoma nije imala limfovaskularnu invaziju (66,7%) ni perineuralnu invaziju (72,9%) (Tablica 6). Također, većini ispitanika rezni rubovi bili su uredni (76,6%), te je samo 3 ispitanika imalo HPV-pozitivni karcinom (Tablica 6).

Najzastupljeniji je stadij IV oralnog karcinoma (39,6%), a najmanja prevalencija zabilježena je za stadij III (14,6%) (Tablica 6). Pri usporedbi patohistoloških značajki između pušača i nepušača nisu pronađene statistički značajne razlike (Tablica 6).

**Tablica 6.** Usporedba patohistoloških značajki oralnog karcinoma između pušača i nepušača

| Parametar                               | Ukupan uzorak<br>n = 48 | Pušači<br>n = 25 | Nepušači<br>n = 23 | <i>p</i>           |
|---|-------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Histološki gradus (N, %)</b>         |                         |                  |                    |                    |
| G1                                      | 20 (41,7)               | 8 (32,0)         | 12 (52,2)          | 0,266 <sup>#</sup> |
| G2                                      | 27 (56,2)               | 16 (64,0)        | 11 (47,8)          |                    |
| G3                                      | 1 (2,1)                 | 1 (4,0)          | 0                  |                    |
| G4                                      | 0                       | 0                | 0                  |                    |
| <b>Veličina tumora (cm<sup>2</sup>)</b> | 3,52 (1,98-7,50)        | 2,7 (1,7-7,5)    | 3,75 (2,24-7,37)   | 0,515 <sup>†</sup> |
| <b>DOI (mm)</b>                         | 7,90 ± 5,85             | 6,69 ± 5,52      | 9,47 ± 6,06        | 0,146 <sup>‡</sup> |
| <b>Limfovaskularna invazija (N, %)</b>  |                         |                  |                    |                    |
| Da                                      | 16 (33,3)               | 7 (28,0)         | 9 (39,1)           | 0,609 <sup>*</sup> |
| Ne                                      | 32 (66,7)               | 18 (72,0)        | 14 (60,8)          |                    |
| <b>Perineuralna invazija (N, %)</b>     |                         |                  |                    |                    |
| Da                                      | 13 (27,1)               | 5 (20,0)         | 8 (34,7)           | 0,408 <sup>*</sup> |
| Ne                                      | 35 (72,9)               | 20 (80,0)        | 15 (65,3)          |                    |
| <b>Pozitivni rezni rubovi (N, %)</b>    |                         |                  |                    |                    |
| Da                                      | 11 (23,4)               | 6 (24,0)         | 5 (21,7)           | 0,808 <sup>*</sup> |
| Ne                                      | 36 (76,6)               | 19 (76,0)        | 18 (78,2)          |                    |
| <b>HPV (N, %)</b>                       |                         |                  |                    |                    |
| Da                                      | 3 (6,2)                 | 3 (12,0)         | 0                  | 0,204 <sup>#</sup> |
| Ne                                      | 45 (93,8)               | 22 (88,0)        | 23 (100,0)         |                    |
| <b>Stadij (N, %)</b>                    |                         |                  |                    |                    |
| I                                       | 13 (27,1)               | 9 (36,0)         | 4 (17,3)           | 0,246 <sup>#</sup> |
| II                                      | 9 (18,8)                | 4 (16,0)         | 5 (21,7)           |                    |
| III                                     | 7 (14,6)                | 3 (12,0)         | 4 (17,3)           |                    |
| IV                                      | 19 (39,6)               | 9 (36,0)         | 10 (43,4)          |                    |

Svi podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotak), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon),

\* hi-kvadrat test

# Fisherov egzakti test

† Mann-Whitney U test

‡ student t-test

Pri usporedbi skupine ispitanika iz urbanog područja i skupine ispitanika iz ruralnog područja prebivališta, pronađeno je da skupina ispitanika iz ruralnog područja ima značajno češće viši histološki gradus oralnog karcinoma u usporedbi sa skupinom iz urbanog područja (G2 73,6%; G3 5,2% vs G2 37,9%; G3 3,4%;  $p = 0,048$ ) (Tablica 7). Nadalje, skupina ispitanika iz ruralnog područja je imala i značajno veću vrijednost DOI u usporedbi s grupom iz urbanog područja (9 (5,5-14,5) vs 4 (1,2-10,2) mm;  $p = 0,045$ ) (Tablica 7). Skupina ispitanika

iz ruralnog područja značajno češće je imala viši stadij bolesti u usporedbi sa skupinom iz urbanog područja ( $p = 0,031$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Usporedba patohistoloških značajki tumora između grupe iz urbanog područja prebivališta i grupe iz ruralnog područja prebivališta

| Parametar                               | Urbano<br>n = 29 | Ruralno<br>n = 19 | <i>p</i>           |
|---|------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Histološki gradus (N, %)</b>         |                  |                   |                    |
| G1                                      | 17 (58,6)        | 4 (21,0)          | 0,048 <sup>#</sup> |
| G2                                      | 12 (37,9)        | 14 (73,6)         |                    |
| G3                                      | 1 (3,4)          | 1 (5,2)           |                    |
| G4                                      | 0                | 0                 |                    |
| <b>Veličina tumora (cm<sup>2</sup>)</b> | 3,75 (2,14-7,05) | 2,6 (1,7-8,0)     | 0,705 <sup>†</sup> |
| <b>DOI (mm)</b>                         | 4 (1,2-10,2)     | 9 (5,5-14,5)      | 0,045 <sup>‡</sup> |
| <b>Limfovaskularna invazija (N, %)</b>  |                  |                   |                    |
| Da                                      | 11 (37,9)        | 5 (25,3)          | 0,601 <sup>*</sup> |
| Ne                                      | 18 (62,1)        | 14 (73,7)         |                    |
| <b>Perineuralna invazija (N, %)</b>     |                  |                   |                    |
| Da                                      | 7 (24,1)         | 6 (31,6)          | 0,408 <sup>*</sup> |
| Ne                                      | 22 (75,9)        | 13 (68,4)         |                    |
| <b>Pozitivni rezni rubovi (N, %)</b>    |                  |                   |                    |
| Da                                      | 7 (24,1)         | 4 (21,1)          | 0,970 <sup>#</sup> |
| Ne                                      | 22 (75,9)        | 15 (78,9)         |                    |
| <b>HPV (N, %)</b>                       |                  |                   |                    |
| Da                                      | 2 (6,9)          | 1 (5,3)           | 0,703 <sup>#</sup> |
| Ne                                      | 27 (93,1)        | 18 (94,7)         |                    |
| <b>Stadij (N, %)</b>                    |                  |                   |                    |
| I                                       | 9 (31,0)         | 4 (21,0)          | 0,031 <sup>#</sup> |
| II                                      | 9 (31,0)         | 2 (10,5)          |                    |
| III                                     | 7 (24,1)         | 3 (10,5)          |                    |
| IV                                      | 4 (13,7)         | 10 (52,6)         |                    |

Svi podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotak), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon),

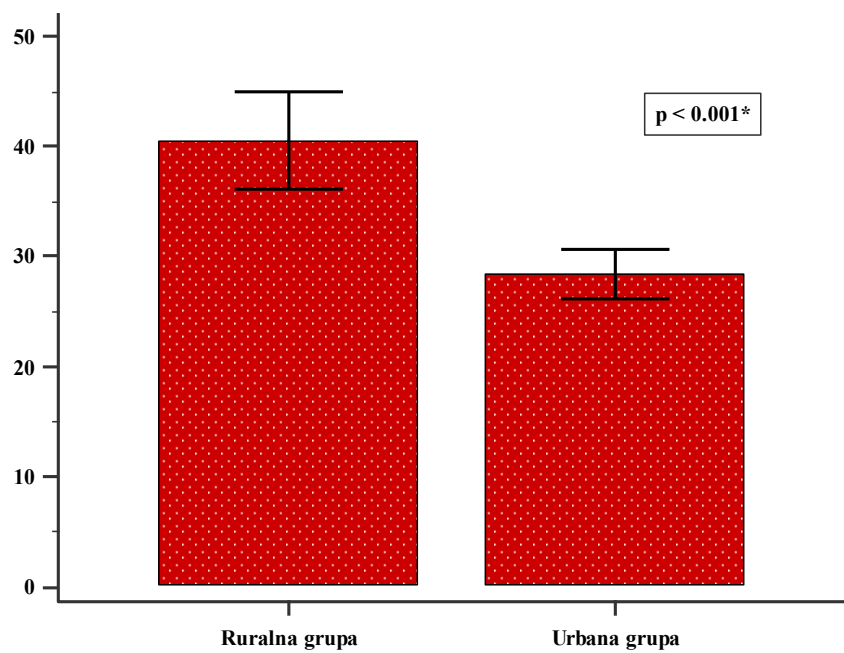
\* hi-kvadrat test

# Fisherov egzaktni test

† Mann-Whitney U test

‡ student t-test

Također, utvrđeno je da je grupa ispitanika s ruralnog područja prebivališta imala značajno duže vrijeme hospitalizacije u usporedbi s grupom ispitanika s urbanog područja ( $40,4 \pm 9,2$  vs  $28,3 \pm 5,8$  dana;  $p < 0,001$ ) (Slika 5).



**Slika 5.** Usporedba perioda hospitalizacije između grupe iz ruralnog područja (N=19) i grupe iz urbanog područja (N=29) prebivališta.

\* student t-test

## **5. RASPRAVA**



Kao što se epidemiološki može pratiti, a što je brojnim prethodnim istraživanjima i potvrđeno, ovim istraživanjem također je zabilježena veća prevalencija oralnog karcinoma u muškaraca (72,9%), nego u žena (27,1%). Dobivena prosječna dob ispitanika iznosila je 66 godina, što također odgovara već poznatim podacima (9, 29, 111). Kod obje spolne skupine približno je jednaka raspodjeljenost pušača i nepušača, pri čemu je broj pušača u obje skupine veći za jedan. Općenito, prevalencija pušenja veća je u muškaraca nego u žena, što doprinosi češćoj pojavi oralnog karcinoma u muškaraca (112).

U ukupnom uzorku ispitanika malo je veći broj pušača u usporedbi s nepušačima, što se odražava na uspjeh i prognozu liječenja. Većina (60,4%) ispitanika iz provedenog istraživanja dolazi iz urbanih sredina i uglavnom su nepušači. Među ispitanicima iz ruralnih područja prevladavaju pušači (52%), što ih smješta u rizičnu skupinu za nastanak oralnog karcinoma. Veća udaljenost od zdravstvene ustanove smanjuje vjerojatnost redovitih kontrolnih pregleda na kojima bi se mogao uočiti oralni karcinom u ranoj fazi, što povećana vjerojatnost kasne dijagnoze i lošije prognoze. Osim navedenog, manja razina svijesti o OPZP i oralnom karcinomu također pogoduje kasnijoj dijagnozi (113, 114). U ovom istraživanju zabilježeno je da većina (72,9%) ispitanika ne konzumira alkohol, a samo mali broj (8 ispitanika, odnosno 32%) uz konzumaciju alkohola jesu i pušači. Zbog sinergije alkohola i duhanskih kancerogena, za tu malu skupinu ispitanika može se očekivati loša prognoza. Smatra se da alkohol potiče ekspresiju onkogenih koji su zaslužni za inicijaciju i progresiju oralnog karcinoma, te da djeluje inhibicijski na sustav popravak oštećene DNA. Njegov dehidrirajući učinak na staničnu membranu olakšava prodor kancerogena iz duhanskih proizvoda u stanicu. Također, moguće je da alkohol služi kao otapalo za duhanske kancerogene (21, 22).

Dužina boravka u bolnici traje od vremena prijema pacijenta do otpuštanja iz ustanove. Direktno je povezana sa opsežnosti provedenog zahvata, odnosno stadijem, i lokalizacijom oralnog karcinoma. Osim toga, ima utjecaj dobi, odnosno komorbiditeta, pacijenta i potrebe za dodatnim rekonstruktivnim zahvatima (115). U ovoj studiji dobiveni su podaci o duljem periodu hospitalizacije pacijenata koji su iz ruralnih područja ( $40,4 \pm 9,2$  vs  $28,3 \pm 5,8$  dana).

Prema postojećoj literaturi, najčešća lokalizacija oralnog karcinoma je ventralna strana jezika, dno usne šupljine i retromolarno područje (9). U provedenoj studiji, najprevalentnija lokacija oralnog karcinoma u usnoj šupljini je dno usne šupljine (25%). Jednaku zastupljenost bilježi se na lateralnoj strani jezika i u vestibulumu usne šupljine (14,5%). U području orofarinksa, najviše je zabilježeno oralnih karcinoma tonzilolingvalno (18,7%).

Za procjenu mogućnosti provođenja operacijskog zahvata i određivanje uspješnosti liječenja, potrebno je napraviti laboratorijsku obradu pacijenta. Smanjene vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita povezuju se s kroničnom upalom i subkliničkim krvarenjem na mjestu invazije karcinoma. Stoga, uznapredovali stadij oralnog karcinoma biti će uzrok smanjenim razinama hematokrita, a time je i prognoza za pacijenta lošija (116). Osobe s prijeoperacijskom dijagnozom anemije predisponirane su zbog dodatnog smanjenja vrijednosti hematokrita i za poslijeoperacijsku anemiju, koja jednako tako može nastati uslijed prijeoperacijske sideropenije bez anemije, krvarenja tijekom zahvata te poslijeoperacijske upale (117). Poslijeoperacijska anemija povezana je s dužim vremenom hospitalizacije i rehospitalizacijom unutar 30 dana od otpusta pacijenta. Kako bi se izbjegao nastanak ove komplikacije, intravenski se primjenjuju preparati krvi, željeza, traneksamične kiseline i drugih (118). Također, poznato je da slabije oksigeniran karcinom u manjoj mjeri odgovara na radioterapiju i neke vrste kemoterapije. Dugotrajna hipoksija uzrokuje otpornost stanica karcinoma na apoptozu, te ih čini agresivnijima (79).

Predpostavlja se da je uzrok poslijeoperacijskom smanjenju albumina kapilarno curenje nakon velikih zahvata (119). Prijeoperacijska hipoalbuminemija povećava rizik poslijeoperacijskih komplikacija i mortaliteta (81). Komplikacije koje se javljaju mogu biti vezane za mjesto operacije (infekcija, krvarenje, dehiscijencija), kirurški emfizem, pneumotoraks i pomak trahealne kanile kao posljedica komplikacije traheotomije, zatim akutni respiratorni distres sindrom, sepsa i druge (120). Kako bi se vjerojatnost navedenih komplikacija maksimalno smanjila, pacijentima se prije zahvata nastoji poboljšati nutritivni status (121). Smanjene vrijednosti serumskog kalcija mogu se očekivati nakon operacijskih zahvata u području glave i vrata (122). U provedenoj studiji zabilježene su statistički značajno manje vrijednosti ukupnih proteina, albumina te kalcija nakon provedenog kirurškog zahvata.

Općenito, više od 90% oralnih karcinoma histološki je karakterizirano kao planocelularni tip, stoga nije neobično da je u ovom relativnom malom uzorku kod svih ispitanika utvrđen oralni planocelularni karcinom (123). Histološkom analizom uzoraka najprevalentniji je bio oralni karcinom umjereno diferenciranih stanica, odnosno G2 (56,2%), a nešto manje prevalencije bio je G1 (41,7%). Urbanom stanovništvu osigurana je pristupačnost zdravstvenoj ustanovi, a time i raniji početak liječenja, što objašnjava najveću prevalenciju oralnog karcinoma G1(58,6%) u skupini ispitanika iz urbanog područja. Uzorak ispitanika iz ruralne sredine većinski je imao oralni karcinom G2 (73,6%).

Velika je važnost iznosa DOI karcinoma u okolno tkivo jer služi kao prognostički faktor. Jednako tako, smatra se faktorom procjene rizika za prisutnost okultnih regionalnih metastaza, što je ključno za donošenje odluke o nužnosti elektivne disekcije vrata (124). Rezultati ovog istraživanja govore da je u skupini pušača DOI iznosila manje, nego u skupini nepušača ( $6,69 \pm 5,52$  vs.  $9,47 \pm 6,06$  mm). Zbog kasne dijagnoze u skupini ispitanika iz ruralnog područja, oralni karcinom imao je vremena infiltrirati okolno tkivo i zahvatiti regionalne limfne čvorove. Rezultat toga jesu povećane vrijednosti DOI, što znači i lošiju prognozu. Također, DOI je značajan faktor za određivanje stadija oralnog karcinoma: svako povećanje dubine za 5mm klasificira oralni karcinom u viši T-stupanj.

Limfovaskularna i perineuralna invazija služe kao prognostički čimbenici. Poznato je da prisutnost limfovaskularne i perineuralne invazije nema povoljnu prognozu jer upućuje na uznapređalost oralnog karcinoma. Limfovaskularna invazija smatra se potencijalnim početkom metastaze jer dolazi do prodora tumorskih stanica u krvne žile. Zbog infiltracije stanica karcinoma uzduž živca, prisutna perineuralna invazija povećava rizik ponovne pojave oralnog karcinoma na primarnom sjelu (125). Ovim istraživanjem uočena je niža prevalencija limfovaskularne i perineuralne invazije u skupini pušača u odnosu na nepušače (28%; 20% vs. 39,1%; 34,7%), iako ta razlika nije statistički značajna. Premda u većini uzorka nije pronađena ni limfovaskularna (66,7%) ni perineuralna (72,9%) invazija, prevalencija limfovaskularne neznatno je veća u odnosu na prevalenciju perineuralne invazije. Pozitivni rezni rubovi ekscidiranog uzorka zabilježeni su kod manjeg broja ispitanika. Kako bi se smanjila vjerojatnost relapsa oralnog karcinoma, rezni rub treba biti u klinički zdravom tkivu (126). Pacijenti kojima je potvrđena perivaskularna i/ili perineuralna invazija i/ili pozitivni rezni rubovi, upućeni su na daljnje onkološko liječenje koje podrazumijeva radioterapiju ili kemoradioterapiju. U nekim slučajevima pacijenta je potrebno predstaviti na konzilijarnom pregledu na kojemu će multidisciplinarni tim donijeti odluku o daljnjem tijeku liječenja.

Rutinsko testiranje karcinoma na HPV infekciju provodi se za karcinome orofarinksa, a uz navedeno, korisno ga je provesti i za druge oralne karcinome. Provedena istraživanja navode najveću prevalenciju HPV- pozitivnih karcinoma u području dna usne šupljine i jezika (127). Sva tri ispitanika kojima je u ovom istraživanju utvrđen HPV-pozitivan oralni karcinom, bili su pušači (12%). Nalaz ovog uzorka odstupa od podataka iz literature da su HPV-pozitivni oralni karcinomi češći u nepušača (128). Najčešći oblici HPV-a koje se etiološki povezuje s nastankom oralnog karcinoma su tip 16 i 18. HPV-pozitivni oralni karcinomi u usporedbi s HPV-negativnima, osjetljiviji su na radioterapiju, stoga imaju i bolju prognozu (2, 93).

Od svih stadija oralnih karcinoma, u ovom istraživanju najzastupljeniji je stadij IV (27%), koji je relativno podjednako raspodijeljen među skupinama pušača i nepušača, a najmanje je zastupljen stadij III (14,6%). Stadij karcinoma određuje se na temelju pTNM klasifikacije. Svrstavanje oralnih karcinoma po stadijima koristi se za određivanje načina liječenja i prognoze pacijenta. Oralni karcinomi stadija I i II liječe se monomodalno. Za razliku od navedenih, bolesti stadija III i IV uz kirurški zahvat zahtijevaju adjuvantnu radioterapiju i/ili kemoterapiju (74). Usporedbom podataka dobivenih provedenim istraživanjem, nije uočena statistički značajna razlika patohistoloških karakteristika između skupina pušača i nepušača.

Zbog već navedenih razloga za kasnu dijagnozu oralnog karcinoma pacijenata koji dolaze iz ruralnih mjesta (udaljenost od zdravstvene ustanove, nedostatna prometna povezanost, manjak svijesti o oralnom karcinomu i ostali), za njih se može očekivati nepovoljnija prognoza. Uspoređujući dobivene patohistološke vrijednosti uzorka ispitanika iz ruralne i urbane sredine, može se zaključiti da ispitanici iz ruralne sredine u trenutku dijagnoze imaju viši gradus (G2) oralnog karcinoma (73,6%). Također, za istu skupinu zabilježene su veće vrijednosti DOI u odnosu na urbano stanovništvo (9 (5,5-14,5) vs. 4 (1,2-10,2) mm). U provedenoj studiji, vrijednosti ostalih promatranih patohistoloških parametara (veličina karcinoma (3,75 (2,14-7,05) vs. 2,6 (1,7-8,0) mm), limfovaskularna invazija (37,9% vs. 25,3%), perineuralna invazija (24,1% vs. 31,6%), zahvaćenost reznih rubova (24,1% vs. 21,1%), prisutnost HPV-a (6,9% vs. 5,3%)) bile su veće u skupini ispitanika s urbanih područja. Iako su samo dva patohistološka parametra veća u uzorku ispitanika koji dolaze iz ruralnih područja, svejedno je više od pola oralnih karcinoma iz navedene skupine stadija IV, što govori o utjecaju veličine DOI na određivanje stadija bolesti. Temeljem određenog stadija bolesti, donosi se odluka o opsegu potrebnog zahvata i daljnje adjuvantne terapije. Sve navedeno utječe na prognozu i u konačnici na preživljenje pacijenta (129). Suprotno tome, populaciji iz urbanih sredina najveće prevalencije bili su početni stadiji (stadij I i II) oralnog karcinoma (31%).

Ova studija ima i određena ograničenja. Provedena je u jednom centru, te je uzorak relativno mali. Na broj uzoraka utjecao je i dio ispitanika koji su na liječenje otišli u druge ustanove ili koji su odbili kirurško liječenje, te oni sa nepotpunom medicinskom dokumentacijom. Nadalje, nismo bili u mogućnosti isključiti sve zbunjujuće faktore koji su mogli interferirati s rezultatima. Također, s obzirom na retrospektivni dizajn istraživanja, nismo bili u mogućnosti pratiti određene parametre koji bi dodatno povećali vrijednost naših rezultata.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Pacijenti iz ruralnog područja prebivališta imaju značajno češće viši histološki gradus karcinoma usne šupljine u usporedbi s pacijentima iz urbanog područja prebivališta.
2. Pacijenti iz ruralnog područja prebivališta imaju značajno češće viši DOI karcinoma usne šupljine u usporedbi s pacijentima iz urbanog područja prebivališta.
3. Pacijenti iz ruralnog područja prebivališta imaju značajno češće viši stadij karcinoma usne šupljine u usporedbi s pacijentima iz urbanog područja prebivališta.
4. Pacijenti iz ruralnog područja prebivališta budu značajno duže hospitalizirani nakon kirurškog liječenja u usporedbi s pacijentima iz urbanog područja prebivališta.
5. Oralni karcinomi u višem su udjelu bez limfovaskularne i perineuralne invazije.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Mouth and oral cancer statistics. world cancer research fund international. [Internet] London; 2022. [citirano 3. travnja 2023]. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/mouth-and-oral-cancer-statistics/>
2. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010;11:781-9.
3. Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral potentially malignant disorders: etiology, pathogenesis, and transformation into oral cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:825266.
4. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada;2019. p165
5. Lukšić I. Maksiofacijalna kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019. p178
6. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p166-7
7. Pocket dentistry. [Internet]. Local excision of oral malignancy. 2016. [citirano 5. svibnja 2023.] Dostupno na: <https://pocketdentistry.com/local-excision-of-oral-malignancy/>
8. American cancer society. Key statistics for oral cavity and oropharyngeal cancers.[Internet]. Atlanta. ACS health & medical content team. [citirano 3. svibnja 2023.] Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>
9. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11884-94.
10. National cancer institute. Surveillance, epidemiology and end result program. Cancer stat facts: oral cavity and pharynx cancer. [Internet] Bethesda, MD. National cancer institute.[citirano 20. travnja 2023. ] Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
11. Mouth and Oral Cancer Statistics. World Cancer Research Fund International. [Internet] London; 2022. [citirano 3. travnja 2023]. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/mouth-and-oral-cancer-statistics/>
12. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [citirano 3. travnja 2023.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today>
13. Mathur S, Conway DI, Worlledge-Andrew H, Macpherson LM, Ross AJ. Assessment and prevention of behavioural and social risk factors associated with oral cancer: protocol for a systematic review of clinical guidelines and systematic reviews to inform primary care dental professionals. *Syst Rev.* 2015;4:184.
14. Greenberg M, Glick M. Burkettova oralna medicina. Dijagnoza i liječenje. Deseto izdanje ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
15. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Guguć D, Juretić L. Klinička onkologija, 3. obnovljeno i izmjenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p221-23
16. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb, 2019; Medicinska naklada. p4-5
17. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients.* 2021;13.
18. Al Feghali KA, Ghanem AI, Burmeister C, Chang SS, Ghanem T, et al. Impact of smoking on pathological features in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:582-8.
19. Asthana S, Labani S, Kailash U, Sinha DN, Mehrotra R. Association of smokeless tobacco use and oral cancer: a systematic global review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2019;21:1162-71.
20. Mariano LC, Warnakulasuriya S, Straif K, Monteiro L. Secondhand smoke exposure and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tob Control.* 2022;31:597-607.
21. Madani AH, Dikshit M, Bhaduri D, Aghamolaei T, Moosavy SH, Azarpaykan A. Interaction of alcohol use and specific types of smoking on the development of oral cancer. *Int J High Risk Behav Addict.* 2014;3:e12120.



22. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23:2849-59.
23. Biasoli É R, Valente VB, Mantovan B, Collado FU, Neto SC, et al. Lip cancer: a clinicopathological study and treatment outcomes in a 25-year experience. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74:1360-7.
24. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. p181-2
25. Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res*. 2007;13:195-202.
26. Hashim D, Sartori S, La Vecchia C, Serraino D, Maso LD, et al. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. *Cancer Med*. 2017;6:1998-2007.
27. Suba Z. Rosetta stone for cancer cure: comparison of the anticancer capacity of endogenous estrogens, synthetic estrogens and antiestrogens. *Oncol Rev*. 2023;17:10708.
28. American Cancer Society. Key Statistics for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. ACS Health & Medical Content Team. Atlanta.[Internet] [citirano 3. svibnja 2023.] Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>
29. Tagliabue M, Belloni P, De Berardinis R, Gandini S, Chu F, et al. A systematic review and meta-analysis of the prognostic role of age in oral tongue cancer. *Cancer Med*. 2021;10:2566-78.
30. Warnakulasuriya S, Chen THH. Areca nut and oral cancer: evidence from studies conducted in humans. *J Dent Res*. 2022;101:1139-46.
31. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán BDC, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, et al. Association between oral cancer and diet: an update. *Nutrients*. 2021;13.
32. Chuang HC, Tsai MH, Lin YT, Chou MH, Yang KL, Chien CY. Systemic and local effects among patients with betel quid-related oral cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221146870.
33. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles M, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating centre for oral cancer. *Oral Dis*. 2021;27:1862-80.
34. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles M, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating centre for oral cancer. *Oral Dis*. 2021;27:1862-80.
35. Rock LD, Rosin MP, Zhang L, Chan B, Shariati B, Laronde DM. Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. *Oral Oncol*. 2018;78:119-25.
36. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno E, de León E, Muñoz M. Oral tongue cancer: literature review and current management. *Cancer Rep Rev*. 2018;2:7-9.
37. Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P. The role of chronic mucosal trauma in oral Cancer: a review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017;38:44-50.
38. Mathur R, Singhvi HR, Malik A, Nair S, Chaturvedi P. Role of poor oral hygiene in causation of oral cancer-a review of literature. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(1):184-95.
39. Chang J, Sunwoo JB, Shah JL, Hara W, Hong J, et al. Association between immunosuppression and outcomes in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164:1044-51.

40. Riddell Jt, Brouwer AF, Walline HM, Campredon LP, Meza R, et al. Oral human papillomavirus prevalence, persistence, and risk-factors in HIV-positive and HIV-negative adults. *Tumour Virus Res.* 2022;13:200237.
41. Kruse AL, Grätz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation--a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol.* 2009;1:29.
42. Santarone S, Natale A, Angelini S, Papalinetti G, Vaddinelli D, et al. Secondary oral cancer following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1038-46.
43. Sun J, Tang Q, Yu S, Xie M, Xie Y, et al. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. *Cancer Med.* 2020;9:6306-21.
44. Zhang L, Liu Y, Zheng HJ, Zhang CP. The oral microbiota may have influence on oral cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:476.
45. Winn DM. Diet and nutrition in the etiology of oral cancer. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:437s-45s.
46. Peng J, Hu Q, Chen X, Wang C, Zhang J, et al. Diet-induced obesity accelerates oral carcinogenesis by recruitment and functional enhancement of myeloid-derived suppressor cells. *Cell Death Dis.* 2021;12:946.
47. Klingelhöffer C, Obst A, Meier JK, Reichert TE, Ettl T, Mueller S. Socioeconomic influence on treatment and outcome of patients with oral cancer in Germany. *Oral Maxillofac Surg.* 2022;26:365-71.
48. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008;122:2811-9.
49. Shruti T, Khanna D, Khan A, Dandpat A, Tiwari M, et al. Status and determinants of early detection of oral premalignant and malignant lesions in India. *Cancer Control.* 2023;30:10732748231159556.
50. Prgomet D. Oralni karcinom. *Tumori glave i vrata.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
51. Lukšić I. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
52. Rutkowska M, Hnitecka S, Nahajowski M, Dominiak M, Gerber H. Oral cancer: The first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29:735-43.
53. Holmes JD. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20:459-75.
54. Prgomet D i sur. *Tumori glave i vrata.* Zagreb, Medicinska naklada;2019.p167
55. Maliha PG, Mendelsohn AH, Czernin J, Howard T, Calais J, Hotta M. Obstructive sialadenitis from oral squamous cell carcinoma: [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-46 PET–positive and [<sup>18</sup>F]FDG PET–negative. *J Nucl Med.* 2023:265498.
56. Macfee WF. Carcinoma of the floor of the mouth: clinical observations and surgical treatment. *Ann Surg.* 1959;149:172-87.
57. Farmer RW, McCall L, Civantos FJ, Myers JN, Yarbrough WG, et al. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (alliance) study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:673-7.
58. Lukšić I. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019. 3 p.
59. Gupta R, Debnath N, Nayak PA, Khandelwal V. Gingival squamous cell carcinoma presenting as periodontal lesion in the mandibular posterior region. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
60. Ramesh R, Sadasivan A. Oral squamous cell carcinoma masquerading as gingival overgrowth. *Eur J Dent.* 2017;11:390-4.
61. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46:414-7.

62. Young A, Okuyemi OT. Malignant tumors of the palate. [Internet] StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.2023.[citirano 11. lipnja 2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564515/>
63. Albuquerque R, Richards A. Images in clinical medicine. Squamous-cell carcinoma of the tongue. *N Engl J Med.* 2016;374:e32.
64. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, et al. Oral cancer: a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23:e23-e9.
65. National cancer institute. Surveillance, epidemiology and end result program. Cancer stat facts: oral cavity and pharynx cancer. [Internet] Bethesda, MD. National cancer institute. [citirano 20. travnja 2023. ] Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
66. Su YF, Chen YJ, Tsai FT, Li WC, Hsu ML, et al. Current insights into oral cancer diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2021;11.
67. Chaurasia A, Alam SI, Singh N. Oral cancer diagnostics: An overview. *Natl J Maxillofac Surg.* 2021;12:324-32.
68. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb 2019, Medicinska naklada. p190.
69. Aghiorghiesei O, Zanoaga O, Nutu A, Braicu C, Campian RS, Lucaciu O, et al. The world of oral cancer and its risk factors viewed from the aspect of microRNA expression patterns. *Genes* 2022;13:594.
70. Chiamulera MMA, Zancan CB, Remor AP, Cordeiro MF, Gleber-Netto FO, Baptistella AR. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021;21:205.
71. Manzano-Moreno FJ, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, Olmedo-Gaya MV, Ruiz C, Reyes-Botella C. Role of salivary microRNA and cytokines in the diagnosis and prognosis of oral Squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021;22.
72. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24:491-508.
73. Salama AM, Valero C, Katabi N, Khimraj A, Yuan A, et al. Depth of invasion versus tumour thickness in early oral tongue squamous cell carcinoma: which measurement is the most practical and predictive of outcome? *Histopathology.* 2021;79:325-37.
74. Prgomet D. Oralni karcinom. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p. 171.
75. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:122-37.
76. Wong T, Wiesenfeld D. Oral cancer. *Aust Dent J.* 2018;63 S91-s9.
77. Cordella C, Luebbbers HT, Rivelli V, Grätz KW, Kruse AL. An evaluation of the preoperative hemoglobin level as a prognostic factor for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol.* 2011;3:35.
78. Sganzerla JT, Krueger GF, Oliveira MC, Gassen HT, Santos MAD, et al. Relationship between anemia and oral cancer: a case-control study. *Braz Oral Res.* 2021;35:e085.
79. Hurter B, Bush NJ. Cancer-related anemia: clinical review and management update. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:349-59.
80. Bhattathiri VN. Relation of erythrocyte and iron indices to oral cancer growth. *Radiother Oncol.* 2001;59:221-6.
81. Bao X, Liu F, Lin J, Chen Q, Chen L, et al. Nutritional assessment and prognosis of oral cancer patients: a large-scale prospective study. *BMC Cancer.* 2020;20:146.
82. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist.* 2012;17:756-65.

83. Fahmy MD, Hechler BL, Carlson ER, Gross AJ, Heidel RE. Preoperative serum albumin predicts wound dehiscence but not infection after surgery for oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79:1355-63.
84. European association of oral medicine. Oral biopsy. [Internet]. London, UK.[citirano 5. lipnja 2023.] Dostupno na: <https://eaom.eu/education/eaom-handbook/oral-biopsy/?v=fd4c638da5f8>
85. Čvek S. Biopsija mekih tkiva usne šupljine. Diplomski rad. Zagreb,2017. Stomatološki fakultet; p10-7
86. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:92.
87. Campbell JS, Pai SI. Human papillomavirus-directed therapeutics for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer J.* 2022;28:407-15.
88. Cancer research UK. Number stages and grades of mouth cancer[Internet]. London:Cancer research UK; 2022. [citirano 16. svibnja 2023.] Dostupno na: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/mouth-cancer/stages-types-grades/number-stages>
89. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th edition of the American joint committee on cancer (AJCC) staging of head and neck cancer: rationale and implications. *Curr Oncol Rep.* 2019;21:52.
90. The american cancer society surgery for oral cavity and oropharyngeal cancer. [Internet] Atlanta, GA:The american cancer society; 2021. [citirano 16. svibnja 2023.] Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/treating/surgery.html>
91. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb, Medicinska naklada;2019. p172-3
92. Lukšić I. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb, Naklada Ljevak;p203-5
93. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31:13-29.
94. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija, 3.,obnovljeno i izmjenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p57-61
95. Nandini DB, Rao RS, Hosmani J, Khan S, Patil S, Awan KH. Novel therapies in the management of oral cancer: an update. *Dis Mon.* 2020;66:101036.
96. de Oliveira TB, Marta GN, de Castro Junior G, Kowalski LP. Induction chemotherapy for advanced oral cavity cancer. *Curr Oncol Rep.* 2021;23:129.
97. Liu C, Wang M, Zhang H, Li C, Zhang T, et al. Tumor microenvironment and immunotherapy of oral cancer. *Eur J Med Res.* 2022;27:198.
98. Jiang Z, Wu C, Zhao Y, Zhan Q, Wang K, Li Y. Global research trends in immunotherapy for head and neck neoplasms: a scientometric study. *Heliyon.* 2023;9:e15309.
99. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23:913-21.
100. Pulito C, Cristaudo A, Porta C, Zapperi S, Blandino G, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:210.
101. Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother.* 2021;25:507-13.
102. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J.* 2020;38:84-92.
103. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb, Medicinska naklada;2019. p404-6
104. Thanvi J, Bumb D. Impact of dental considerations on the quality of life of oral cancer patients. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35:66-70.

105. Villa A, Akintoye SO. Dental management of patients who have undergone oral cancer therapy. *Dent Clin North Am.* 2018;62:131-42.
106. Matsuda Y, Jayasinghe RD, Zhong H, Arakawa S, Kanno T. Oral health management and rehabilitation for patients with Oral Cancer: a narrative review. *Healthcare (Basel).* 2022;10.
107. Prgomet D. Tumori glave i vrata. *zgreb, Medicinska naklada*;p177
108. Ferreira AK, Carvalho SH, Granville-Garcia AF, Sarmiento DJ, Agripino GG, et al. Survival and prognostic factors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26:e387-e92.
109. Watters C, Brar S, Pepper T. Oral Mucosa Cancer. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 21. svibnja 2023. ] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565867/>
110. Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. *Zagreb, Medicinska naklada*;2019. p416-7
111. Oh LJ, Asher R, Veness M, Smee R, Goldstein D, et al. Effect of age and gender in non-smokers with oral squamous cell carcinoma: multi-institutional study. *Oral Oncol.* 2021;116:105210.
112. Wolfer S, Kunzler A, Foos T, Ernst C, Leha A, et al. Gender and risk-taking behaviors influence the clinical presentation of oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8:141-51.
113. Chumpitaz-Cerrate V, Chávez-Rimache L, Rodriguez-Flores A. Challenges in the early diagnosis of oral cancer in rural populations in Peru during the COVID-19 pandemic. *Oral Oncol.* 2021;119:105251.
114. Anirudh PB, Ty S, A S, S R. Assessment of knowledge of and attitude toward oral cancer among the outpatient population in a tertiary care rural hospital. *Cureus.* 2023;15:e36637.
115. Yang J, Wan SQ, Huang L, Zhong WJ, Zhang BL, et al. Analysis of hospitalization costs and length of stay for oral cancer patients undergoing surgery: evidence from Hunan, China. *Oral Oncol.* 2021;119:105363.
116. Miszczyk M, Jabłońska I, Magrowski Ł, Masri O, Rajwa P. The association between RDW and survival of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Simple, cheap and convenient? *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020;25:494-9.
117. Kalra S, Thilagar B, Khambaty M, Manjarrez E. Post-operative anemia after major surgery: a brief review. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2021;9:89-95.
118. Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A. Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15:e0229325.
119. Joliat G-R, Schoor A, Schäfer M, Demartines N, Hübner M, Labgaa I. Postoperative decrease of albumin ( $\Delta$ Alb) as early predictor of complications after gastrointestinal surgery: a systematic review. *Perioper Med.* 2022;11:7.
120. Anehosur VS, Karadiguddi P, Joshi VK, Lakkundi BC, Ghosh R, Krishnan G. Elective tracheostomy in head and neck surgery: our experience. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:Zc36-zc9.
121. Curran S, Apruzzese P, Kendall MC, De Oliveira G. The impact of hypoalbuminemia on postoperative outcomes after outpatient surgery: a national analysis of the NSQIP database. *Can J Anesth.* 2022;69:1099-106.
122. Marcocci C. Management of post-operative hypocalcemia. *Practical management of thyroid Cancer: a multidisciplinary approach.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p.187-200.

123. Badwelan M, Muaddi H, Ahmed A, Lee K, Tran S. Oral squamous cell carcinoma and concomitant primary tumors, what Do we Know? A review of the literature *Curr Oncol*. 2023;30:3721-34.
124. Aaboubout Y, van der Toom QM, de Ridder MAJ, De Herdt MJ, van der Steen B, et al. Is the depth of invasion a marker for elective neck dissection in early oral squamous cell carcinoma? *Front Oncol*. 2021;11:628320.
125. Huang Q, Huang Y, Chen C, Zhang Y, Zhou J, et al. Prognostic impact of lymphovascular and perineural invasion in squamous cell carcinoma of the tongue. *Sci Rep*. 2023;13:3828.
126. Fowler J, Campanile Y, Warner A, Laxague F, Fnais N, et al. Surgical margins of the oral cavity: is 5 mm really necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;51:38.
127. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6:244-8.
128. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol*. 2009;45:486-91.
129. D'Cruz A, Dhar H, Vaish R, Hawaldar R, Gupta S, et al. Depth of invasion in early oral cancers- is it an independent prognostic factor? *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:1940-6.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** ovim istraživanjem ispitana su demografska i klinička obilježja bolesnika s oralnim karcinomom koji su kirurški liječeni na Zavodu za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split. Hipoteze istraživanja su: pacijenti s oralnim karcinomom s ruralnih područja češće imaju karcinom višeg stadija i dulji period hospitalizacije u odnosu na pacijente s urbanog područja; oralni karcinomi u višem su udjelu bez limfovaskularne i perineuralne invazije.

**Ispitanici i metode:** uključeni su pacijenti s dijagnozom oralnog karcinoma koji su primarno kirurški liječeni. Kriterij isključenja: liječenje primarno radioterapijom ili kemoterapijom i nepotpuna dokumentacija u arhivi. Promatrani su opći podaci pacijenta, njihove navike, prijeoperacijska i poslijeoperacijska laboratorijska obrada, prijeoperacijska slikovna dijagnostika, te patohistološki nalaz. Statistička analiza prikupljenih podataka je izvršena koristeći računalni program MedCalc.

**Rezultati:** prikupljeni su podaci 48 ispitanika; 35 (72,9%) muškaraca i 13 (27,1%) žena. Prosječna dob uzorka bila je 66 (60,25-70,75) godina. Većina ispitanika živi u urbanom području (60,4%). Pušači su znatno češće konzumirali alkohol. Prijeoperacijske vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, ukupnih proteina, albumina i kalcija više su u usporedbi s poslijeoperacijskim. Svim ispitanicima utvrđen je planocelularni karcinom; u većine histološki gradus 2 (56,2%). Prosječna DOI iznosila je  $7,90 \pm 5,85$ ; većina karcinoma nije imala limfovaskularnu ni perineuralnu invaziju. Većini ispitanika rezni rubovi bili su uredni (76,6%); 3 ispitanika imalo je HPV-pozitivni karcinom. Skupina ispitanika iz ruralnog područja značajno češće ima viši histološki gradus karcinoma (G2 73,6%; G3 5,2% vs G2 37,9%; G3 3,4%;  $p = 0,048$ ), veće vrijednosti DOI (9(5,5-14,5) vs 4 (1,2-10,2) mm;  $p = 0,045$ ), viši stadij bolesti ( $p = 0,031$ ) i dulje vrijeme hospitalizacije ( $40,4 \pm 9,2$  vs  $28,3 \pm 5,8$  dana;  $p < 0,001$ ) u usporedbi sa skupinom iz urbanog područja.

**Zaključak:** u usporedbi s urbanom, ruralna populacija ima viši stadij oralnog karcinoma i dulje vrijeme hospitalizacije. Oralni karcinomi većine ispitanika je bez limfovaskularne i perineuralne invazije.

**Ključne riječi:** oralni karcinom; pušenje; alkohol; ruralno područje; urbano područje; kirurško liječenje



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** the analysis of the clinical and demographic factors in oral cancer patients treated in the University Hospital of Split from 2021 to 2023.

**Objectives:** the aim of this study was to investigate demographic and clinical factors of oral cancer patients treated at the Institute of maxillofacial surgery of the University Hospital of Split. The established hypotheses were: the oral cancer patients living in the rural area would have a higher gradus of oral cancer and their hospital stay would be longer in comparison to the ones living in the urban area; and that the majority of oral cancers are without lymphovascular or perineural invasion.

**Patients and methods:** the study involved oral cancer patients who were primarily treated surgically. Exclusion criteria: treatment primarily by radiotherapy or chemotherapy and incomplete medical records. Data of interest were general information, patients habits, preoperative and postoperative laboratory test results, preoperative imaging and patohistological findings. The statistical analysis of the collected data was made with the computer program MedCalc.

**Results:** in total, 48 patients were included; 35 males (72,9%) and 13 females (27,1%). The average age of participants was 66 (60,25-70,75) years. The majority of the participants live in the urban area (60,4%). Smokers consumed alcohol more often. The preoperative levels of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, total protein, albumin and calcium were higher than the postoperative levels. Every patient had planocellular carcinoma, while the majority had hystological dysplasia of gradus 2 (56,2%). The average DOI was  $7,90 \pm 5,85$ ; the majority of oral cancers did not involve lyphovascular or perineural invasion. Most of the resection margins were negative (76,6%); only three patients had HPV-positive oral cancer. The group of patients living in rural area had significantly higher histological gradus (G2 73,6%; G3 5,2% vs G2 37,9%; G3 3,4%;  $p = 0.048$ ), value of DOI ( $9(5,5-14,5)$  vs  $4(1,2-10,2)$  mm;  $p = 0,045$ ), stage of cancer ( $p = 0.031$ ) and longer hospital stay ( $40,4 \pm 9,2$  vs  $28,3 \pm 5,8$  dana;  $p < 0.001$ ) in comparisson to the patients living in urban area.

**Conclusion:** This study confirmed that the people living in rural areas had a higher stage of oral cancer at the time of cancer diagnosis and longer hospital stay in comparison to the people living in urban area. Majority of patients did not have lymphovascular or perineural invasion.

**Key words:** oral cancer; smoking; alcohol; rural area; urban area; surgical treatment

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

### **OBRAZOVANJE**

Osnovnu školu i jezičnu (XVI.) gimnaziju pohađala je i završila u Zagrebu, 2017. godine.

Studij Dentalne medicine Medicinskog fakulteta u Splitu upisuje 2017. godine.

### **ZNANJA I VJEŠTINE**

Tijekom školskog obrazovanja sudjeluje na općinskim, županijskim i međužupanijskim natjecanjima iz Prve pomoći. U višim razredima srednjoškolskog obrazovanja pridružuje se Mladeži hrvatskog crvenog križa i volontira na organiziranim natjecanjima iz Prve pomoći. Pohađa dodatni tečaj njemačkog jezika tijekom cijelog školskog obrazovanja (stečena razina znanja - B2).

### **OSTALO**

U razdoblju od 2005. do 2012. godine pohađa i s uspjehom završava osnovne razrede „Plesne škole Ane Maletić“ u Zagrebu.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja rekreativno se bavi atletikom.

Na zadnjoj godini studija (2022./2023.) sudjeluje u organizaciji „1. kongresa studenata dentalne medicine u Splitu“. U istom razdoblju kao članica udruge studenata dentalne medicine „PreventiST“ posjećuje dječje vrtiće u Splitu u cilju edukacije i podizanja svijesti o važnosti oralne higijene.

## **11. PRILOZI**

## Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/23-01/91  
Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02

Split, 04.05.2023.

### IZVOD IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 7/2023

#### 14.

Dr.sc. Dinko Martinović, dr. med. iz Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split je uputio Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

*" Klinička i demografska obilježja bolesnika s karcinomom usne šupljine liječenih u KBC-u Split u razdoblju 2021. – 2023. godine "*

Istraživanje za potrebe završnog rada će se provesti u Zavodu za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split. Suradnik u istraživanju je Jelena Rašan, studentica Medicinskog fakulteta u Splitu.

Nakon razmatranja zamolbe, donesen je sljedeći

#### Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT  
IZV.PROF. DR. SC. LJUBO ŽNAOR