

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS
IN ORAL CARCINOGENESIS**

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ
ПОРОЖНИНИ РОТА**

Самойленко А.В./Samoilenko A.V.
d.m.s, prof./ д.м.н., проф.

Орищенко В.Ю./Orishchenko V.U.
k.m.s., as.prof./к.м.н., доц.

Стрельченя Т.М./Strelchenya T.N.
k.m.s., as.prof./к.м.н., доц.

*SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" Dnipro, Vernadsky
str., 9, 49044*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МЗО України»
Дніпро, вул.Вернадського, 9, 49044*

Анотація. *Рак є однією з найбільш поширених причин захворюваності та летальності на теперішній час. Відомо, що рання діагностика раку порожнини рота і своєчасне лікування значно підвищують тривалість життя. Однак, за останні кілька десятиліть 5-річне виживання хворих на рак порожнини рота істотно не змінилася. Незважаючи на те, що порожнина рота доступна для візуального огляду, більшість злоякісних пухлин даної локалізації діагностуються на пізніх стадіях розвитку, що може негативно вплинути на прогноз захворювання. Розвиток раку порожнини рота - це складний та багатофакторний процес. Результати численних досліджень показали, що куріння та вживання алкогольних напоїв є основними етіологічними чинниками захворюваності. Факторами ризику можуть бути і спадковість, соціально-демографічні фактори (наприклад, вік, стать, рівень освіти та ін), особливості способу життя, умови навколишнього середовища. Нами проведено аналіз результатів обстеження, факторів ризику у 210 пацієнтів, хворих на рак ротової порожнини та передракові захворювання. Із застосуванням порівняльного та кореляційного аналізу виділено 20 значущих предикторів виникнення раку порожнини рота. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу розроблена прогностична шкала ймовірності виникнення раку порожнини рота.*

Ключові слова: *рак порожнини рота, фактори ризику, профілактика, прогностична шкала*

Вступ.

В останній час спостерігається безперервне зростання захворюваності на рак порожнини рота. Клінічний перебіг злоякісних пухлин цієї локалізації характеризується особливою агресивністю. Рак порожнини рота в більшості випадків діагностується на III - IV стадії розвитку, а п'ятирічне виживання хворих протягом останніх 40 років залишається стабільно на низькому рівні, незважаючи на успіхи лікування [17].

Сьогодні навіть висококваліфікований лікар не має можливості на підставі клінічних, а іноді й лабораторних обстежень виявити рак порожнини рота,

особливо на ранніх етапах розвитку [14], що диктує необхідність більш чіткого протоколу діагностики та прогнозування канцерогенезу порожнини рота.

Куріння і алкоголь давно відомі як провідні чинники ризику раку порожнини рота. Так, при щоденному викурюванні 40 сигарет, маючи стаж куріння 20 років, ризик розвитку раку порожнини рота збільшується в 4 рази у чоловіків і в 10 разів у жінок. Прийом алкоголю більше 30 разів на тиждень підвищує ризик раку порожнини рота в 9 разів. У 35 разів збільшується ймовірність онкотрансформації при одночасному прийомі алкоголю і куріння [17,22,3]. Maron et al., 2010 довели, що три четвертих випадків раку порожнини рота можна запобігти шляхом ліквідації небезпечного способу життя [7]. Однак, епідеміологічні дослідження підтверджують, що в останні роки зросла кількість випадків раку порожнини рота у хворих, які не курять і не зловживають алкоголем, що говорить про значимість інших ймовірних предикторів [17,6,25]. Без сумніву, діагностика раку порожнини рота неможлива без оцінки кількості та питомої ваги відомих потенційних факторів ризику.

Основний текст.

Спроба об'єктивізувати прогнозування розвитку раку порожнини рота була зроблена в 1983 році М.М. Соловйовим, який запропонував шкалу оцінки ризику виникнення раку ротової порожнини. Інтегральна оцінка ризику раку порожнини рота була отримана шляхом аналізу даних клінічного обстеження та можливих факторів ризику. Як інструмент первинного скринінгу для виявлення пацієнтів групи підвищеного ризику, хворих на рак порожнини рота, шкала апробована в Санкт-Петербурзькому онкостоматологічному центрі, що збільшило частоту виявлення раку порожнини рота на ранніх стадіях в 1,6 разів [1]. Сьогодні ця оціночна шкала менш інформативна. В ній відсутній ряд факторів, які виявлені останнім часом та істотно впливають на виникнення раку ротової порожнини.

Метою нашої роботи стало підвищення інформативності в прогнозуванні розвитку раку порожнини рота шляхом виділення значущих факторів ризику з урахуванням сучасних даних про канцерогенез порожнини рота.

Для реалізації мети роботи було проведено аналіз сучасних джерел інформації з виявленням можливих факторів ризику розвитку раку порожнини рота. Нами були відібрані наступні предиктори: стаж куріння і кількість сигарет в день [7]; час викурювання першої сигарети протягом першої години після пробудження [5]; жування тютюну [17]; пасивне куріння [3]; нікотинова замісна терапія [25]; стаж зловживання алкоголем [17]; щоденний прийом спирту понад 30 грамів [4]; використання спиртвмісних ополіскувачів [12]; жування бетеля, наса [21]; спадковість [17]; вік та стать [17]; професійні шкідливості [22]; вірус папіломи людини HPV / субтипи 16 і 18/ [13]; вірус імунодефіциту людини [10]; вірус Епштейн-Барра [10,20]; вірус герпесу [19,20]; *Candida albicans* [6]; хронічне запалення в тканинах пародонту [9]; інсоляція [16]; важкі метали /миш'як, хром, нікель/ [22]; низький вміст в харчовому раціоні овочів та фруктів [8]; дефіцит фолієвої кислоти [4]; перевага в раціоні продуктів тваринного походження [15]; низький освітній рівень, низький економічний статок [21]; трансплантація органів [18]; низький індекс маси тіла [23]; низька гігієна порожнини рота (мутагенний вплив біоплівки) [6,9]; локалізація вогнища ураження в зоні підвищеного ризику [17]; неоднорідність осередку ураження [11]; товщина осередку ураження понад 5 мм при пальпації [24]; збільшення лімфатичних вузлів I-VI рівнів по K.Robbins, 2000 [11]; позитивна проба з толуоїдіновим синім [11]; анаплазія клітин [17]; передракові захворювання [1,17,6].

Для визначення діагностичного значення виявлених предикторів був проведений аналіз клінічного та лабораторного обстеження 210 пацієнтів у віці 21-85 років з передраковими захворюваннями і раком порожнини рота, які звернулися за консультативною допомогою на кафедру терапевтичної стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони

здоров'я України». Хворі були розподілені на дві групи: I група включала 63 хворих з встановленим діагнозом раку порожнини рота, у II групі налічувалося 147 хворих з передраковими захворюваннями.

Всі хворі проходили клінічне та лабораторне (клінічний, біохімічний та імунологічний аналіз крові) обстеження. В діагностичний алгоритм входило: збір скарг та анамнезу захворювання, візуально-тактильне обстеження з більш пильною увагою до зон підвищеного ризику розвитку раку порожнини рота, фотодокументування з використанням дзеркальної камери Canon з кільцевої спалахом (MacroRing lite MR-14EX) і дзеркал dent-o-care фірми Filtrop, фарбування вогнищ ураження 1% розчином толуоїдинового синього, цитологічне дослідження матеріалу з вогнища ураження лікарем-цитологом онкологічного диспансеру.

Вік хворих виступав прогностично несприятливим фактором. Хворі вікової групи більш ніж 40 років переважали серед пацієнтів з верифікованим раком порожнини рота (84,1%), тоді як у II групі хворі зазначеного віку склали 60,5% ($p < 0,01$). Чоловіки були більш схильні до онкопатології (87,3% чоловіків I групи проти 42,9% чоловіків II групи; $p < 0,01$), тоді як в II групі переважали жінки. Більшість хворих були міськими жителями.

Факт, що рак порожнини рота в значній мірі залежить від небезпечного способу життя, підтверджується результатами нашого дослідження. Так, курці переважали в I групі (73,02%). Усі з них демонстрували сформовану нікотинову залежність, яка виявлялася в меншому часовому інтервалі між пробудженням і викурюванням першої сигарети (в середньому $27 \pm 0,04$ хв.). Щодня пацієнти цієї групи викурювали більш ніж 15-20 сигарет. Серед хворих цієї групи 9,5% були пасивними курцями. У групі порівняння така шкідлива звичка, як куріння, зустрічалася в 29,9% ($p < 0,04$).

Хворі на рак порожнини рота частіше мали в анамнезі інший фактор ризику - зловживання алкоголем, частота якого досягала 60,3% випадків I групи проти 27,2% випадків II групи ($p < 0,01$). Синергичний ефект куріння та

алкоголю відзначався в 15,9% випадків (усі випадки відзначалися у хворих на рак порожнини рота).

Серед хворих із злоякісними пухлинами переважали жителі Кривого Рогу, Запоріжжя, Марганця, Каменського, що підтверджує істотний вплив на малігнізацію професійних шкідливостей та пошкоджуючих факторів інтенсивної промислової зони Дніпропетровського регіону.

При аналізі таких факторів ризику, як жування тонізуючих засобів (наса, бетеля); наявність трансплантації органів в анамнезі; тривале використання лікувально-профілактичних спиртвмісних ополіскувачів; низький індекс маси тіла; нікотинова замісна терапія; переважне використання їжі тваринного походження; низький освітній, соціально економічний рівень, нами не встановлено достовірних відмінностей між групами хворих ($p > 0,15$ при всіх порівняннях).

Вірус папіломи людини реєструвався дещо частіше у хворих I групи - в 17,4% випадків, ніж у хворих передраковими захворюваннями – в 11,6% випадків ($p = 0,074$). Слід зазначити, що вірус папіломи людини відрізнявся по спектру субтипів, що визначаються в процесі проведення ПЛР. У хворих I групи крім субтипів вірусу 16 і 18 іноді спостерігалися субтипи 33 і 35, тоді як у хворих з передраковими захворюваннями частіше відзначалися субтипи HPV 6,11,13.

Більшість хворих I групи пов'язували появу вогнища ураження з хронічною механічною травмою: неякісним мостоподібним протезом, люксацією повного знімного протезу, постійним прикушуванням слизової оболонки порожнини рота, травмуванням гострими краями зубів й коренів. Частота цього фактора ризику спостерігалася в 68,3%. У групі порівняння хронічна механічна травма посідала більш скромне місце (29,9%). Дієта з малою кількістю овочів та фруктів, тривале перебування на сонці також були передумовою для онкопереродження. Частота цих предикторів спостерігалася

в 58,7% та 14,3% випадків у I групі проти 27,9% та 8,2% відповідно у хворих групи зіставлення.

Фактором онкотрансформації також виступала обтяжена спадковість, коли у найближчих родичів в анамнезі відзначалася злоякісна пухлина. Такі випадки мали місце в 31,7% хворих I групи й у 9,5% хворих II групи ($p < 0,01$).

Недостатність клітинної ланки імунітету частіше спостерігалася у хворих на рак порожнини рота, ніж у хворих на передракові захворювання (23,8% проти 19,04%; $p < 0,01$) й, найімовірніше, була пов'язана із спадковістю, системною патологією та наслідками медикаментозного лікування.

Під час аналізу даних об'єктивного обстеження виявлено, що локалізація злоякісної пухлини в порожнині рота відрізнялася великою різноманітністю (тверде піднебіння, нижня губа, м'яке піднебіння, альвеолярний відросток верхньої щелепи, перехідна складка та ін.). Однак, в 58,7% карцинома локалізувалася на бічній поверхні язика, в його задній третині, в проекції молярів, однаково часто зліва й справа, та в 12,6% випадків поширювалася на слизову оболонку дна порожнини рота. Відзначалися поодинокі випадки раку червоної облямівки нижньої губи (11,1%). Практично завжди відзначалася при пальпації інфільтрація в основі вогнища ураження, яка досягала 5 мм й більше. Навпаки, передракові ураження часто локалізувалися на слизовій оболонці щік, ясен, спинки язика, на губах. У разі виявлення збільшених лімфатичних вузлів I-VI рівня /по K.Robbins, 2000/ (34,9% - в I групі проти 2,3% - в II групі; $p < 0,01$) хворий з попереднім діагнозом раку порожнини рота був направлений до хірурга-стоматолога та онколога.

Негативний результат, отриманий в ході цитологічного дослідження, може бути причиною діагностичної затримки постановки діагнозу раку порожнини рота. Так, атипія, поліморфізм клітин при цитологічному дослідженні виявлялися в 85,7% випадків у хворих з встановленим діагнозом раку порожнини рота, у 14,3% хворих I групи було отримано помилковонегативний

результат, незважаючи на серію повторних досліджень. У II групі анаплазія клітин відзначалася в 29,3% випадків ($p < 0,04$).

Хронічний запальний процес пародонту приводить до збільшення окисного стресу, виробництва кетонів, збільшення ацетальдегід-продукуючої мікрофлори, що може бути одним із шляхів канцерогенезу в порожнині рота. У хворих I та II групи хронічне запалення пародонту з залученням кісткових структур зустрічалося в 74,8% випадків, причому превалювання його частоти було в групі хворих із злоякісними пухлинами. Ще один предиктор - низька гігієна порожнини рота - реалізується через розмноження мікроорганізмів з ацетальдегід-продукуючою можливістю. Низькі індекси гігієни по Грину-Вермільону, Федорову-Володкіної виявлялися у 65,1% хворих I групи та в 53,7% хворих групи зіставлення.

У хворих на рак порожнини рота реєструвався частіше кандидозний стоматит (44,4% проти 24,5% в групі порівняння; $p < 0,02$), що пояснюється участю *Candida albicans* у дисплазії епітелію шляхом виробництва канцерогенного ацетальдегіду та нітрозамінів, що активують протоонкогени.

Таким чином, за даними порівняльного та кореляційного аналізу до переліку предикторів увійшли 20 факторів ризику, що мають міжгрупові відмінності з достовірним рівнем статистичної значущості.

Для формування прогностичної шкали факторів ризику раку порожнини рота використовувалися наступні кроки [2]:

- категоризація предикторів й включення їх в регресійну модель з оптимальним шкалюванням Regression with Optimal Scaling (CATREG)) пакету SPSS 10.0 з метою підрахунку коефіцієнта важливості, тобто зважування предиктора;

- визначення бала кожного предиктора з урахуванням коефіцієнта важливості;

- визначення сумарного балу за всіма відібраними предикторами для кожного пацієнта;

- обчислювання теоретичної ймовірності залежною змінною (тобто розвиток раку порожнини рота) від сумарного балу (тобто сукупності факторів ризику) методом логістичної регресії;

- визначення діапазону теоретичних ймовірностей і відповідних їм сумарних балів, при яких залежна змінна фактично набувала положення «ні» і «так»;

- вибор значення сумарного порогового бала;

- перевірка адекватності шкали шляхом обчислювання фактичної частоти розвитку раку порожнини рота в групах пацієнтів з сумарним балом менше або більше порогового бала.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми Regression with Optimal Scaling (CATREG)) пакета SPSS 10.0. Значення $p < 0,05$ розглядалося як значущий рівень.

За допомогою багатфакторного регресійного аналізу для прогностичної шкали розвитку раку порожнини рота були відібрані фактори ризику, які довели свою високу прогностичну цінність. Було визначено сумарний пороговий бал. Сумарний бал більше ніж 16 був показником прогнозування високого ризику розвитку раку порожнини рота. Слід зазначити, що сумарний бал був навмисно дещо занижений з метою надання шкалі тенденції до гіперпрогнозування негативного результату.

З урахуванням вищевикладеного в оціночну шкалу М.М. Соловйова внесені зміни (Таблиця 1) і доведена їх прогностична ефективність.

Таблиця 1.

Оціночна шкала (в балах) предикторів раку порожнини рота

Назва	Фактори ризику	Оцінка в балах
Характер бластомогеного впливу	1. Куріння: -помірне (до 10 сигарет в день):10-20 років	1
	більше 20 років	2
	-інтенсивне (більше 10 сигарет в день): до 10 років	1
	10-20 років	2
	більше 20 років	3

	-час куріння першої сигарети після пробудження: На протязі перших п'яти хвилин	4
	через 6-30 хвилин	3
	через 31-60 хвилин	2
	- пасивне куріння	1
	2. Регулярне вживання алкоголю (більше 21 спиртової одиниці у тиждень):- тривалість до 10 років	1
	10-20 років	2
	більше 20 років	3
	-щоденна доза більше 30г спирту	2
	3.Наявність вірусу папиломи людини (субтипи 16, 18)	2
	4.Вплив професійних шкідливостей: до 10 років	1
	10-20 років	2
	більше 20 років	3
	5.Недотримання правил гігієни порожнини рота	1
	6.Багаторазова механічна травма, явища гальванозу в порожнині рота, звичка вживати гарячу їжу та ін.	2
Показники, які побічно характеризують стан протипухлинного імунітету	1.Вік (роки): 40-49	1
	50-59	2
	більше	3
	2.Чоловіча стать	1
	3.Недостатня кількість у їжі свіжих фруктів і овочів	1
	4.Тривале перебування на сонці	2
	5.Обтяжена спадковість (пухлини найближчих рідних)	1
	6.Наявність в минулому чи тепер злоякісної пухлини іншої локалізації	1
	7.Супутні захворювання, які супроводжуються імунodefіцитом, в т.ч. ВІЧ-інфекція	1
	Показники індивідуальної сприйнятливості до дії бластомогених факторів і стадії канцерогенезу	1.Облигатні передракові захворювання: Хвороба Боуена, еритроплакія, обмежений передраковий гіперкератоз, бородавчатий передрак, хейліт Манганоті
2.Факультативні передракові захворювання з більшою ймовірністю онкопереродження: (згідно А.Л.Машкилейсону): ерозивна і верукозна лейкоплакія, папіломатоз		8
3.Факультативні передракові захворювання з меншою ймовірністю онкопереродження: лейкоплакія плоска, декубитальна виразка, ерозивно-виразкова й гіперкератотична форми червоного плоского лишая й червоного вовчка, папілома, постпроменевиї стоматит,хр.тріщина губ		4
4.Локалізація вогнища ураження у сайті високого ризику рака порожнини рота (язик, дно порожнини рота, м'яке піднебіння, червона облямівка губ)		2
5.Товщина вогнища ураження при пальпації більше 5 мм		2
6.Неоднорідність вогнища ураження		1
7.Збільшення лимф.вузлів (I-VI рівень згідно Robbins,2000)		3
8.Позитивна проба з 1% толуоїдиновим синім		2
9.Цитологічні зміни (атипія клітин, поліморфізм клітин, зтрата межклітинних контактів)		3
10.Фонові стани: рубці після травм, опіків, оперативних втручань		2
11.Хронічний запальний процес в тканинах пародонту		2

	12.Наявність кандидозу порожнини рота	2
<p><i>Методика роботи зі шкалою.</i> Пацієнт сумісно з лікарем заповнює перші два розділи шкали (характер blastomogenого впливу та показники, які побічно характеризують стан протипухлинного імунітету), відмічає в правій графі шкали оцінку значимості фактору в балах. Лікар з урахуванням даних обстеження хворого заповнює третій розділ. Визначається сума балів. Якщо сума балів дорівнюється 16 та вище, пацієнта зараховують в групу підвищеного ризику. Пацієнти групи підвищеного ризику потребують диспансеризації, яка регламентована наказами України №192 від 07.04.1986р. та № 645 від 30.07.2010р., з оформленням відповідної облікової документації.</p>		

Висновки.

1. Використання шкали оцінки ризику виникнення раку порожнини рота дозволяє підвищити прогностичну значимість потенційних пре дикторів канцерогенезу й стандартизувати лікувально-діагностичний алгоритм.
2. Використання оціночної шкали доказово об'єктивізує критерії формування групи диспансерного спостереження та зумовлює дієвість профілактики раку порожнини рота.
3. Оціночна шкала розвитку раку порожнини рота має доступні діагностичні параметри, враховує індивідуальні умови канцерогенезу, що дозволяє персоніфікувати профілактичну програму.

Література.

1. Соловьев М.М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) /М.М. Соловьев //Практическая онкология.- 2003.-Т.4.-№1.-С.31-37
2. Чичеватов Д.А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях/ Д.А.Чичеватов //Вестник Санкт-Петербургского университета.-2007.-Вып.4.-С.110-118
3. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study/[Lee, YC. et al.] // Cancer epidemiology, biomarkers &prevention.- 2009.-Vol.18,№12.-P.3353-3361.
4. Alcohol-folate interactions in the risk of oral cancer in women: a prospective cohort study. /[Shanmugham, JR. et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.- 2010.-Vol.19, No.10.-P. 2516-2524.

5. Branstetter Steven A. Time to First Cigarette and 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol (NNAL) Levels in Adult Smokers; National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007–2010/ Steven A. Branstetter, Joshua E. Muscat //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.- 2013.- Vol.22.-P.615-622.
6. Candida spp. in oral cancer and oral precancerous lesions /[Gallè F, Colella G, Onofrio VD et al.]//New Microbiol.-2013.- Vol.36.-P.283-288.
7. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk/[M. Marron, P. Boffetta, Zuo-Feng Zhang et al.] // International Journal of Epidemiology .- 2010.-Vol.39,№1.-P.182-196.
8. Citrus fruit and cancer risk in a network of case-control studies/[Foschi, R. et al.]// Cancer Causes Control. - 2010.-Vol.21, No.2.-P. 237-242.
9. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancer cells/[Gasche, JA. et al.] // International Journal of Cancer. -2011.- Vol.129, No.5.- P. 1053-1063.
10. Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency syndrome virus infection. A clinicopathologic study. /[CM Flaitz, CM Nichols, K Adler-Storthz, et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod.- 1995.- Vol.80.-P.55-62.
11. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India/[R. Sankaranarayan, K. Ramadas, S. Thara et al.]//Oral Oncol.- 2013.-Vol.49,№4.-P.314-321. .
12. McCullough M. J.The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes /M. J. McCullough, C. S. Farah// Aust Dent J.- 2008.-Vol.53, No.4.-P. 302-305.
13. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas/[Dayyani, F. et al.] // Head & Neck Oncology.- 2010.-Vol.2.-P.15-18.

14. Moles D.R. Oral cancer and precancer screening studies have high discriminatory ability / D.R. Moles, M.C. Downer, P.M. Speight// Evid Based Dentistry.- 2003.- Vol. 4,№ 2-P.45-49.

15. Nutrient-based dietary patterns and the risk of oral and pharyngeal cancer / [V. Edefonti et al.]// Oral Oncology.-2010.-Vol.46, No.5.-P. 343-348.

16. Occupational exposure to the sun and risk of skin and lip cancer among male wage earners in Denmark: a population-based case-control study. / [Kenborg, L. et al.]// Cancer Causes & Control.-2010.- Vol.21, No.8.- P. 1347-1355.

17. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects/C. Scully //Medicina Oral, Patologна Oral y Cirugна Bucal.-2011.- Vol.16, No.3.- P.306-311.

18. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan / [Yokota, A. et al.] //Bone Marrow Transplantation.-2011.- Feb 28. (Epub ahead of print) doi:10.1038/bmt.2011.23.

19. Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk/[Starr, JR. et al.]// Cancer Research.-2001.- Vol.61,№ 23.-P.8459-8464

20. Shillitoe EJ.The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa/ EJ. Shillitoe //Oral Oncology.-2009-.Vol.45, No.4-5.-P. 351-355

21. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. / [DI Conway et al.]// International Journal of Cancer.-2008.-Vol.122, No.12.- P. 2811-2819.

22. Spatiotemporal trends in oral cancer mortality and potential risks associated with heavy metal content in Taiwan soil / [CT. Chiang et al.]// International Journal of Environmental Research and Public Health.-2010.- Vol.7, No.11.- P.3916-3928

23. The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: multicenter case-control study.

[SL. Park et al.] // International Journal of Cancer.-2011.- Vol.128, No.6.- P. 1449-1461.

24. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer/[Charoenrat P, Pillai G, Patel S et al.] // Oral Oncol.-2003.- Vol.39.- P.386-390.

25. Warnakulasuriya S. Causes of oral - an appraisal of controversies/ S. Warnakulasuriya// British Dental Journal.-2009.-Vol.207, No.10.- P. 471-475.

Abstract. *Cancer is one of most common causes of morbidity and mortality today. Despite the fact that early detection and treatment increase survival rates and decrease morbidity, over the past few decades the 5-year survival rate has not significantly improved. Despite the oral cavity being accessible to visual inspection, most cancers are diagnosed at a late stage of disease which can negatively impact prognosis. The development of various types of cancer is very complex and is influenced by many risk factors including hereditary, socio-demographics (such as age, gender, level of education, etc.), lifestyle, and environmental factors. Results of numerous studies have demonstrated that cigarette smoking and alcoholic beverages clearly relate to the development of oral cancer, and are therefore the major etiological factors for oral cancer. Current literature has attempted to identify risk factors for oral cancer.*

Oral cancer is preventable through risk factors intervention. Recognition of relevant risk factors for oral cancer can help physician to identify those patients at greater risk of developing oral cancer. Analysis of course outcomes of examination and risk factors 210 patients with oral cancer and oral premalignant lesions was carried out. Using comparative model mathematical analysis 20 significant factors defining cancerogenesis greater risk of developing oral cancer. By means of a complex regression analysis a scale of prediction of probability of development oral cancer was worked up.

Key words: *oral cancer, risk factors, prevention, prognostic scale*

References

1. Soloviev M.M. Oral Cancer (reserves to improve the results of treatment). Practical Oncology, 2003;4(1):31-37
2. Chichevatov D.A. Scale model of forecasting of binary variables in medical research. Journal of Saint Petersburg University. 2007;4:110-118
3. Lee YC. et al. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2009;18(12): 3353-3361.
4. Shanmugham, JR. et al. Alcohol-folate interactions in the risk of oral cancer in women: a prospective cohort study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2010;19(10):2516-2524.
5. Branstetter A. Steven, Joshua E. Muscat. Time to First Cigarette and 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol (NNAL) Levels in Adult Smokers; National Health

and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007–2010 .Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22:615-622.

6. Gallè F, Colella G, Onofrio VD, Rossiello R, Angelillo I F, Liguori G Candida spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. *New Microbiologica*. 2013;36: 283-288.

7. Marron M., Boffetta Paolo , Zuo-Feng Zhang et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International Journal of Epidemiology*.2010;39(1):182-196.

8. Foschi R. et al. Citrus fruit and cancer risk in a network of case-control studies. *Cancer Causes Control*.2010;21(2):237-242.

9. Gasche, JA. et al. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancer cells. *International Journal of Cancer*. 2011;129(5):1053-1063

10. Flaitz CM, Nichols CM, Adler-Storthz K et al. Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency syndrome virus infection. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod*. 1995;80:55-62

11. Sankaranarayan R., Ramadas K., Thara S. et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol*.2013;49(4):314-321.

12. McCullough M.J., Farah C.S. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J*.2008;53(4):302-305.

13. Dayyani, F. et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas. *Head & Neck Oncology*. 2010;2(1):15-18.

14. Moles D.R., Downer M.C., Speight P.M. Oral cancer and precancer screening studies have high discriminatory ability. *Evidence-Based Dentistry*. 2003; 4 (2):45-49.

15. Edefonti V. et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncology*.2010;46(5):343-348.

16. Kenborg L. et al. Occupational exposure to the sun and risk of skin and lip cancer among male wage earners in Denmark: a population-based case-control study. *Cancer Causes & Control*.2010;21(8):1347-1355.

17. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Medicina Oral, Patologica Oral y Cirugia Bucal*.-2011; 16(3):306-311.

18. Yokota, A. et al. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplantation*, Feb 28. (Epub ahead of print) doi:10.1038/bmt.2011.23.

19. Starr JR. et al. Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Research*.2001;61(23):8459-8464

20. Shillitoe EJ. The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa. *Oral Oncology*.2009;45(4-5):351-355

21. Conway DI. et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International Journal of Cancer*.2008;122(12): 2811-2819

22. Chiang CT. et al. Spatiotemporal trends in oral cancer mortality and potential risks associated with heavy metal content in Taiwan soil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.2010; 7(11): 3916-3928.

23. Park SL. et al. The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: multicenter case-control study. *International Journal of Cancer*.2011;128(6):1449-1461.

24. Charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2003; 39:386 – 390.

25. Warnakulasuriya S. Causes of oral - an appraisal of controversies. *British Dental Journal*.2009;207(10): 471-475.

Стаття відправлена 12.10.2018р.