

ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA USNE ŠUPLJINE



Darko Macan

Klinička bolnica "DUBRAVA"

Klinika za kirurgiju lica, čeljusti usta

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

PLANOCELULARNI KARCINOM

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



KARCINOM USNE ŠUPLJINE

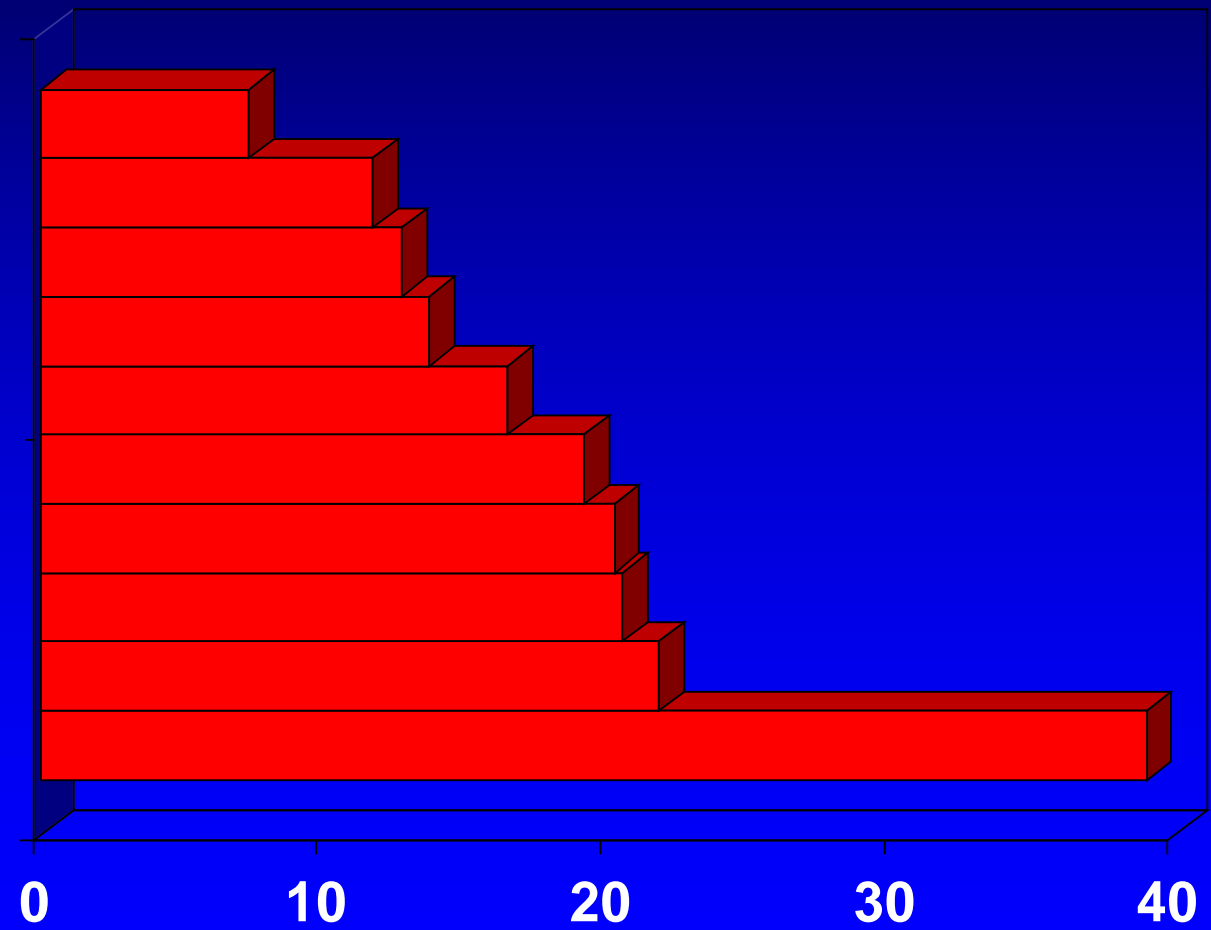
- 6. najčešći karcinom u svijetu
- najčešći maligni tumor glave i vrata
- najčešći u 7. desetljeću u razvijenim zemljama
- prividno u mlađih osoba u zemljama u razvoju
- muškarci : žene = 1,2 - 3,8 : 1
- SAD – usna šupljina i farinks (uključuje usnicu)
- 8. Ca - 4% u muškaraca, 2% u žena
 - 2013. - 27.450 novooboljelih i 5.510 umrlih
 - 2014. – 28.030 novooboljelih i 5.470 umrlih





KARCINOM GORNJEGA DIJELA DIŠNO PROBAVNOGA SUSTAVA zemljopisne razlike

- Sjeverna Europa
- Sjeverna Amerika
- Južna Amerika
- Istočna Europa
- Južna Europa
- Australija/ N.Z.
- Južna Afrika
- Azija
- Zapadna Europa
- Melanezija



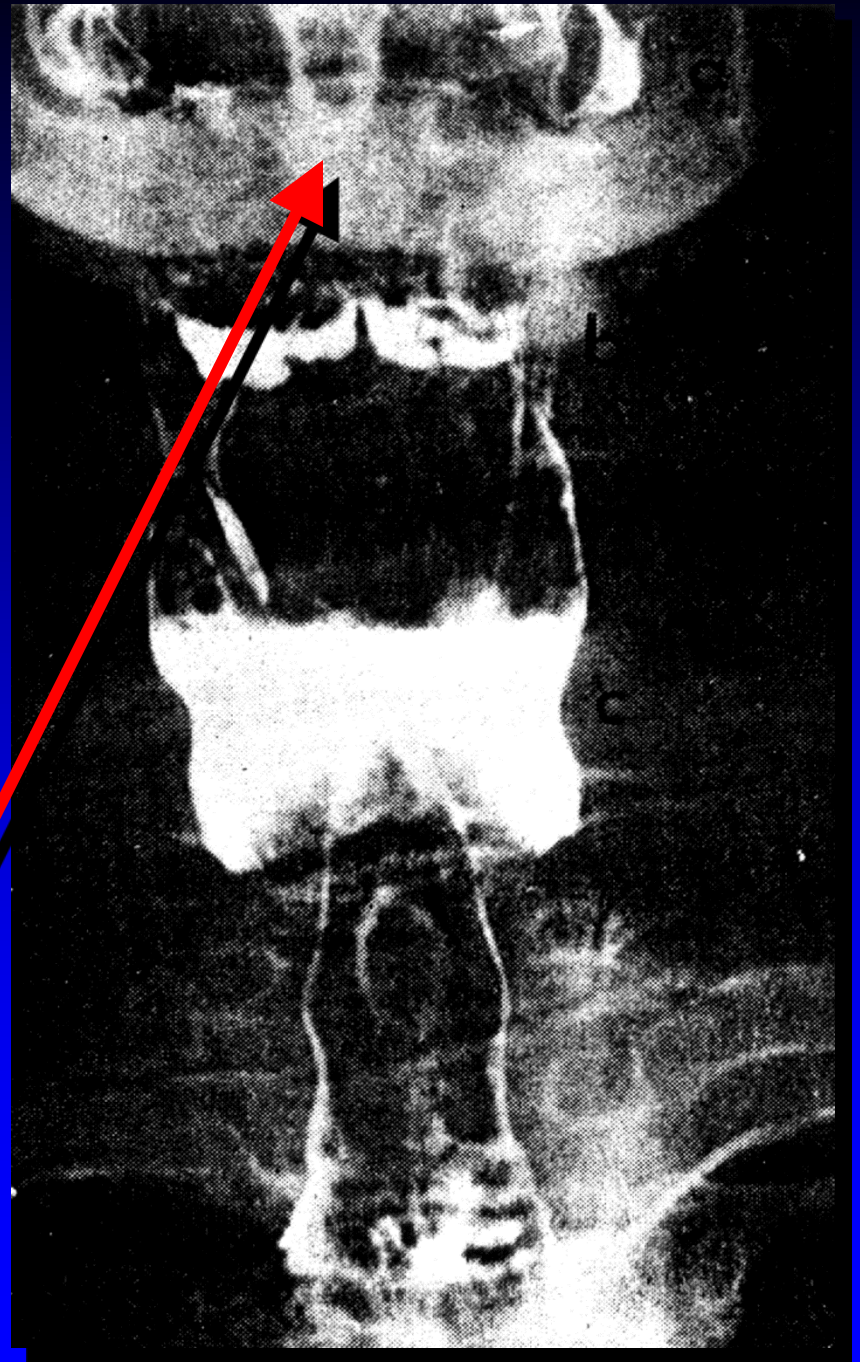
KARCINOM USNE ŠUPLJINE

zemljopisne i regionalne razlike

- Francuska
- Švicarska
- Škotska (azijski imigranti)
- Slovenija
- Indija

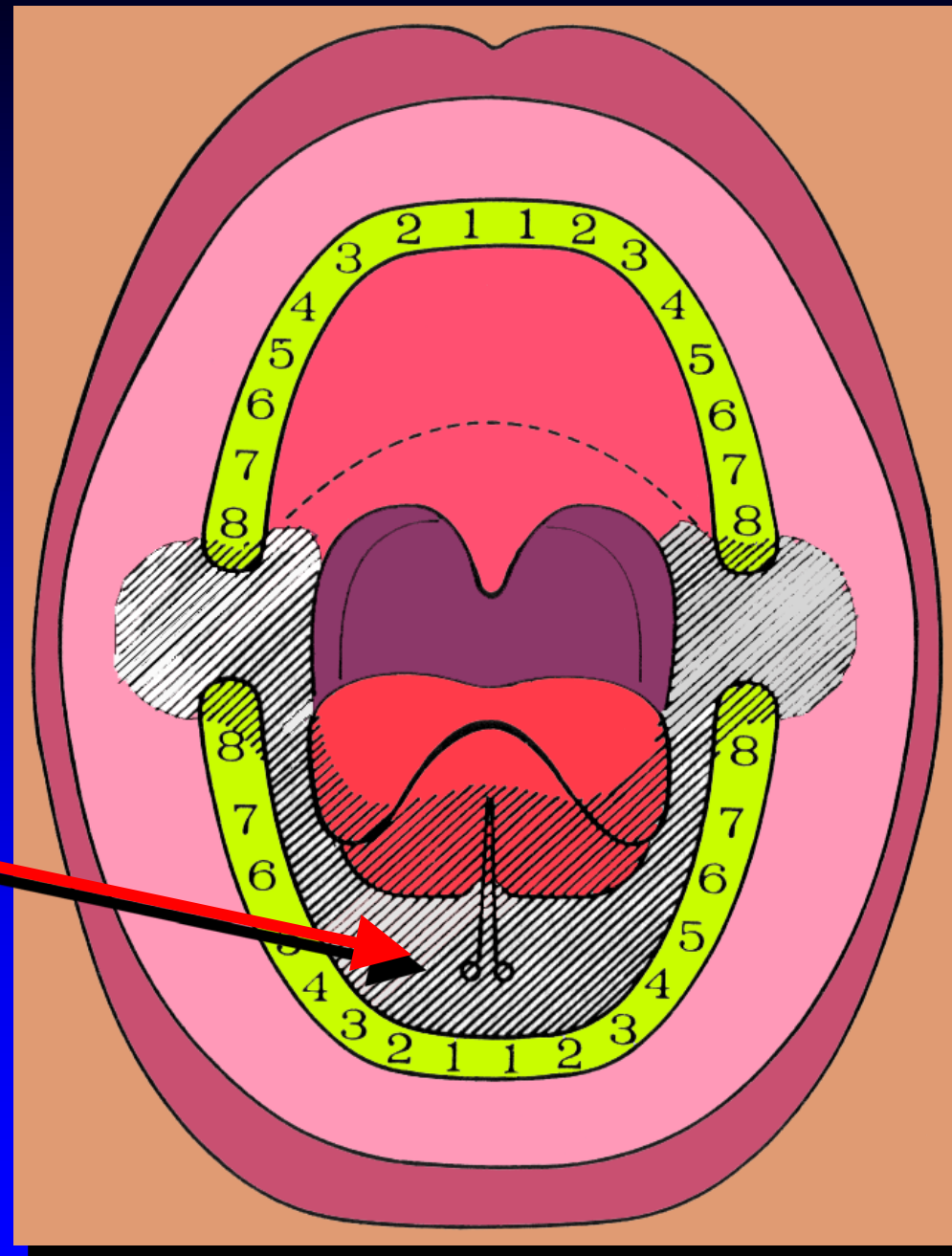
LEDERMAN 1956. i 1964.

- većina karcinoma gornjega dijela dišno probavnog sustava nastaje na specifičnim lokalizacijama.
- dno kanala kojim prolazi hrana čini rezervoar-sustav (dno usne šupljine, vlekule i piriformne udubine).



MOORE i CATLIN 1967.

- teorija o “zoni rizika”.
- 75% karcinoma usta nastaje na 25% površine usne šupljine.



RIZIČNI ČIMBENICI

ALKOHOL

DUHAN

RIZIČNI ČIMBENICI

- prehrana
- stanje zuba
- endogeni čimbenici
- prekancerozna stanja
 - sifilis
 - sideropenična disfagija
 - submukozna fibroza
- profesija
- virusne infekcije
- imunodeficit. stanja
- prekancerozne lezije
 - leukoplakija
 - eritroplakija
 - leukoeritroplakija

RIZIČNI ČIMBENICI PREHRANA

- Povećan rizik s hranom koja sadrži nitrite i nitrosamine (dimljena i usoljena riba, meso)
- Protektivno djelovanje vitamina i minerala

RIZIČNI ČIMBENICI

DUHAN

Glavna etiološka uloga:

NITROSAMINI

DUHAN

INDIJA

Nekontrirana privatna proizvodnja bez nadzora uzgoja, fermentacije, sušenja – povećana koncentracija nitrosamina

Uživanje duhana uz mješavinu betelovog lista, nasjeckanog areka oraha i praška gašenoga vapna

Indijci često istovremeno i puše

POVEZANOST ALKOHOLA S KARCINOMOM GLAVE I VRATA

- prepoznata u XIX. stoljeću
- 1910. istraživanja povezanosti s karcinomom usne šupljine
- 1950.-1960. SZO definitivno dokazuje ulogu alkohola u procesu karcinogeneze

UZROČNO-POS LJEDIČNA VEZA ALKOHOLA S KARCINOMOM

- USNA ŠUPLJINA
- FARINKS
- LARINKS
- JEDNJAK
- želudac
- rektum
- gušterača
- dojka

Biološki je razumno smatrati jačom povezanost alkohola i karcinoma na mjestima koja su izložena direktnom djelovanju alkohola.

ZDRUŽENO DJELOVANJE ALKOHOLA I DUHANA

Nije jasan način sinergističkog djelovanja alkohola i duhana, ali smatra se da alkohol pospješuje djelovanje duhana.

ZDRUŽENO DJELOVANJE ALKOHOLA I DUHANA - teorije

Dehidrirajuće djelovanje alkohola na sluznicu

Smanjivanje funkcije jetre (povećavaju se acetaldehidi u tkivu)

Smanjuje apsorpciju hranjivih tvari iz crijeva

ALKOHOL - glavni rizični čimbenik

- adventisiti i mormoni - apstinenti
- oboljelo 33% protestanata, 22% pije
59% katolika, 25% pije
4% židova, 2% pije
- alkohol - konstanta, duhan - pokazuje zemljopisnu ovisnost s obzirom na vrstu i način konzumiranja

ALKOHOL - glavni rizični čimbenik

- pušači koji ne piju imaju 2 - 4 puta veći rizik od nepušača
- pušači koji piju imaju 6 - 15 puta veći rizik od apstinenata
- najrjeđa lokalizacija karcinoma u apstinenata je dno usne šupljine - to je najčešća lokalizacija u onih koji prekomjerno konzumiraju alkohol

ALKOHOL - glavni rizični čimbenik

Ako pušač koji pije alkohol udvostruči količinu alkohola, ima veći rizik za nastanak KUŠ-e od onoga koji udvostruči broj cigareta.

ALKOHOL

Rizik prema vrsti alkoholnog pića

- Različite navike u raznim dijelovima svijeta (Shochu-Japan; Cachaca-Brazil)
- Različita mišljenja o utjecaju pojedinih vrsta alkoholnih pića

Najvažnije:

- Koncentracija alkoholnog pića ???
- Količina etanola ???

DJELOVANJE ALKOHOLA

ETANOL: nije karcinogen
nije mutagena tvar

METABOLITI: mutageni i citotoksični

ACETALDEHID i NITROSAMINI: karcinogeni

DJELOVANJE ALKOHOLA



LOKALNO DJELOVANJE ALKOHOLA

- rezervoar sustav
- nekeratinizirana sluznica
- povećava permeabilnost sluznice
- dehidrirajuće djelovanje - prodor karcinogena
- stvaranje acetaldehida iz alkohola djelovanjem mikroorganizama na dehidrogenazu
- razvoj karcinoma u režnjevima

MOGUĆI MEHANIZMI ALKOHOLNE KARCINOGENEZE

- Etanol sam po sebi nije karcinogen
- Metaboliti etanola: acetaldehid i superoksid su mutageni i citotoksični; acetaldehid je karcinogen
- Oštećenjem jetre (povećana aktivacija određenih karcinogena i smanjena mogućnost njihove eliminacije)
- Poremećaj hormonske ravnoteže
- Neizravno djelovanje: nedovoljna prehrana, manjak vitamina i minerala

Tumorska baza podataka KKLČU

- **3881 bolesnik**
- **1857 karcinoma usne šupljine**
- **851 štetne navike**

OBRADA EPIDEMIOLOŠKIH PODATAKA

- **Atributivni rizik (AR)** - razlika rizika u izloženoj i neizloženoj skupini.

Izračunali smo ga kao proporciju incidencije u izloženoj skupini, koju možemo pripisati određenom čimbeniku.

OBRADA EPIDEMIOLOŠKIH PODATAKA

- **Relativni rizik (RR)** - omjer proporcije bolesnih u izloženoj i u neizloženoj skupini
- **Odds ratio (OR)** - aproksimativni relativni rizik - omjer proporcije bolesnih i zdravih u izloženoj i u neizloženoj skupini

IZLOŽENA SKUPINA

Bolesnici s karcinomom

REZERVOARA usne šupljine:

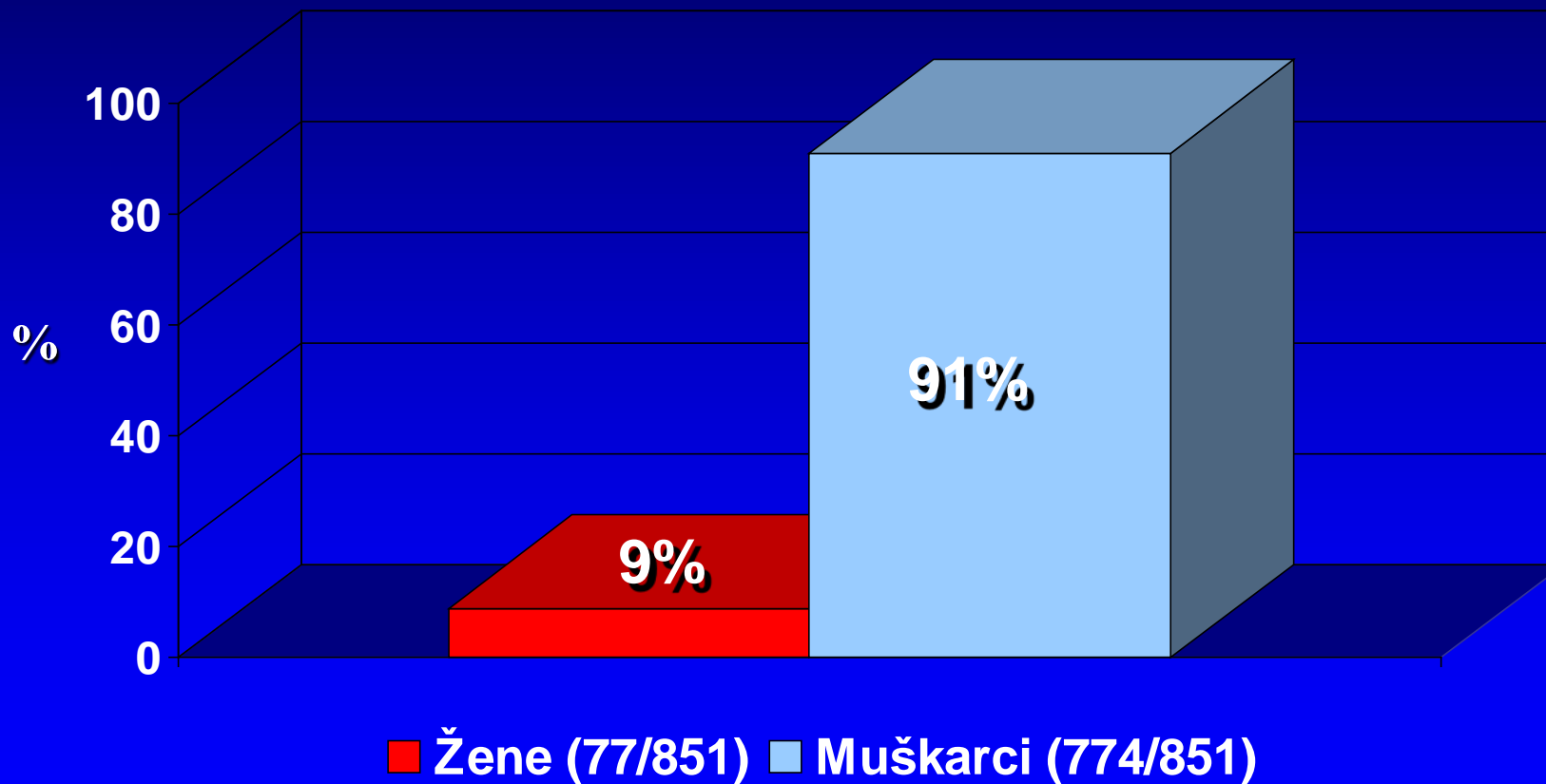
- dno usne šupljine
- retromolarno područje
- jezik
- gingiva mandibule

NEIZLOŽENA SKUPINA

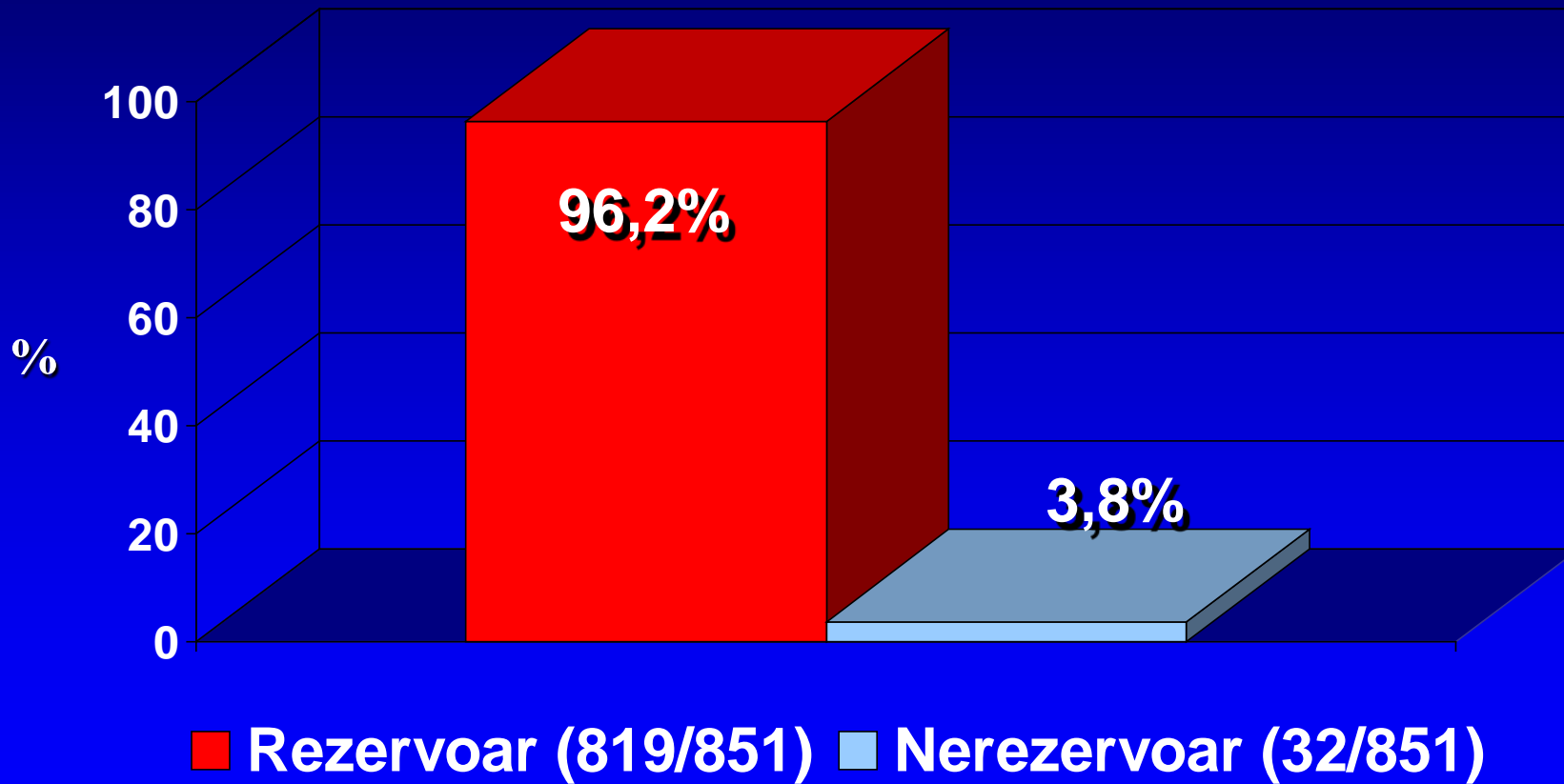
Bolesnici s karcinomom
NEREZERVOARA usne šupljine:

- obraz
- gingiva maksile
- nepce

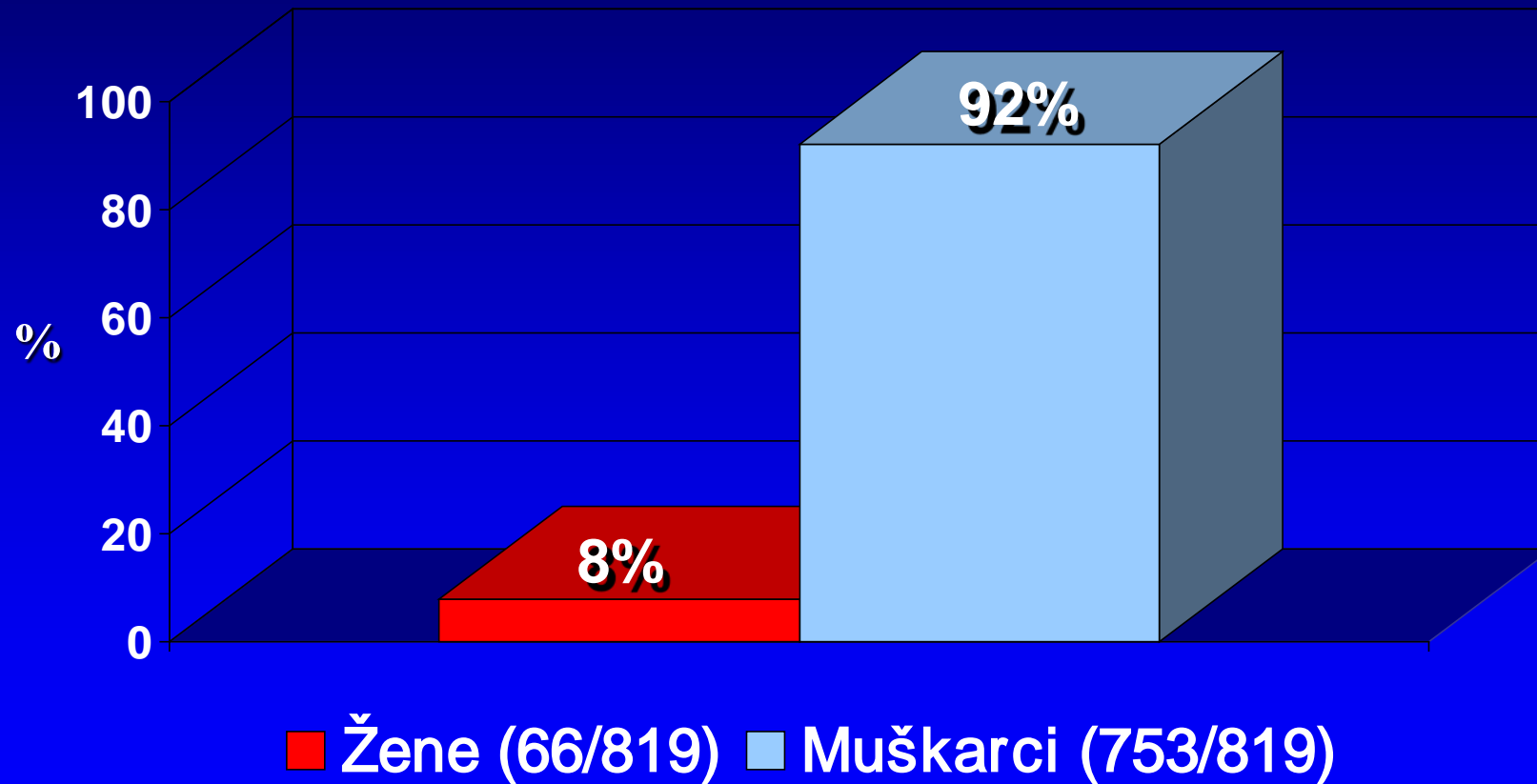
KARCINOM USNE ŠUPLJINE PREMA SPOLU



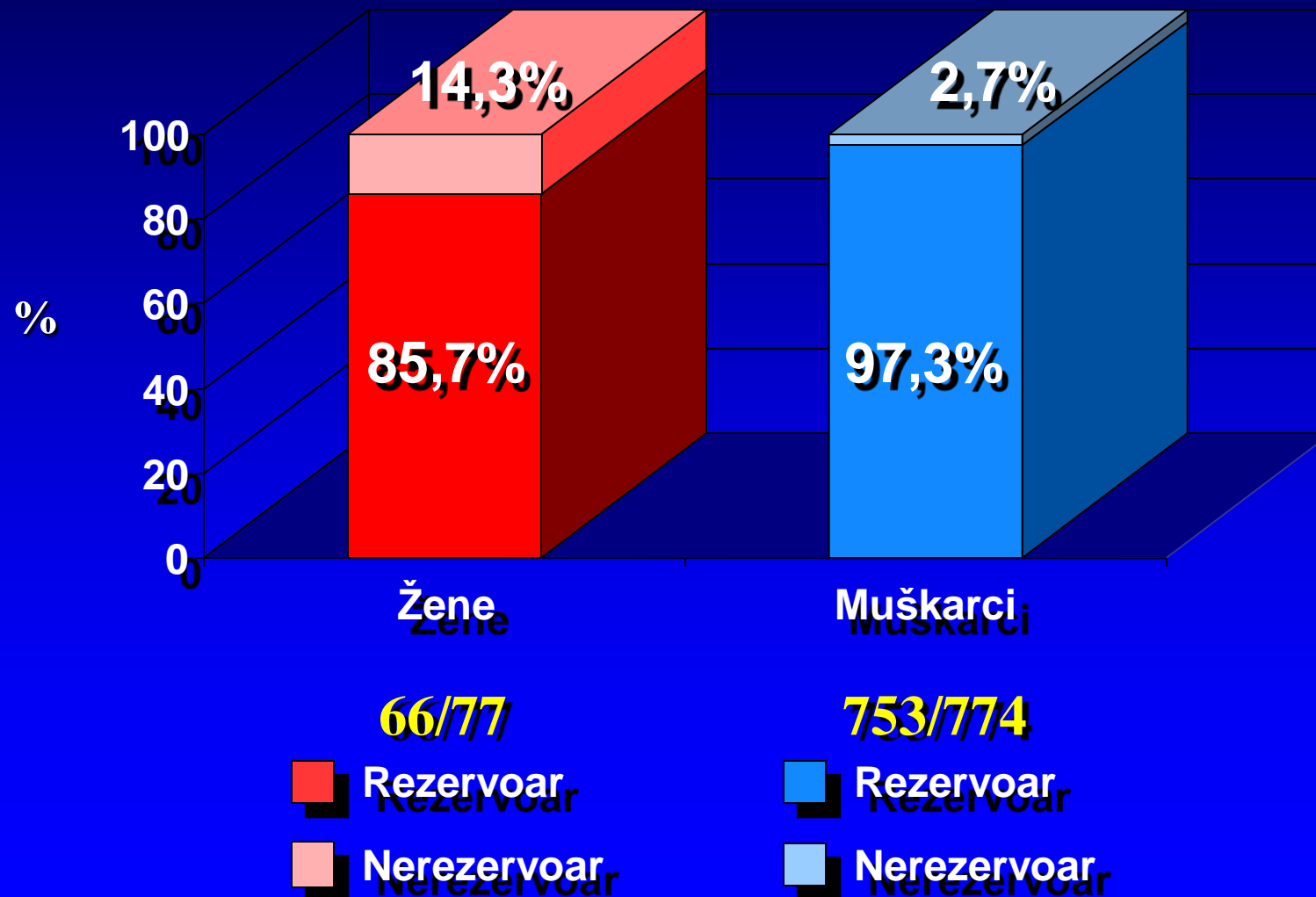
KARCINOM USNE ŠUPLJINE PREMA LOKALIZACIJI



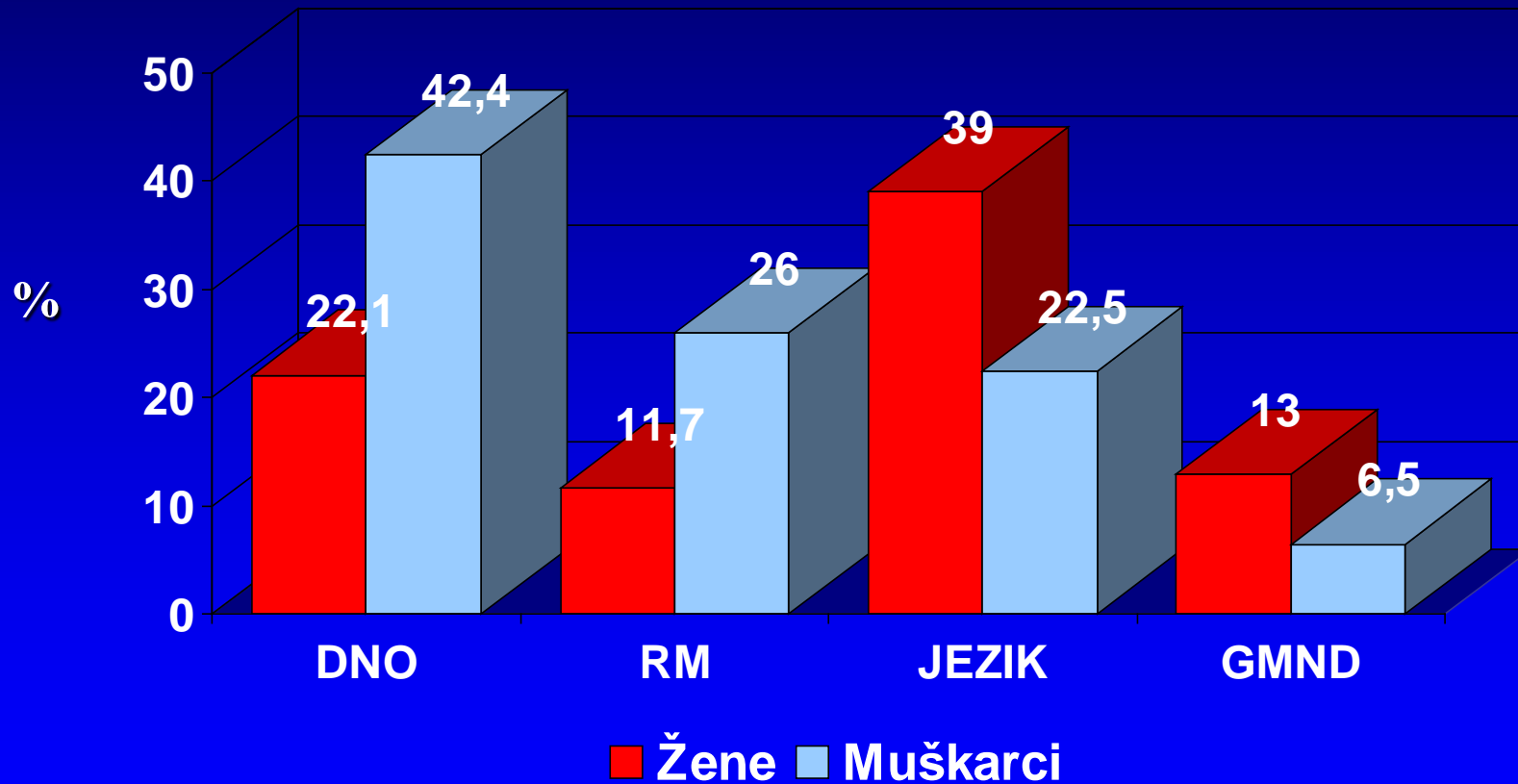
KARCINOM REZERVOARA USNE ŠUPLJINE PREMA SPOLU



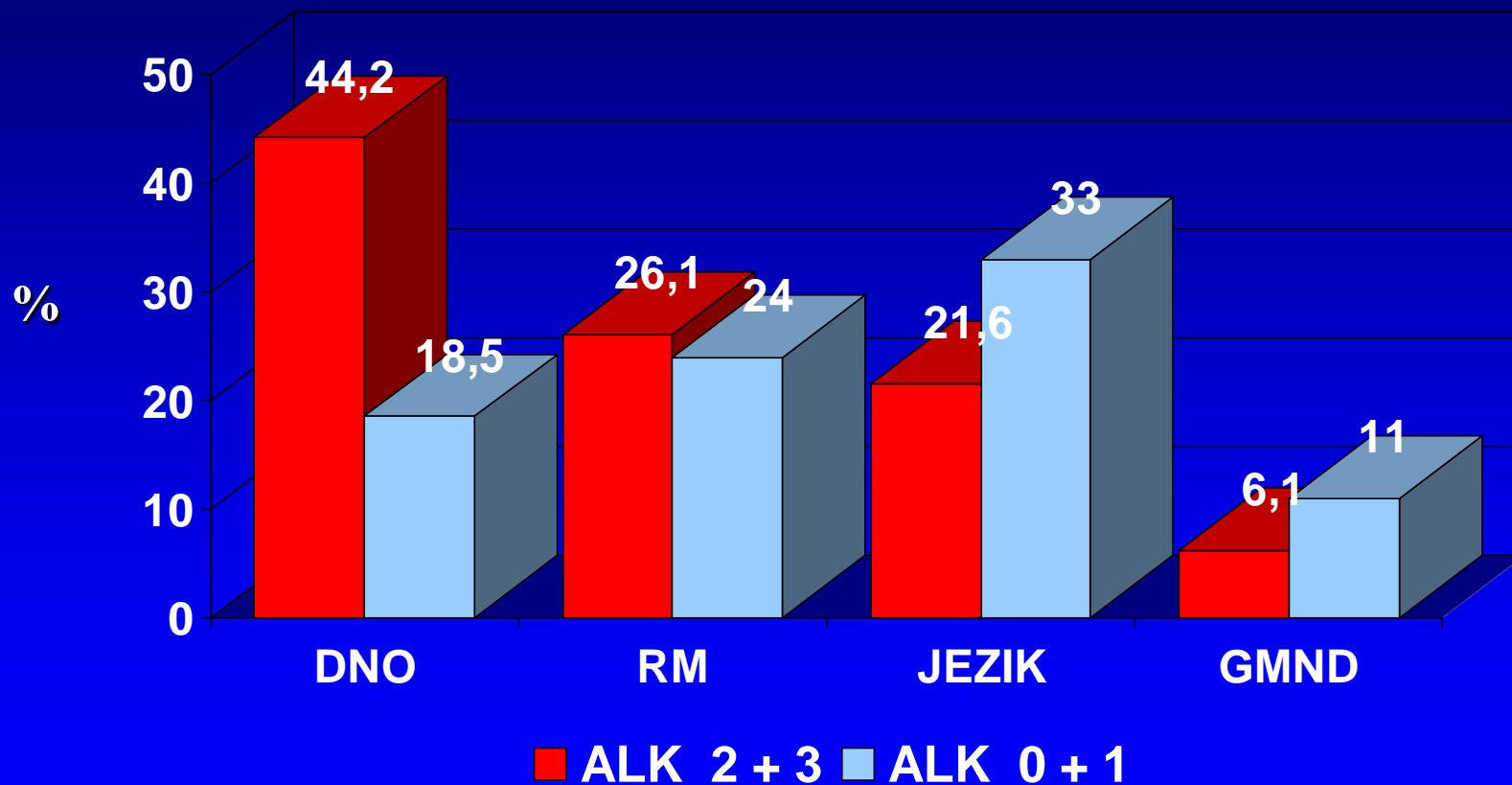
LOKALIZACIJE KARCINOMA USNE ŠUPLJINE PREMA SPOLU



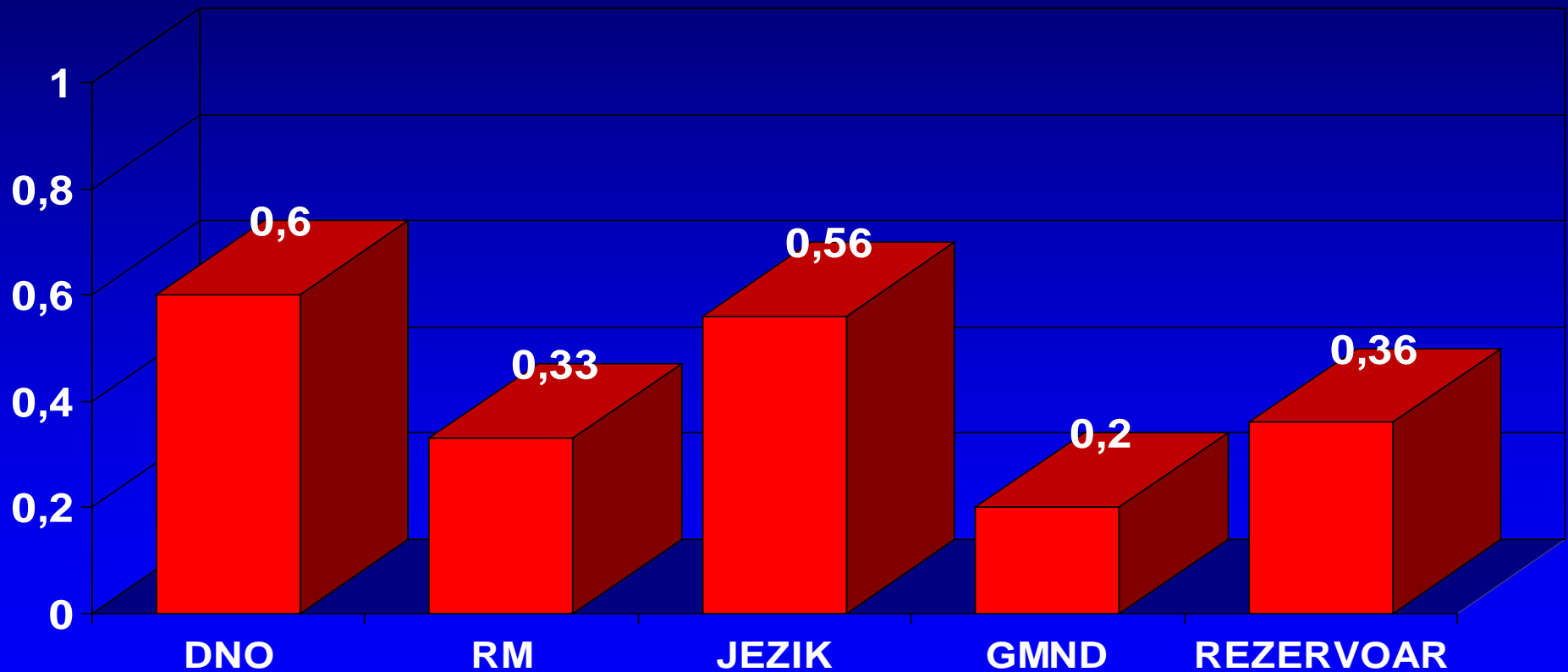
LOKALIZACIJE KARCINOMA REZERVOARA USNE ŠUPLJINE PREMA SPOLU



KONZUMIRANJE ALKOHOLA U MUŠKARACA S KARCINOMOM USNE ŠUPLJINE PREMA LOKALIZACIJAMA

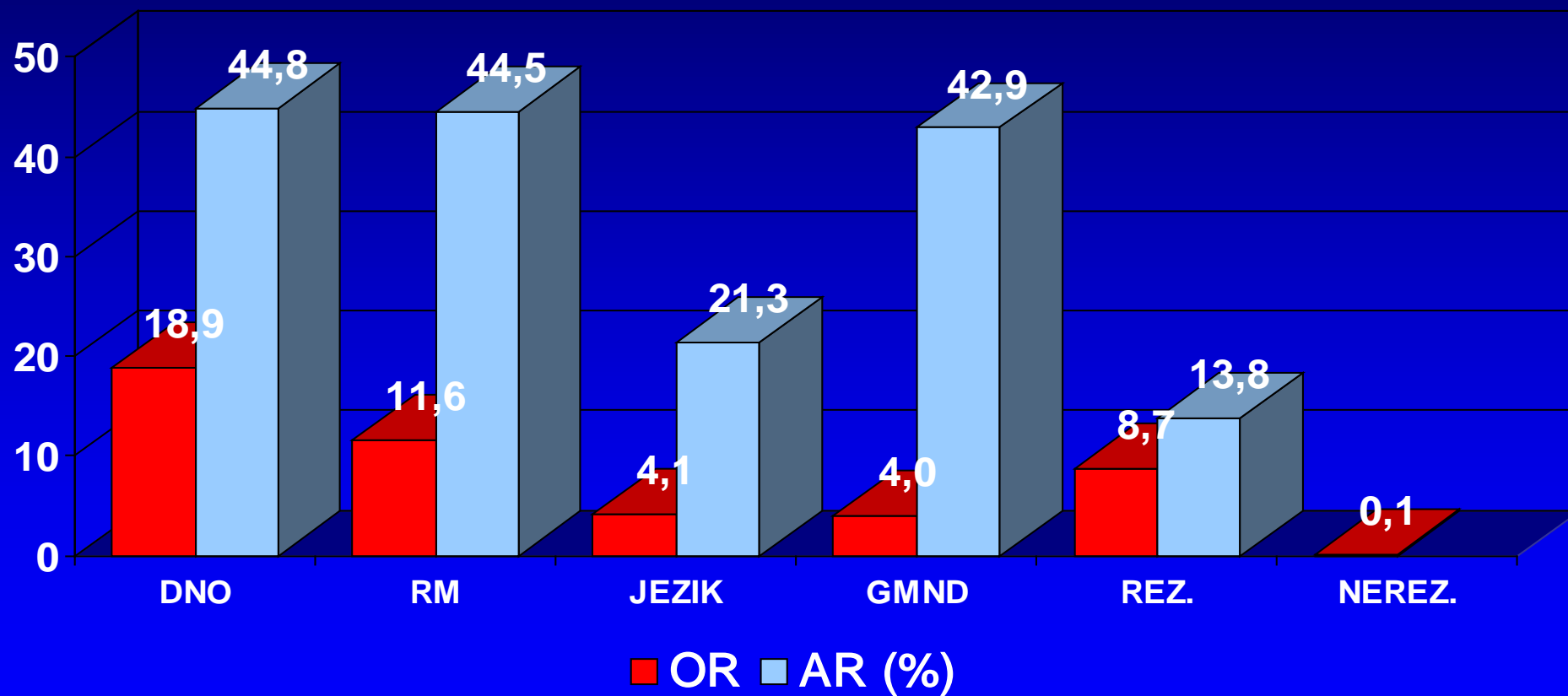


“OR” ZA MUŠKARCE PUŠAČE U ODNOSU NA NEPUŠAČE KOJI NE KONZUMIRAJU ALKOHOL



ALKOHOL = 0

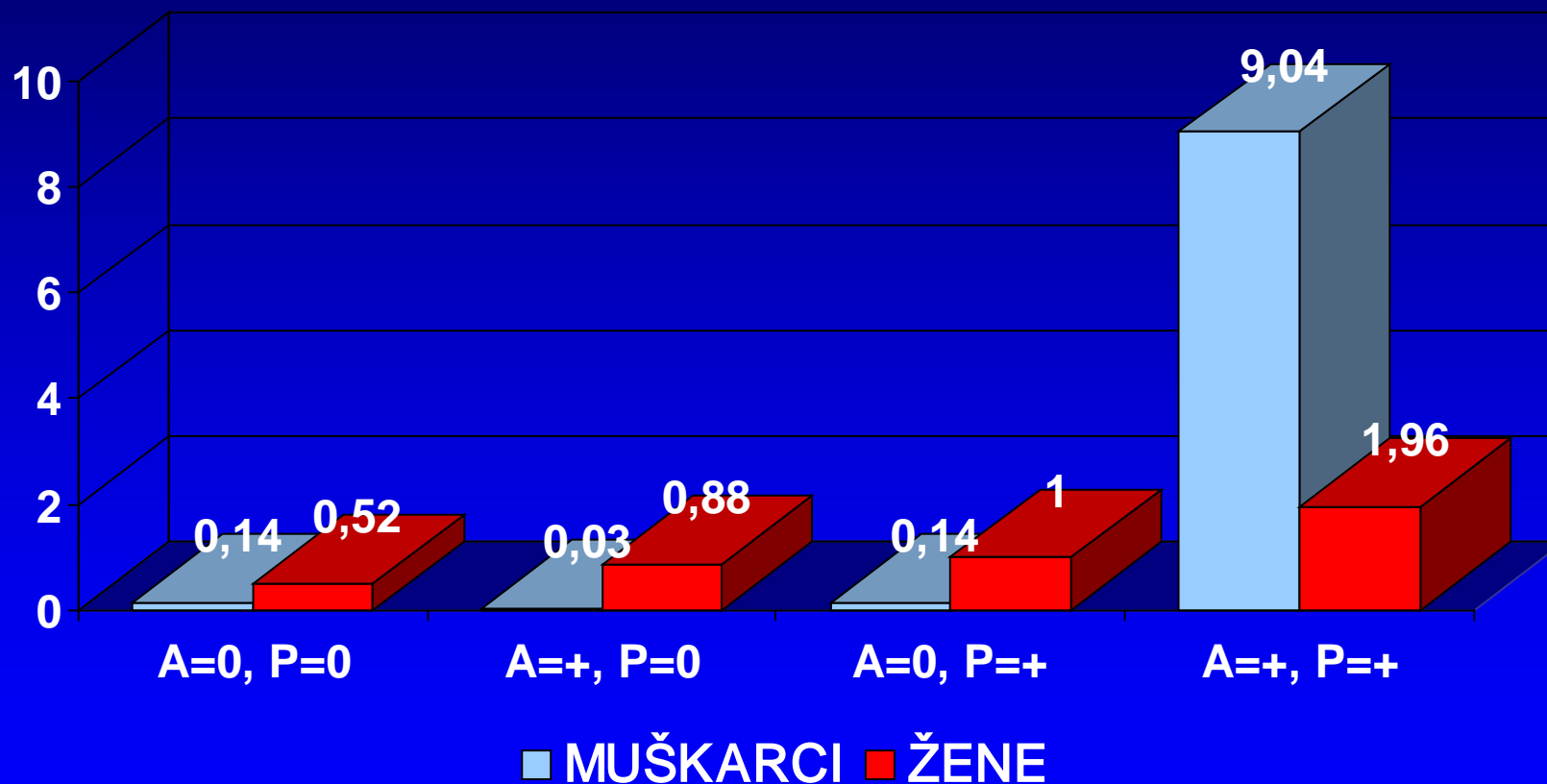
SINERGIZAM ALKOHOLA I DUHANA PREMA LOKALIZACIJI ZA OBA SPOLA



KOMBINACIJA RIZIČNIH ČIMBENIKA

REZERVOAR : NEREZERVOAR

MUŠKARCI : ŽENE



ZAKLJUČCI

- svakodnevno konzumiranje alkohola u muškaraca bitno je povezano s nastankom karcinoma rezervoara usne šupljine, posebice s karcinomom dna usne šupljine i jezika
- nijedna lokalizacija karcinoma usne šupljine u žena, pa niti karcinom rezervoara, nije bitno povezana s konzumiranjem alkoholnih pića

ZAKLJUČCI

- **muškarci su slabo osjetljivi na pojedinačne rizike, tj. na pojedinačno djelovanje alkohola i duhana, ali izrazito su osjetljivi na sinergističko djelovanje alkohola i duhana**
- **za prevenciju karcinoma usne šupljine muškarci moraju prestati piti ili pušiti**

ZAKLJUČCI

- žene su osjetljivije od muškaraca na pojedinačno djelovanje rizičnih čimbenika i osjetljivije su na djelovanje alkohola nego duhana, ali su bitno manje osjetljive na sinergističko djelovanje alkohola i duhana
- za prevenciju oralnoga karcinoma žene moraju prestati i piti i pušiti

SVRHA ISTRAŽIVANJA

- utvrditi nastaje li karcinogeno djelovanje alkohola na sluznicu usne šupljine kratkotrajnim neposrednim kontaktom pri konzumaciji alkoholna pića ili dugotrajnim djelovanjem alkohola izlučenoga u slini
- koliko je trajanje neposrednoga kontakta alkohola i sluznice, a koliko je djelovanje alkohola izlučenoga u slini na različitim dijelovima sluznice usne šupljine

SVRHA ISTRAŽIVANJA

- statistički obraditi epidemiološke podatke s ciljem utvrđivanja uloge štetnih navika, posebice alkohola, u nastanku karcinoma pojedinih lokalizacija u usnoj šupljini
- utvrditi odgovaraju li koncentracije alkohola na sluznici usne šupljine distribuciji karcinoma sluznice usne šupljine, tj. može li se alkohol smatrati karcinogenom

ISPITANICI

- 30 dragovoljaca
- jednokratno konzumirali 1,5 dl viskija
- mjerenje koncentracije alkohola u dnu usne šupljine, prednjem dijelu gornjega vestibuluma i na nepcu
- mjerenje koncentracije alkohola 1, 10, 20, 30 i 60 minuta nakon konzumacije
- po ispitaniku 15 mjerenja, ukupno 450

Q.E.D. Quantative Enzyme Diagnostic

- Dobra, brza, točna i specifična kvantitativna metoda za određivanje koncentracije alkohola u krvi
- Uz dobru suradnju ispitanika i upućenost ispitivača jednostavna je za rukovanje

NOVO

ALKOHOL TEST U SLINI

NOVA TEHNOLOGIJA.....za točno određivanje alkohola u slini

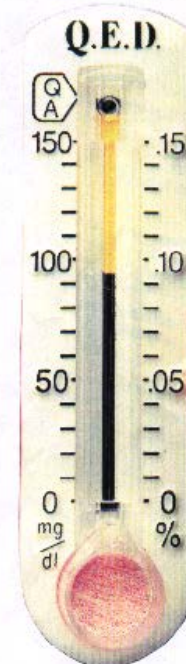
Q.E.D.TM

Kvantitativna enzimski dijagnostika

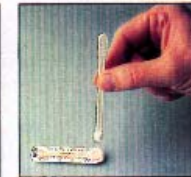
BRZO

JEDNOSTAVNO

JEDNOKRATNA UPOTREBA



1. Natopite kolektor slinom.



2. Nanesite uzorak.



3. Očitajte rezultat nakon 2 min.

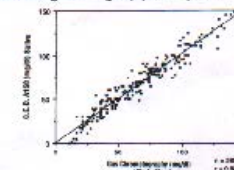
JEDNOSTAVNO ZA UPOTREBU

TOČNO-dokazana korelacija s krvnim analizama

BRZO-rezultati nakon 2 minute

QA-TOČKA-kontrola kvalitete za svaki test

U kliničkim ispitivanjima, konc. alkohola u slini (Q.E.D Alkoholi test) pokazuje visoku korelaciju s konc. alkohola u krvi (plinska kromatografija); $r=0,98$.

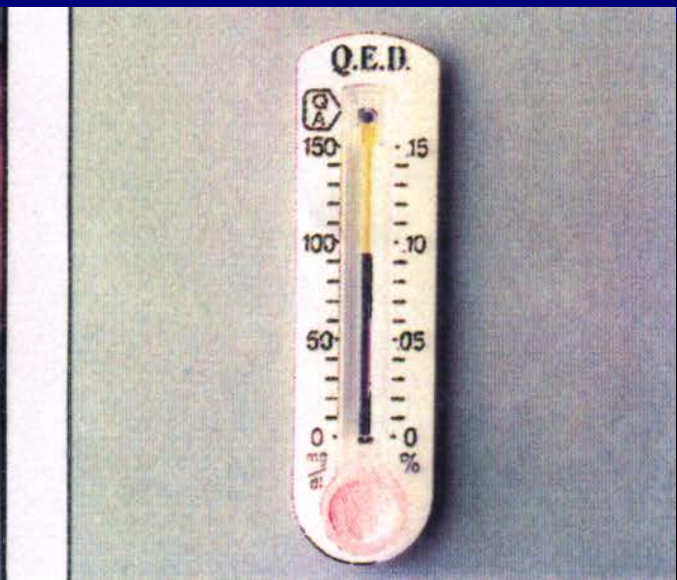
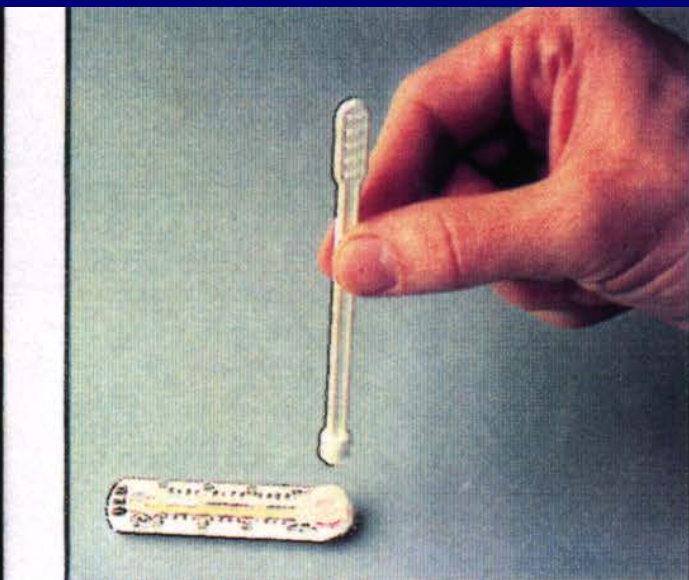


Data of 16 Study conducted on Traian Jilovanu University Hospital, Department of Emergency Medicine.

HERBOS
DIJAGNOSTIKA
u suradnji sa

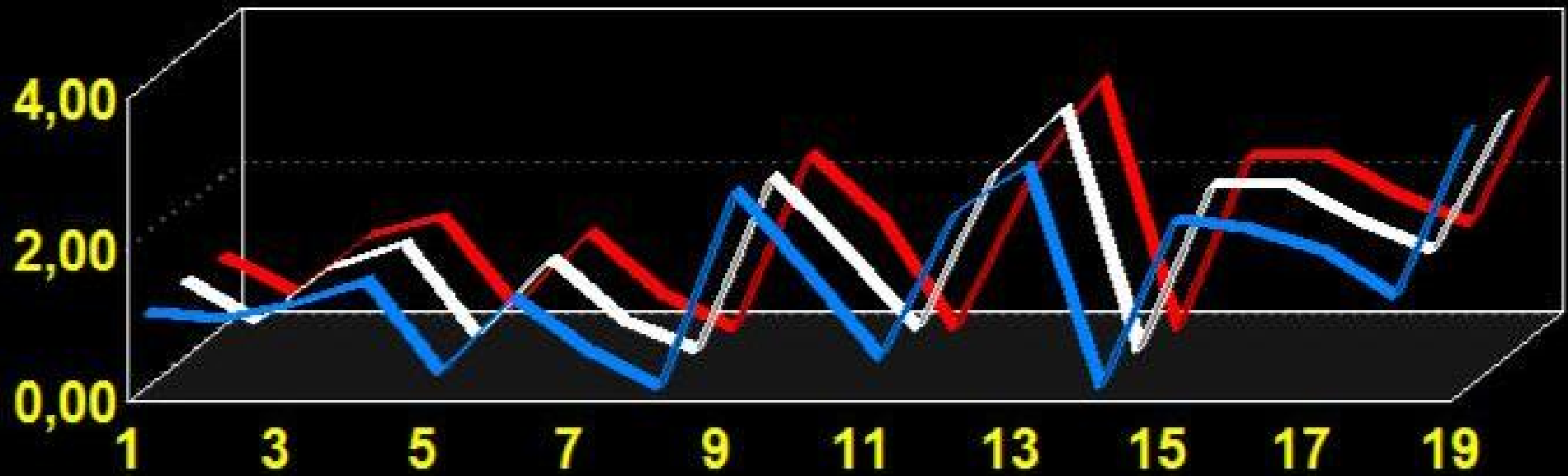
Enzymatics, Inc.

U Stanici za hitnu pomoć, Zagreb i Centru za kriminalistička vještačenja MUP-a Republike Hrvatske provedena su slična istraživanja.
GC serum $r=0,97$
Enzimatski, serum $r=0,98$

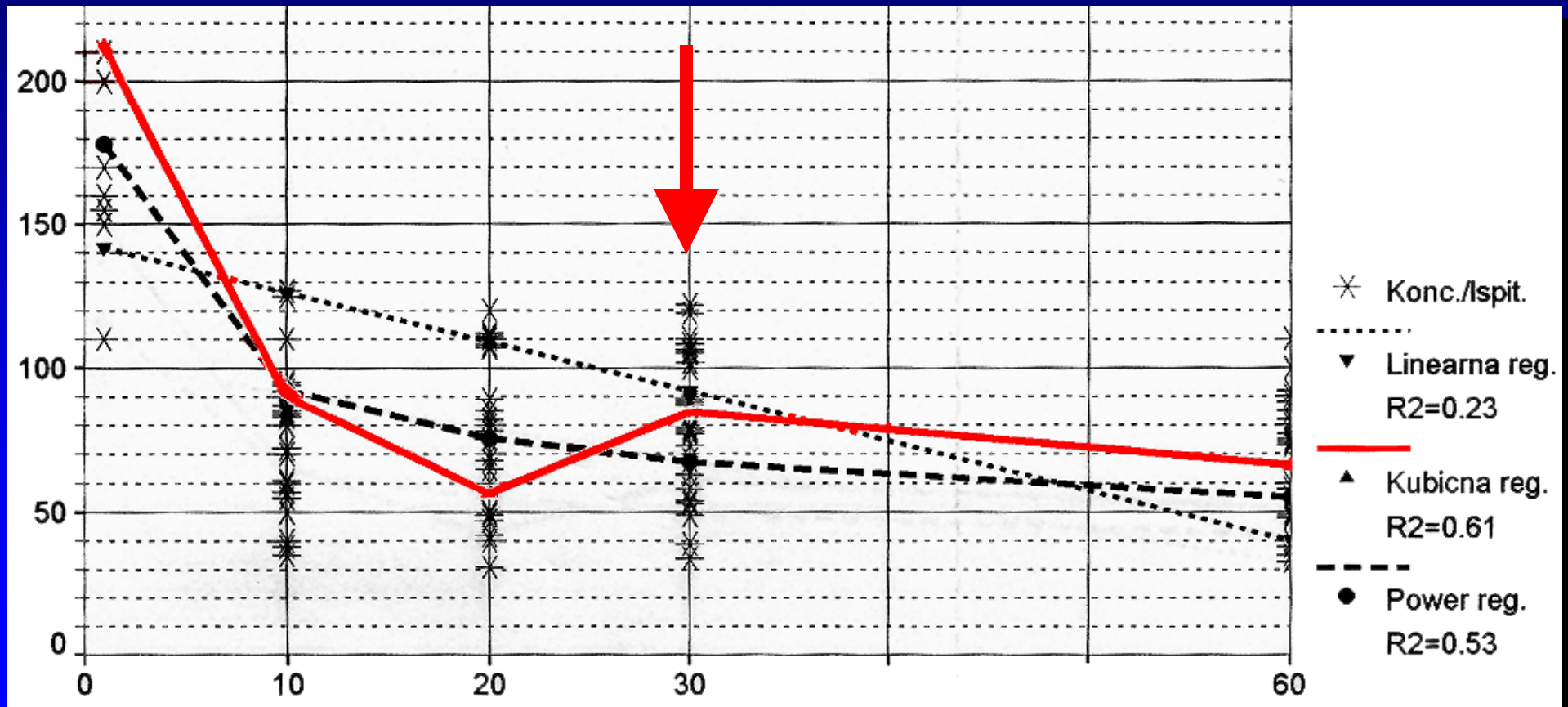


Slina : Serum

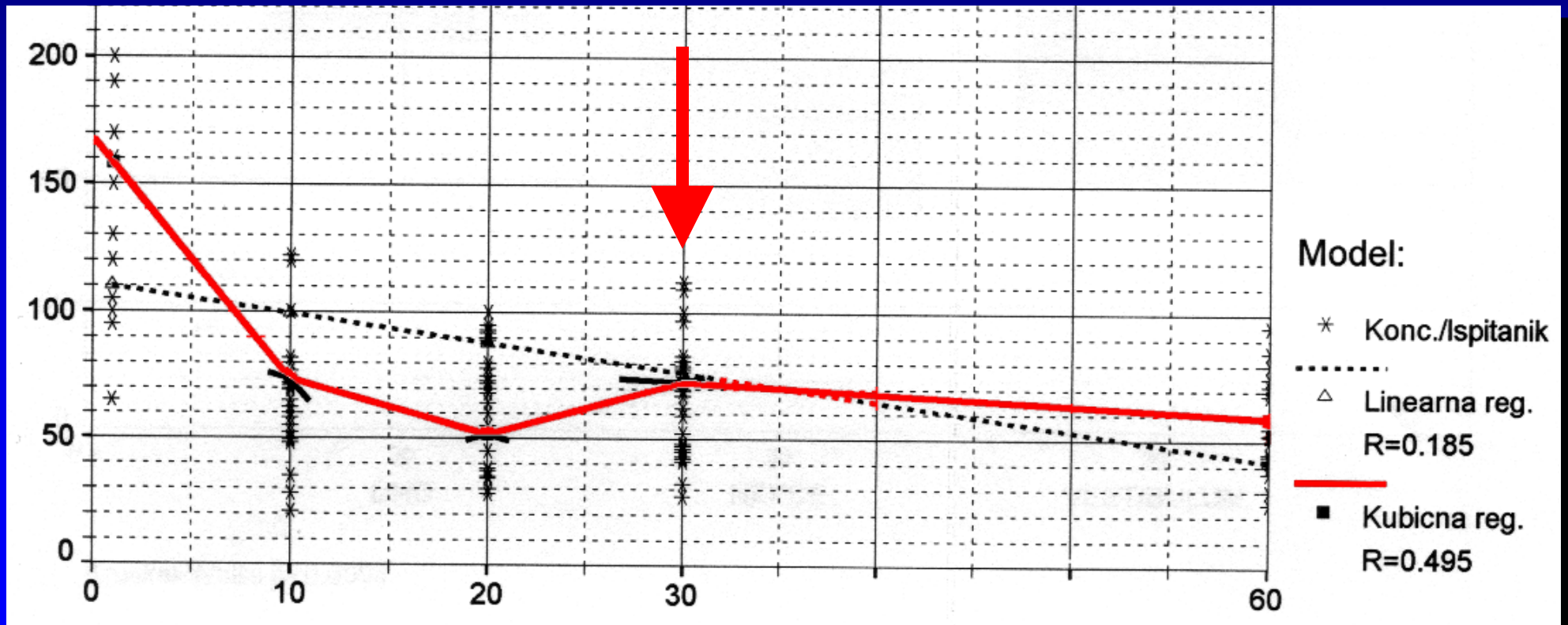
■ QED ■ UV ■ GC



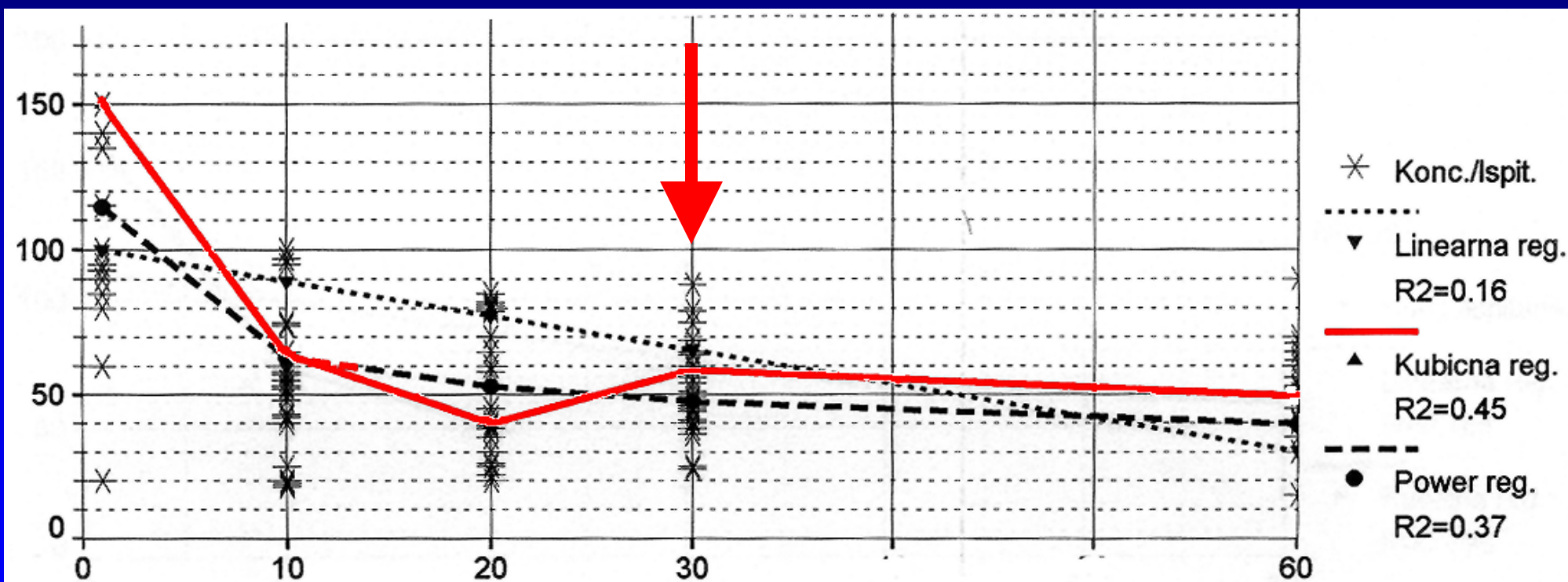
KONCENTRACIJA ALKOHOLA U DNU USNE ŠUPLJINE



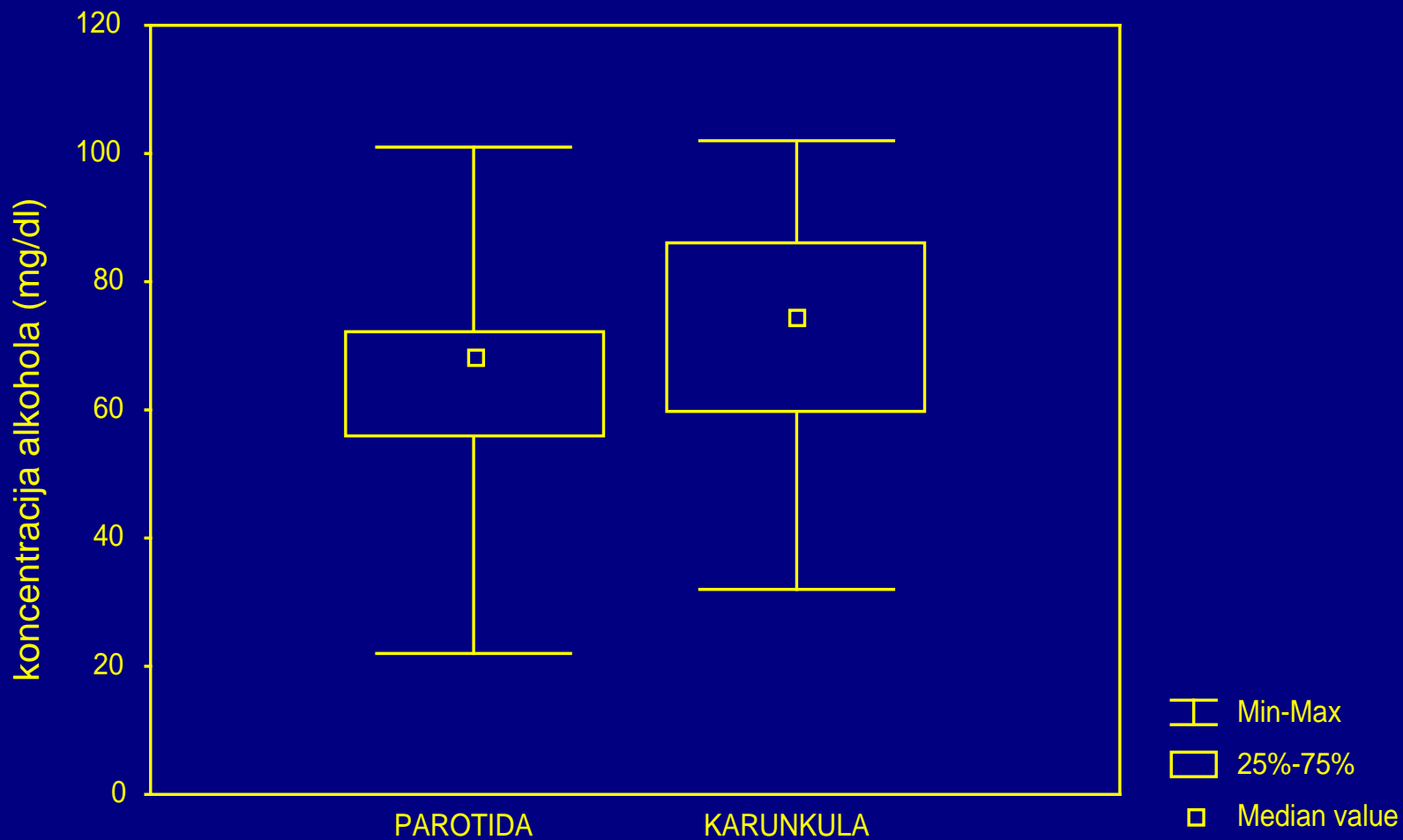
KONCENTRACIJA ALKOHOLA U VESTIBULUMU



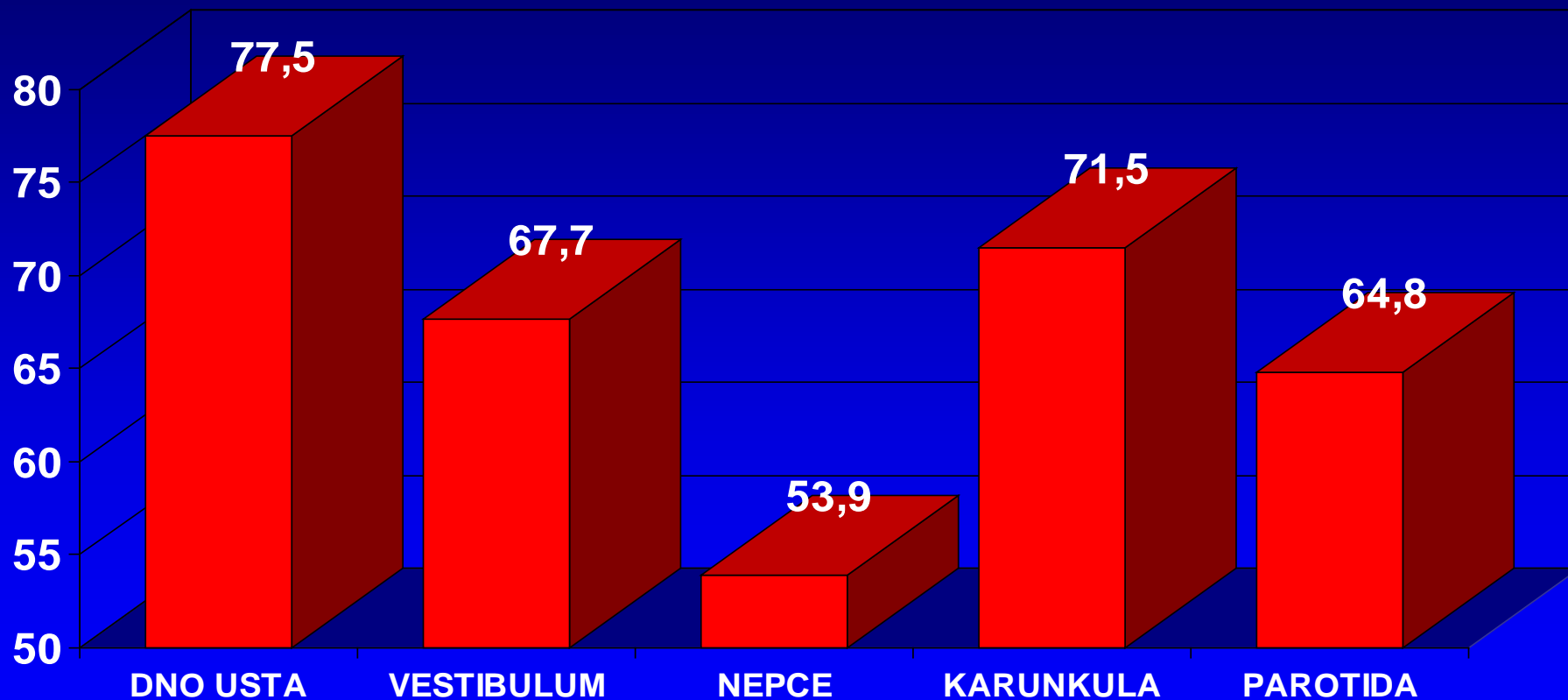
KONCENTRACIJA ALKOHOLA NA NEPCU



Koncentracija alkohola - parotida i karunkula



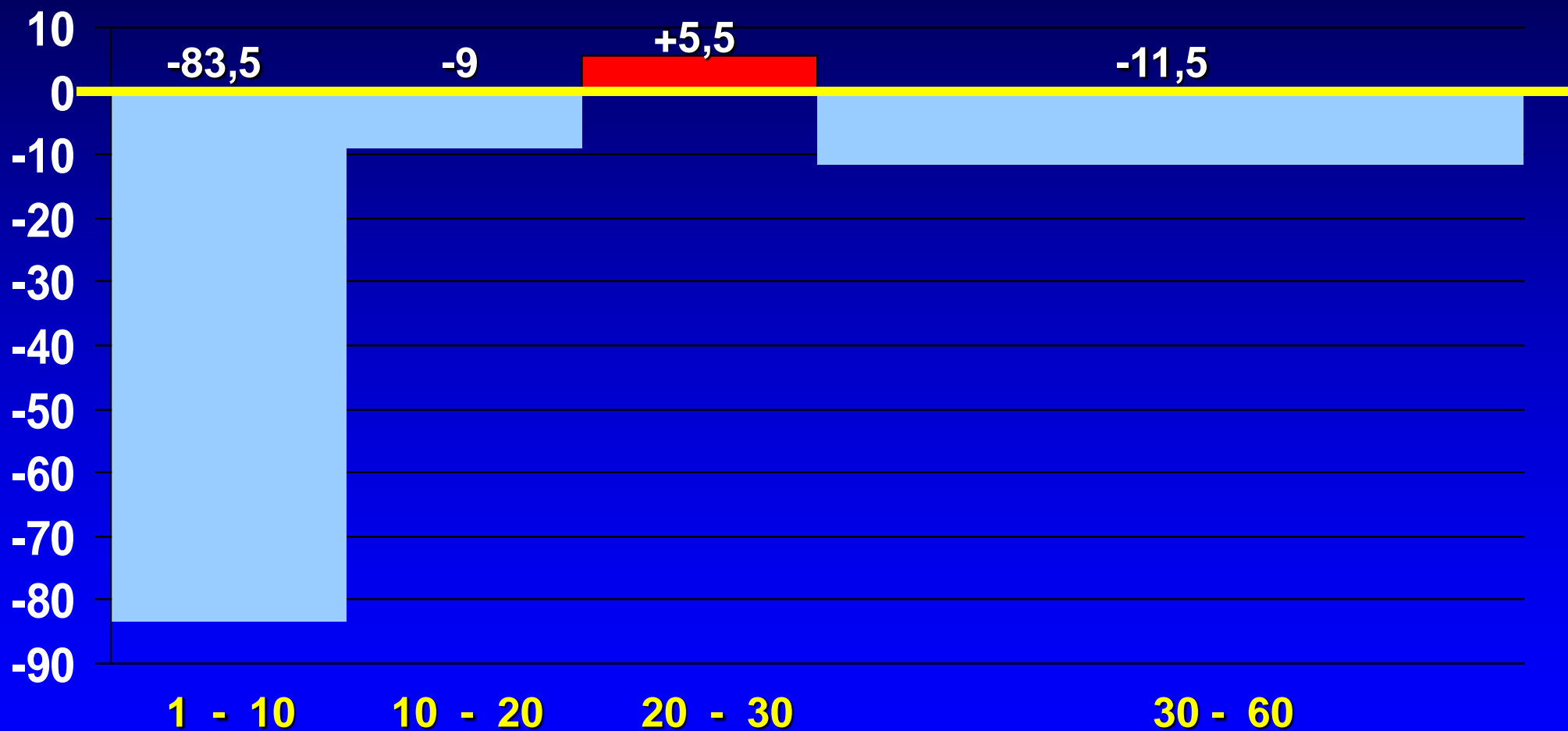
KONCENTRACIJA ALKOHOLA U SLINI U 30. MINUTI



P vrijednosti koncentracije alkohola u slini u različitim lokalizacijama prema vremenu

LOKALIZACIJA	VRIJEME				
	1'	10'	20'	30'	60'
dno/vestibulum	0,0016	0,0227	0,1151	0,0291	0,1389
dno/nepce	0,0006	0,0013	0,0007	0,0002	0,0069
vestibulum/nepce	0,1702	0,0675	0,0665	0,1491	0,0617
karunkula/parotida				0,0114	

DINAMIKA ALKOHOLA U DNU USNE ŠUPLJINE



ZAKLJUČCI

- u svih ispitanika koncentracija alkohola bitno je veća u slini u području karunkule, nego u parotidnoj slini
- koncentracija alkohola bitno je veća u dnu usne šupljine, nego na nepcu i u prednjem gornjem vestibulumu, odnosno u području usne šupljine koje je u funkciji rezervoara

ZAKLJUČCI

- visoka koncentracija alkohola zadržava se u ustima najdulje 10 minuta, a zatim se smanjuje do 20 min. nakon konzumacije
- u 30. minuti koncentracija alkohola ponovo raste u slini na svim lokalizacijama - dokaz da se u to vrijeme u slini izlučuje apsorbirani alkohol

ZAKLJUČCI

- lokalizacije povišene koncentracije neposrednoga alkohola i povišene koncentracije u slini izlučenoga alkohola podudaraju se s tipičnim lokalizacijama karcinoma u usnoj šupljini - dokaz da se alkohol može smatrati karcinogenom

ZAKLJUČCI

- sa sigurnošću se može pretpostaviti da alkoholičar tijekom 7,7 sati resorpcije jednokratno konzumiranoga alkohola popije još nekoliko pića i stoga alkoholičari imaju stalno djelovanje određene koncentracije alkohola na sluznicu usne šupljine, posebice rezervoara

ZAKLJUČCI

- za sluznicu usne šupljine štetnije je dugotrajno djelovanje alkohola izlučenog u slini, nego kratkotrajno djelovanje visoke koncentracije alkohola neposrednim kontaktom nakon konzumacije alkoholna pića

ZAKLJUČCI

- **Sinergizam alkohola i duhana**
- **Nezavisna uloga alkohola**
- **Količina alkohola**
- **Veća konc. u sublingvalnoj slini**
- **Direktno djelovanje alkohola u dnu usne šupljine**

