Oralne lezije uzrokovane HPV-om - retrospektivna studija

Šimunović, Darko

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:118184

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Darko Šimunović

ORALNE LEZIJE UZROKOVANE HPV-OM – RETROSPEKTIVNA STUDIJA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2016.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj: izv. prof. dr. sc. Vlaho Brailo

Lektor hrvatskog jezika: Martina Matijašević, profesor hrvatskog i engleskog jezika

Lektor engleskog jezika: Martina Matijašević, profesor hrvatskog i engleskog jezika

Rad sadrži 21 stranicu

2 tablice

4 slike

1 CD

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Vlahu Brailu koji mi je pomagao i usmjeravao me tokom izrade diplomskog rada.

Hvala obitelji i djevojci na beskonačnoj potpori i motivaciji pri ispunjavanju vlastitih ciljeva.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. SVRHA RADA 7

3. MATERIJALI I POSTUPCI 8

4. REZULTATI 9

5. RASPRAVA 11

6. ZAKLJUČAK 14

7. SAŽETAK 15

8. SUMMARY 16

9. LITERATURA 17

10. ŽIVOTOPIS 21

POPIS SKRAĆENICA

HPV – Humani papiloma virus

DNK – Deoksiribonukleinska kiselina

OPCK – Oralni planocelularni karcinom

1. UVOD

Humani papiloma virus (HPV) pripada obitelji *Papillomaviridae* (1). To je mali DNK virus sa 7900 nukleotidnih baza (2). Prisutan je od najranijih dana pa se smatra da je moguć prijenos preko majke (perinatalno). Ipak, većinom se prenosi horizontalnim putem: seksualnim kontaktom, autoinokulacijom, direktnim kontaktom ili kontaminiranim predmetima (3). Različiti genotipovi HPV-a pronađeni su u anogenitalnom traktu, uretri, na koži, grkljanu, traheo-bronhalnoj i sluznici usne šupljine (Tablica 1.). Uzrokuju širok spektar infekcija, uključujući obične bradavice, genitalne bradavice, rekurentnu respiratornu papilomatozu, pločaste intraepitelijalne lezije niskog i visokog stupnja te karcinome anusa, vagine i cerviksa (4). U ustima može biti prisutan ne uzrokujući kliničke promjene, ali može i uzrokovati hiperplastične lezije oralne sluznice: papilloma, condyloma acuminatum, verruca vulgaris i hyperplasia epithelialis focalis (5).

Tablica 1. Oralne lezije i asocirani HPV genotip. Preuzeto: (5)

Oralna lezija	HPV genotip
Papilloma	6, 11
Condyloma acuminatum	6, 11
Verruca vulgaris	2, 4
Hyperplasia epithelialis focalis	13, 32

Papilloma ili papilom je benigni tumor sluznice, uglavnom uzrokovan genotipovima HPV 6 i 11. Uglavnom se pojavljuje od 3. do 5. desetljeća života (5). Najčešće se pojavljuje na mekom nepcu, jeziku, frenulumu jezika i donjoj usni. U većini slučajeva

su solitarni i veličine do 1 cm. Imaju egzofitičan rast i javljaju se kao hiperplastična izraslina s uskom bazom. Površina može pokazivati prstoliku strukturu, a boja varira od bijele do roza ovisno o stupnju keratiniziranosti i vaskularizacije (6).



Slika 1. Papilom sluznice usne šupljine. Preuzeto: (7)

Condyloma acuminatum ili genitalna bradavica, učestala je benigna lezija koja se većinom javlja u anogenitalnom području (8). Prenosi se spolnim putem oralno-analno-genitalno, autoinokulacijom s genitalija i anusa (9) ili maternalnom transmisijom. U ustima se javlja kao bjelkasti ili ružičasti nodul sa širokom bazom i površinom oblika cvjetače. Često se nalaze na jeziku, usni, nepcu i dnu usne šupljine (6). U genitalnom traktu, termini papilloma i condyloma korišteni su odvojeno do 1970., od te godine obje lezije nazivaju se kondilomima, a isto se može primijeniti i u usnoj šupljini (10).



Slika 2. Šiljasti kondilom. Preuzeto: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu

Verruca vulgaris ili bradavica u najvećem se broju slučajeva nalaze kod djece uslijed autoinokulacije kožnim bradavicama s ruku. Uzročnici su humani papiloma virusi tipa 1, 2, 4, 7, 57 (7). Javljaju se u obliku solitarnih ili multiplih nodula u boji oralne sluznice ili rjeđe bijelih hiperkeratotičnih nodula (11) s grubom površinom. Najčešće se pojavljuju na usnama, tvrdom nepcu, gingivi i dorzumu jezika (6). Sklone su spontanoj regresiji u periodu od 2 godine pri čemu ugrizne ozlijede i estetski nedostatci prvi navode pacijenta na posjet liječniku (12).



Slika 3. Obična bradavica. Preuzeto: iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu

Hyperplasia epithelialis focalis (Heckova bolest) termin je koji se koristi za pojavu multiplih nodularnih elevacija na oralnoj sluznici. Endemski se pronalazi kod Eskima i južnoameričkih Indijanaca (13), a opisani su i slučajevi u Izraelu, Južnoj Africi i Švedskoj (14). Klinički su prisutne multiple bezbolne i mekane papule, boje koja varira od svijetlo ružičaste do boje okolne sluznice (6). Smatralo se da su HPV 13 i 32 specifični uzročnici za ovu bolest, ali HPV 32 pronađen je i u drugim oralnim lezijama (14).



Slika 4. Fokalna epitelijalna hiperplazija. Preuzeto: (15)

Terapija lezija uzrokovanih HPV-om može se podijeliti na:

a) Ablacijski zahvati – krioterapija, CO2 laser, elektrokauterizacija, ekscizija
b) Imunomodulatori – imiquimod, interferon
c) Sredstva koja djeluju fizički ili kemijski – podofilin, podofilotoksin, triklorooctena kiselina i 5-fluorouracil
d) Antimikrobni lijekovi – cidofovir i cjepivo protiv tuberkuloze (16).

Bez obzira na izbor metode liječenja, recidivi su učestali, iznose 10-25% i javljaju se unutar 3 mjeseca (17).

HPV je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik karcinoma cerviksa uterusa, vulve, anusa i penisa (16), ali njegova uloga u nastanku oralnog planocelularnog karcinoma (OPCK) još uvijek je nejasna. Već je dugo poznato da su alkohol i pušenje te žvakanje betelovog oraha u jugoistočnoj Aziji povezani s nastankom OPCK (18). Uloga HPV-a u nastanku OPCK je kontroverzna, primarno zbog različitih metoda uzorkovanja i identifikacije virusa zbog čega su prisutna vrlo velika odstupanja prevalencija HPV-a. Tako Zhang i sur. (2004.) navode prisutnost HPV-a u 74% slučajeva OPCK i 55% u slučaju zdrave sluznice, dok Kansky i sur. (2003.) navode prevalenciju od 8,4% u OPCK, prema 6,6% normalne sluznice. Međutim, sama identifikacija ne potvrđuje uzročno-posljedičnu povezanost jer bolest može aktivirati virus, a ne isključivo obrnuto. Isto tako, moguće je da je HPV infekcija samo prolazna, pa izostanak izoliranja virusa ne treba značiti da njega samog ili njegovog karcinogenog efekta nije bilo ranije (5). Studije provedene na životinjama ukazuju na to da sama prisutnost HPV-a nije dostatna za razvoj tumora, ali uz prisustvo određenih kemijskih agensa ili mutacija gena može dovesti do razvoja displastičnih promjena epitela (18, 19, 20). Posljednje studije pokazuju kako bi HPV mogao biti zaseban rizični faktor za razvoj OPCK-a, uz to HPV-pozitivni OPCK predstavljaju zaseban klinički entitet (21). Pacijenti s HPV-pozitivnim OPCK su mlađi i imaju smanjen unos alkohola i duhana, a rizični faktori za njihov nastanak podudaraju se s onima za nastanak cervikalnog raka uključujući veći broj spolnih partnera, mlađu dob, oralni seks i genitalne bradavice (22). Prema meta-analizi 34 članka objavljena na PubMedu HPV se nalazi u 21,95% OPCK od čega je u 86,69% prisutan HPV 16. Pacijenti s HPV-pozitivnim OPCK pokazuju veće preživljavanje i bolje reagiraju na kemo/radioterapiju od HPV-negativnih OPCK (23). Može se zaključiti da postoje

epidemiološki i klinički podaci koji upućuju na postojanje zasebnog oblika OPCK-a u čiji razvoj, na još nerazjašnjen način, ulogu ima i HPV. Isto tako, jasno je da pozitivni nalaz HPV-a u ustima ne predstavlja rizični faktor za razvoj OPCK-a (7).

2. SVRHA RADA

Cilj ovog rada je prikazati demografske i kliničke osobitosti oralnih lezija uzrokovanih HPV-om u zdravoj populaciji.

3. MATERIJALI I POSTUPCI

Retrospektivno istraživanje napravljeno je na temelju medicinske dokumentacije pacijenata s dijagnozom oralnih lezija uzrokovanih HPV-om koji su liječeni na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u razdoblju od 1. 1. 2012. do 31. 12. 2015. godine.

Od podataka registrirani su dob i spol pacijenta, lokalizacija promjene, trajanje promjene, patohistološki nalaz, način liječenja, komplikacije liječenja i recidiv. Dijagnoza HPV-om uzrokovanih lezija postavljena je na temelju kliničkog nalaza i u određenim slučajevima patohistološkog nalaza. Trajanje promjene definirano je od trenutka kada je promjenu primijetio pacijent i/ili stomatolog. Liječenje promjena provedeno je elektrokauterizacijom ili ekscizijom skalpelom u lokalnoj anesteziji. Komplikacije liječenja definirane su kao prisutnost boli i/ili infekcije (oteklina, crvenilo, gnojna sekrecija) nakon provedenog liječenja. Recidiv je definiran kao ponovna pojava lezije na istom mjestu kao i prethodna, liječena lezija.

Podaci su organizirani u tablične datoteke (Microsoft Excel) i pripremljeni za statističku analizu. U statističkoj analizi korištene su metode parametrijske statistike.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 66 ispitanika (35 žena i 31 muškarac) prosječne dobi 41.9 ± 18 godina. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Spol; N(%)		
Ženski	35 (53)	
Muški	31 (47)	
Dob (sr. vrijednost ± SD)	41.9 ± 18	0.777
Upućen/a od; N(%)		
Stomatolog	15 (71.4)	0.508
Liječnik obiteljske medicine	1 (4.8)	
Dermatovenerolog	2 (9.5)	
Ginekolog	1 (4.8)	
Ostalo	2 (9.5)	
Klinička dijagnoza; N(%)		
Verruca	32 (48.5)	0.754
Papilloma	29 (43.9)	
Condyloma	4 (6.1)	
Ostalo	1 (1.5)	
Trajanje promjene; mjeseci (sr. vrijednost ± SD)	15.6 ± 24.2	0.219
Lokalizacija; N(%)		
Gornja usna	4 (6.2)	0.827
Donja usna	9 (13.8)	
Bukalna sluznica	5 (7.7)	
Jezik	18 (27.7)	
Tvrdo nepce	10 (15.4)	
Meko nepce	11 (16.9)	
Ostalo	8 (12.3)	
Terapija; N(%)		
Elektrokauterizacija	22 (33.3)	0.253
Ekscizija skalpelom	30 (45.5)	
Bez terapije	10 (15.2)	
Upućen/a na daljnje liječenje	4 (6.1)	
Komplikacije; N(%)		
Bez komplikacija	65 (98.5)	0.470
Bol	1 (1.5)	
Infekcija	0	

PHD; N(%)			
	Nije rađeno	42 (63.6)	0.411
	Papilloma	16 (24.2)	
	Verruca	4 (6.1)	
	Fibroma	4 (6.1)	
Podudaranje kliničke dijagnoze i PHD-a; N(%)			
	Da	16 (66.7)	0.562
	Ne	8 (33.3)	
Recidiv; N(%)			
	Ne	64 (97)	0.217
	Da	2 (3)	

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u bilo kojoj od promatranih varijabli između muškaraca i žena.

5. RASPRAVA

Prema našim saznanjima ovo je jedina studija koja se bavi demografskim i kliničkim osobitostima svih oralnih lezija uzrokovanih HPV-om u zdravoj populaciji. U nama dostupnoj literaturi pronašli smo devet studija koje opisuju kliničke i patohistološke osobitosti samo papiloma u zdravoj populaciji (24-32). Zbog sličnosti u histopatologiji i kliničkoj slici oralnih lezija uzrokovanih HPV-om dobivene rezultate usporedit ćemo s rezultatima navedenih studija.

Prva promatrana kategorija, spol pacijenta, pokazuje omjer žena prema muškarcima od 1,13:1. Veća incidencija oralnih lezija uzrokovanih HPV-om je u dosad objavljenim istraživanjima pripisivana i muškom i ženskom spolu. Omjer je na strani žena u istraživanjima koja su proveli Anselmi i sur. (1989.) s omjerom 1,72:1 (24), Greer i sur. (1974.) 1,25:1 (25) i Carneiro i sur. (2009.) 3:1 (26). Sasvim malu prednost muškaraca nad ženama od 1,1:1 opisali su Lopez Amado i sur. 1996.) (27). Prednost muškaraca nad ženama utvrđena je u istraživanjima Frigerio i sur. (2015.) u iznosu od 1,26:1 (28), Abbey i sur. (1980.) 1,16:1 (29), Bao i sur. (2012.) 1,82:1 (30) i Kakarantza i sur. (1982.) 1,6:1 (31). Iz svega navedenog vidljivo je da se oralne lezije uzrokovane HPV-om otprilike podjednako javljaju u oba spola.

Dob pacijenata bila je u rasponu od 5 godina kod najmlađeg pacijenta do 78 godina kod najstarijeg. Srednja dob iznosila je 41.9 godina. Gotovo sve studije pokazuju širok spektar dobi pacijenata. Lopez Amado i sur. navode raspon od 4 do 83 godine (27), a Frigerio i sur. od 5 godina do 92 godine (28). Anselmi i sur. i Abbey i sur. navode 35 godina kao srednju dob (24,29), dok Frigerio i sur. navode 48,5 (28). S obzirom na različite načine transmisije HPV-a (autinokulacija, vertikalni prijenos s majke na

dijete, orogenitalni kontakt, horizontalni prijenos među vršnjacima i sl.), ovakav podatak nije iznenađenje.

Najčešća lokalizacija promjena bila je jezik (27.7% ispitanika), nakon čega slijedi meko nepce (16.9% ispitanika) i tvrdo nepce (15.4% ispitanika). Greer i sur., Anselmi i sur., Carneiro i sur. i Bouquot i sur. (1986.) također navode jezik kao najčešću lokalizaciju papiloma (24-26,32). S druge strane, u istraživanjima Frigerio i sur., Abbey i sur., Bao i sur. i Kakarantza i sur. kao najčešća lokalizacija promjena navodi se tvrdo i meko nepce (28-31).

Zanimljiv je podatak koji nije opisan u ostalim istraživanjima, a to je tko je pacijenta uputio specijalistu oralne medicine. U najvećem broju slučajeva to je bio njegov stomatolog (71,4%), potom dermatovenerolog (9,5%), ginekolog (4,8%) i liječnik obiteljske medicine (4,8%). Ovakav podatak ne iznenađuje budući da stomatolog po prirodi svog posla gleda usnu šupljinu svim pacijentima i najveća je vjerojatnost da će primijetiti ovakve promjene. Ostali liječnici ne gledaju oralnu sluznicu osim ako im se pacijent izričito ne potuži što je malo vjerojatno s obzirom na to da su promjene uzrokovane HPV-om asimptomatske.

Srednja vrijednost trajanja promjene iznosila je 15,6 mjeseci. Koji je razlog ovako dugom čekanju na odlazak specijalistu, nije jasno. Moguće je da pacijenti nisu „žurili“ s pregledom budući da se radilo o asimptomatskim promjenama. Također, moguće je da se u nekih pacijenata javila određena neugoda zbog činjenice da se HPV i HPV lezije spominju u kontekstu orogenitalnog kontakta.

Najčešća klinička dijagnoza bila je oralna bradavica (48,5%), potom papilloma (43,9%), condyloma (6,1%) i ostalo (1,5%). Patohistološka dijagnostika (PHD) nije

rađena u 63,6% slučajeva jer je klinički izgled promjene bio dovoljan za postavljanje dijagnoze. Osim toga, u situacijama kad se promjena odstranjivala elektrokauterizacijom nije bilo materijala za PHD. Od dostupnih PHD nalaza u 16 od 24 slučaja (66,6%) radilo se o papilomu, u 4 od 24 slučaja (16,7%) o oralnoj bradavici (verruca vulgaris) dok je u 4 od 24 slučaja (16,7%) PHD nalaz bio fibrom. Klinička dijagnoza i PHD podudarale su se u 66,7% slučajeva što je dosta dobar rezultat s obzirom na to da je i samo klinički vrlo teško razlikovati jednu oralnu leziju uzrokovanu HPV-om od druge.

Najčešća terapija promjena bila je ekscizija skalpelom (45,5%), zatim slijedi elektrokauterizacija (33,3%). Terapija nije provedena u 15,2% slučajeva, a 4 pacijenta (6,1%) upućena su na daljnje liječenje. Komplikaciju terapije, u obliku postoperativne boli, naveo je samo jedan pacijent (1,5%). Recidiv se pojavio u 2 slučaja (3%) i taj se podatak podudara s istraživanjem Frigerio i sur. koji navode recidiv u 2% slučajeva (28).

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja u većem dijelu podudaraju se s rezultatima prije objavljenih studija. Nešto veća pojavnost pronađena je kod ženskog spola, srednje dobi i s najčešćom lokalizacijom na jeziku. Najčešće provedena terapija bila je ekscizija skalpelom, a komplikacije i recidivi bili su iznimno rijetki. Pri tome nisu utvrđene statistički značajne razlike u bilo kojoj od promatranih varijabli između muškaraca i žena.

7. SAŽETAK

Svrha ovog rada je prikazati demografske i kliničke osobitosti oralnih lezija uzrokovanih HPV-om u zdravoj populaciji.

Retrospektivno istraživanje napravljeno je na temelju medicinske dokumentacije pacijenata s dijagnozom oralnih lezija uzrokovanih HPV-om. Od podataka su registrirani dob i spol pacijenta, lokalizacija promjene, trajanje promjene, patohistološki nalaz, način liječenja, komplikacije liječenja i recidiv.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su neznatno veću pojavnost lezija kod ženskog spola, srednje dobi i s najčešćom lokalizacijom na jeziku. Komplikacije terapije i recidivi iznimno su rijetki.

8. SUMMARY

The aim of this study was to present demographic and clinical features of oral lesions caused by HPV in healthy population.

Retrospective study was carried out on medical charts of patients diagnosed with HPV related oral lesion. Recorded data included age, sex, site of the lesion, duration, pathohistological diagnosis, treatment mode, treatment complications and recurrence.

The results of this study show a slight female predominance with tongue being the most frequently affected site. Postoperative complications and recurrences are rare.

9. LITERATURA

1. ictvonline.org [Internet]. [place unknown]: International Committee on Taxonomy of Viruses; c2016 [cited 2016 Sep 6]. Available from: http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp.

2. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16:1–17.

3. Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: An update. J Cancer Res Ther. 2011;7(2):120-7.

4. Zaravinos A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. Oncotarget. 2014;5:3956–69.

5. Alajbeg I. Humani papiloma virusi i oralne bolesti. Medix. 2005;11:98-101.

6. Castro TPPG, Filho IB. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72(2):272-82.

7. Alajbeg I. Usta i spolno prenosive bolesti. Medicus. 2012;21(1):123-34.

8. Laskaris G. Color Atlas of Oral Diseases. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1994. 372 p.

9. Boras VV. Priručnik oralnih bolesti: od dijagnoze do terapije. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. 172 p.

10. Syrjänen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. Med

Microbiol Immunol. 2003;192:123-8.

11. Cekić-Arambašin A. Infekcije oralne sluznice. In: Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Boras VV, Biočina-Lukenda D, Glažar I, Maričić D. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 199-242.

12. Saxena SK, editor. Trends in infectious diseases [Internet]. Rijeka: InTech; 2014 [cited 2016 Sep 3]. Available from: http://www.intechopen.com/books/trends-in-infectious-diseases.

13. Hernandez-Jauregui P, Eriksson A, Perez RT, Petersson U, Moreno-Lopez J. Human papillomavirus type 13 DNA in focal epithelial hyperplasia among Mexicans. Arch Virol. 1987;93:131-7.

14. Padayachee A, Van Wyk CW. Human papillomavirus (HPV) DNA

in focal epithelial hyperplasia by in situ hybridization. J Oral Pathol Med. 1991;20:210-4.

15. Mansouri Z, Bakhtiari S, Noormohamadi R. Extensive Focal Epithelial Hyperplasia: A Case Report. Irani J Pathol. 2015;10(4):300-5.

16. Karelović D, Krželj V, Pezelj D. Genitalne infekcije uzrokovane ljudskim papilomavirusima u pedijatriji. Pediatr Croat. 2005;49(1):226-33.

17. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patients. 8th ed. Sexually transmitted diseases. St. Louis: Mosby; c2013. Chapter 13, Sexually transmitted diseases; p. 200-17.

18. Strati K, Pitot HC, Lambert PF. Identification of biomarkers that distinguish human papillomavirus (HPV) - positive versus HPV-negative head and neck cancers in a mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(38):14152–7.

19. Spiotto MT, Pytynia M, Liu GF, Ranck MC, Widau R. Animal models to study the mutational landscape for oral cavity and oropharyngeal cancers. J Oral Maxillofac Res. 2013;4(1):e1.

20. Schreiber K, Cannon RE, Karrison T, Beck-Engeser G, Huo D, Tennant RW, et al. Strong synergy between mutant ras and HPV16 E6/E7 in the development of primary tumors. Oncogene. 2004;23(22):3972–9.

21. Syrjanen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. Ann Oncol. 2010;21(7):243–5.

22. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008;100:407–20.

23. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Head Neck Oncol. 2010;29(2):15.

24. Anselmi AL, Premoli de Percoco G. Epidemiologic study of 147 cases of oral papilloma. Acta Odontol Venez. 1989;27:27–32.

25. Greer RO, Goldman HM. Oral papillomas. Clinicopathologic evaluation and retrospective examination for dyskeratosis in 110 lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974;38:435–40.

26. Carneiro TE, Marinho SA, Verli FD, Mesquita AT, Lima NL, Miranda JL. Oral squamous papilloma: clinical, histologic and immunohistochemical analyses. J Oral Sci. 2009;51:367–72.

27. Lopez Amado M, Castro Lareo I, Lozano Ramirez A, Caballero Torcuato L. Epidemiology of otorhinolaryngological squamous cell papillomas in a Spanish subpopulation during a 20 year period. Rev Laryngol Otol Rhinol. 1996;117:105–10.

28. Frigerio M, Martinelli-Kläy CP, Lombardi T. Clinical, histopathological and immunohistochemical study of oral squamous papillomas. Acta Odontol Scand. 2015;73(7):508-15.

29. Abbey LM, Page DG, Sawyer DR. The clinical and histopathologic features of a series of 464 oral squamous cell papillomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980;49(5):419-28.

30. Bao Z, Yang X, Shi L, Feng J, Liu W, Zhou Z. Clinicopathologic features of oral squamous papilloma and papillary squamous cell carcinoma: a study of 197 patients from eastern China. Ann Diagn Pathol. 2012;16:454–8.

31. Kakarantza E, Papanicolaou SI, Angelopoulos AP, Economopoulou P. Oral squamous papillomas: clinicopathologic study of 47 cases. Odontostomatol Proodos. 1982;36:69–74.

32. Bouquot JE, Gundlach KK. Oral exophytic lesions in 23,616 white Americans over 35 years of ages. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986;62:284–91.

10. ŽIVOTOPIS

Darko Šimunović rođen je 3. listopada 1991. godine u Mostaru. Osnovnu školu i opću gimnaziju završio je u Samoboru. Stomatološki fakultet upisao je 2010. godine. Tijekom studija radio je na mjestu asistenta u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.