

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

### Επιδημιολογία, αιτιολογία και πρόληψη του καρκίνου του στόματος

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας συγκαταλέγεται ανάμεσα στα πλέον σημαντικά προβλήματα υγείας που απασχολούν τη διεθνή ιατρική επιστημονική κοινότητα. Η γνώση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, των αιτιολογικών παραγόντων και των μεθόδων πρόληψης του καρκίνου του στόματος μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη αντιμετώπισή του. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος (ΑΚΣ) είναι ο έκτος κατά σειρά συχνότητας απαντώμενος τύπος καρκίνου, υπερβαίνοντας το 95% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων που εμφανίζονται στη στοματογναθική περιοχή. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του ΑΚΣ εμφανίζει σημαντικές γεωγραφικές διαφορές. Η Ινδία κατέχει τα υψηλότερα ποσοστά παγκόσμια, γεγονός που έχει αποδοθεί στις ιδιαίτερες καπνισματικές συνήθειες του πληθυσμού, ενώ οι χώρες της βόρειας Ευρώπης εμφανίζουν τα χαμηλότερα ποσοστά. Το ΑΚΣ εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες ηλικίας >65 ετών, αν και τις τελευταίες δεκαετίες επικρατεί διεθνώς μια σταθερά αυξανόμενη τάση εμφάνισης τόσο στο γυναικείο πληθυσμό όσο και σε άτομα νεαρότερης ηλικίας (<40 ετών). Το πλάγιο χείλος της γλώσσας ακολουθούμενο από το έδαφος του στόματος αποτελεί τη συχνότερη θέση εντόπισης. Η αιτιολογία του ΑΚΣ ακολουθεί ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο όπου το κάπνισμα κατέχει τη σπουδαιότερη θέση. Η επικινδυνότητα του καπνίσματος πολλαπλασιάζεται όταν συνδυάζεται με λήψη οινοπνεύματος. Τα τελευταία χρόνια, στελέχη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), κυρίως οι υπότυποι υψηλού κινδύνου HPV16 και 18, έχουν ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη του ΑΚΣ, αλλά ο ρόλος τους δεν είναι ακόμη πλήρως εξακριβωμένος. Η έρευνα, πάντως, σε ό,τι αφορά στην ανάπτυξη του ΑΚΣ έχει στραφεί στην αποκωδικοποίηση της μοριακής του βάσης, με πολλά υποσχόμενες προοπτικές. Αν και το ΑΚΣ είναι ένας καρκίνος που μπορεί να διαγνωστεί σχετικά εύκολα και έγκαιρα από τον κατάλληλα εξειδικευμένο ιατρό και οδοντίατρο, το 50% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο επιτείνοντας την ανάγκη λήψης δραστικών μέτρων στον τομέα της πρόληψης τόσο σε πρωτογενές (αποφυγή αιτιολογικών παραγόντων) όσο και σε δευτερογενές (έγκαιρη διάγνωση) επίπεδο.

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας θεωρείται διεθνώς ως ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα υγείας.<sup>1</sup> Ειδικότερα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος (ΑΚΣ), υπερβαίνοντας το 95% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων που εμφανίζονται στο στόμα, συγκεντρώνει το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον σε επίπεδο πρόληψης και θεραπείας.<sup>2</sup> Μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί επισταμένα η αιτιολογία του ΑΚΣ και έχει προταθεί ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, στο οποίο συμμετέχουν ποικίλοι παράγοντες που διακρίνονται σε εξωγενείς, όπως το κάπνισμα, και σε ενδογενείς, όπως ο ογκογενετικός ρόλος συγκεκριμένων γονιδίων.<sup>3</sup> Παρά τις

συνεχιζόμενες ερευνητικές προσπάθειες, που έχουν επιφέρει σημαντικές προόδους στην κατανόηση της νόσου και στις μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης του ΑΚΣ παραμένουν χαμηλά κυμαινόμενα περίπου στο 50%.<sup>4</sup> Η πτωχή πρόγνωση οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου, παρ' ό,τι έγκαιρη διάγνωση σε αρχικά στάδια είναι εφικτή και σχετικά ευχερής. Το γεγονός αυτό, καθώς και η διαπίστωση ότι η πλειοψηφία των ασθενών εκτίθενται σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να αποφευχθούν, επισημαίνουν την ανάγκη εντονότερης προσπάθειας στον τομέα της πρόληψης τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο.<sup>5</sup>

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(5):535-545  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(5):535-545

Σ. Παπανάκου,  
Ν. Νικητάκης,  
Α. Σκλαβούνη-Ανδρικοπούλου

Εργαστήριο Στοματολογίας,  
Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα

Epidemiology, etiology  
and prevention of oral cancer

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα  
Επιδημιολογία  
Παράγοντες κινδύνου  
Πρόληψη

Υποβλήθηκε 2.4.2013  
Εγκρίθηκε 15.4.2013

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### 2.1. Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή

Παρόμοια με τους άλλους τύπους καρκίνου, η συντριπτική πλειοψηφία των επιδημιολογικών στοιχείων για το ΑΚΣ προέρχεται από χώρες του δυτικού κόσμου. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες συνήθως απουσιάζει κάποια έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδος καταχώρησης, με λίγες εξαιρέσεις όπως η Ινδία.<sup>6,7</sup> Στην αναλυτική μελέτη των Parkin et al, ο αριθμός των περιστατικών καρκίνου της στοματικής κοιλότητας σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίστηκε σε 212.000 (2,6% όλων των καρκίνων) για το έτος 1990.<sup>8</sup> Τα πλέον πρόσφατα συγκεντρωτικά επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του στόματος προέρχονται από καταγεγραμμένα στοιχεία της βάσης δεδομένων Cancer Incidence in Five Continents Database για την περίοδο 1998–2002 (CI5IX)<sup>9,10</sup> και Globocan 2008,<sup>11</sup> τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1. Τα ποσοστά αυτά βέβαια διαφέρουν από ήπειρο σε ήπειρο αλλά και από χώρα σε χώρα, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στις διαφορετικές συνήθειες των διαφόρων λαών (εικ. 1).

Στην Ευρώπη, επικρατεί ιδιαίτερα έντονη ετερογένεια στα ποσοστά του ΑΚΣ. Στη βόρεια Γαλλία έχει καταγραφεί η υψηλότερη επίπτωση, που ανέρχεται σε 49,4 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες ετησίως.<sup>12</sup> Υψηλά ποσοστά για τους άνδρες παρατηρούνται και σε χώρες της κεντρικής και της νότιας Ευρώπης, όπως η Σλοβενία και η Σλοβακία, και σε συγκεκριμένες περιοχές της Γερμανίας, της βόρειας Ιταλίας, καθώς και της Ισπανίας.<sup>6</sup> Αντίθετα, τα χαμηλότερα ποσοστά

έχουν αναφερθεί σε χώρες της βόρειας Ευρώπης, όπως η Σουηδία και η Δανία, αλλά και τη Μεγάλη Βρετανία, αν και παρατηρείται ανοδική τάση τις τελευταίες δεκαετίες.<sup>12,13</sup> Σε αντίθεση, έχει αναφερθεί μια σχετική ύφεση σε χώρες με υψηλότερα ποσοστά, όπως η Γαλλία και η Ιταλία.<sup>10</sup> Όσον αφορά στις γυναίκες, στην Ευρώπη τα ποσοστά παραμένουν χαμηλά σε σχέση με τους άνδρες, αν και σχετικά υψηλά ποσοστά απαντώνται σε συγκεκριμένες περιοχές, όπως η βόρεια Γαλλία, η Σκοτία και η Ισλανδία.<sup>6</sup> Δυστυχώς, στην Ελλάδα τα δημοσιευμένα επιδημιολογικά στοιχεία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Σύμφωνα με το Globocan 2008, υπολογίζεται ότι η επίπτωση ΑΚΣ στην Ελλάδα ανέρχεται σε 2,3 και 1,3 νέα περιστατικά ανά 100.000 άτομα ετησίως για τους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα. Με βάση, πάντως, μια πρόσφατη μελέτη διακρίνεται μια αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισης ΑΚΣ στο γυναικείο πληθυσμό.<sup>14</sup>

Στις ΗΠΑ λειτουργούν επιτυχώς εδώ και δεκαετίες προγράμματα επιδημιολογικής μελέτης με ακριβή καταγραφή στοιχείων για ένα μεγάλο φάσμα του πληθυσμού.<sup>6,15</sup> Για το 2008 καταγράφηκαν 15.250 νέα περιστατικά ΑΚΣ για τους άνδρες και 7.650 για τις γυναίκες.<sup>10</sup> Αυτό που παρουσιάζει ενδιαφέρον πάντως είναι η μείωση στα ποσοστά θνησιμότητας σε σύγκριση με το 1990 κατά 1,63 ανά 100.000 άτομα για τους άνδρες και 0,56 ανά 100.000 άτομα για τις γυναίκες, που αποδίδεται σε αλλαγές στις συνήθειες στην κατανάλωση καπνού και οιοπνεύματος.<sup>10</sup> Αν και ο γυναικείος πληθυσμός εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης από τους άνδρες, η επίπτωση στις γυναίκες έχει παρουσιάσει έντονη αυξητική τάση (για παράδειγμα,

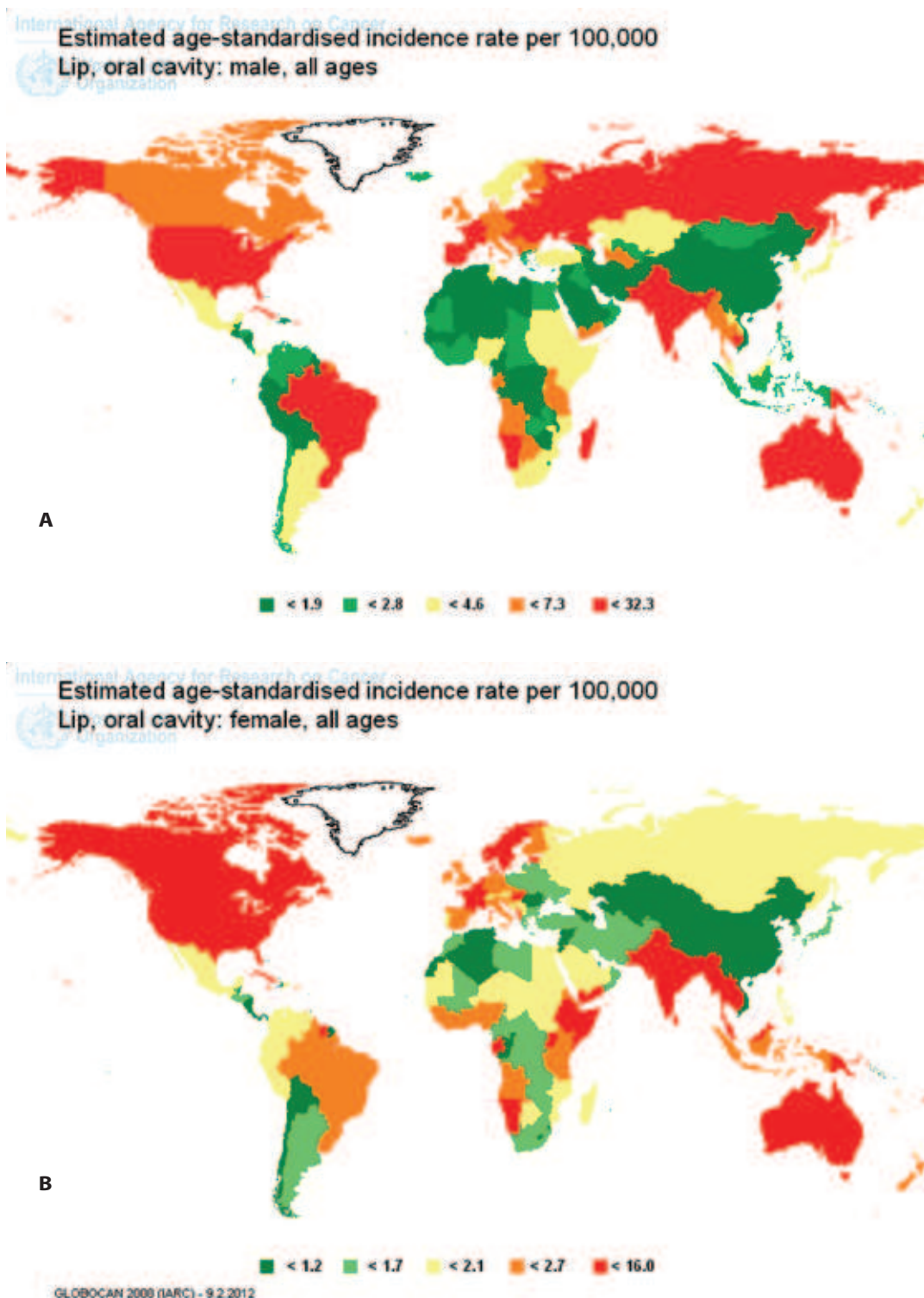
**Πίνακας 1.** Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του στόματος από Globocan 2008 (Ferlay et al).<sup>11</sup>

	Επίπτωση			Θνησιμότητα			Επιπολασμός		
	Σ	%	ASR	Σ	%	ASR	Σ	%	A
<b>Άνδρες</b>									
Παγκόσμια	170496	2,6	5,2	83109	2,0	2,6	401075	3,0	16,3
Περισσότερο αναπτυγμένες χώρες	62757	2,1	6,8	21878	1,4	2,3	178779	2,3	36,3
Λιγότερο αναπτυγμένες χώρες	107739	2,9	4,6	61231	2,3	2,7	222296	3,9	11,3
Ελλάδα	244	1,2	2,3	107	0,6	1,0	669	1,5	14,2
<b>Γυναίκες</b>									
Παγκόσμια	92524	1,5	2,5	44545	1,3	1,2	209581	1,4	8,5
Περισσότερο αναπτυγμένες χώρες	28391	1,1	2,3	8811	0,7	0,6	80194	1,1	15,0
Λιγότερο αναπτυγμένες χώρες	64133	1,9	2,6	35734	1,7	1,5	129387	1,7	6,7
Ελλάδα	195	1,2	1,3	66	0,6	0,4	509	1,2	10,5

*Επίπτωση:* Σ: Συνολικός αριθμός νέων περιπτώσεων ανά έτος, %: Ποσοστό επί του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου ανά έτος, ASR: Αριθμός νέων περιπτώσεων ανά 100.000 ανά έτος (age-standardized rate) για όλες τις ηλικίες

*Θνησιμότητα:* Συνολικός αριθμός θανάτων ανά έτος, %: Ποσοστό επί του συνόλου των θανάτων ανά έτος, ASR: Αριθμός θανάτων ανά 100.000 ανά έτος (age-standardized rate) για όλες τις ηλικίες

*Επιπολασμός:* Συνολικός αριθμός ζώντων ατόμων με νόσο (1 έτος/5 έτη) για ενήλικες, %: Ποσοστό επί του συνόλου ζώντων ατόμων με νόσο (1 έτος/5 έτη) για ενήλικες, A: Αναλογία ανά 100.000 άτομα



**Εικόνα 1.** Παγκόσμιος χάρτης επίπτωσης καρκίνου του στόματος στους άνδρες (A) και στις γυναίκες (B) από Globocan 2008 (Ferlay et al).<sup>17</sup>

από 0,3/100.000 άτομα το 1935–1939 σε 3,3/100.000 το 1980–1985 σε μελέτη στην πολιτεία του Connecticut), μειώνοντας την αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών.<sup>16</sup>

Στη Νότια Αμερική, τα ποσοστά εμφάνισης ΑΚΣ δια-

φέρουν συγκρινόμενα με αυτά της Βόρειας Αμερικής.<sup>6</sup> Η επίπτωση στη Βραζιλία είναι από τις υψηλότερες παγκόσμια, φθάνοντας στο Σάο Πάολο στα 13,2 κρούσματα ανά 100.000 άτομα ετησίως για τους άνδρες.<sup>10</sup> Ο γυναικείος

πληθυσμός παρουσιάζει μικρότερη συχνότητα προσβολής σε σχέση με τον ανδρικό, η οποία όμως έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια.<sup>6,10</sup>

Στην Ασία, τα ποσοστά είναι ιδιαίτερα υψηλά.<sup>10</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι η υψηλότερη επίπτωση για τους άνδρες παγκόσμια (20,6/100,000) έχει καταγραφεί σε περιοχές του Πακιστάν.<sup>9,10</sup> Ο Ινδικός πληθυσμός εμφανίζει υψηλά ποσοστά κινδύνου, γεγονός που έχει αποδοθεί στις ξεχωριστές συνήθειες χρήσης προϊόντων καπνού (betel quid).<sup>6,17</sup> Τα ποσοστά είναι επίσης υψηλά για τις γυναίκες και σε κάποιες περιοχές υπερβαίνουν αυτά των ανδρών.<sup>6</sup> Πάντως, τα τελευταία χρόνια ο ρυθμός εμφάνισης ΑΚΣ κυρίως στην Κίνα και στην Ινδία εμφανίζει πτωτική τάση και για τα δύο φύλα, σε αντίθεση με την Ιαπωνία όπου παρατηρείται αύξηση των κρουσμάτων.<sup>10</sup>

Στην Αφρική, τα επιδημιολογικά στοιχεία παρουσιάζουν σοβαρές ελλείψεις και θεωρούνται ανακριβή και αναξιόπιστα.<sup>6,18</sup> Σε γενικές γραμμές, ο ανδρικός πληθυσμός φαίνεται να υπερισχύει στα ποσοστά ανεξαρτήτως φυλής.<sup>11</sup>

Στην Ωκεανία, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος παραμένει σχετικά χαμηλή.<sup>6</sup> Εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η ετερογένεια στα ποσοστά εμφάνισης ΑΚΣ στον ανδρικό πληθυσμό της Αυστραλίας, που κυμαίνονται από 2,5 ανά 100.000 άτομα ετησίως για τις νότιες περιοχές και φθάνουν ακόμη και τα 16/100.000 άτομα ετησίως στην περιοχή του Σίδνεϊ.<sup>19,20</sup> Η εν λόγω έντονη ετερογένεια έχει αποδοθεί στην ενδεχομένως αυξημένη έκθεση των κατοίκων της πόλης αυτής σε παράγοντες κινδύνου, όπως η κακή διατροφή, το κάπνισμα και το οινόπνευμα.<sup>20</sup> Με βάση τα τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία, τα ποσοστά στον ανδρικό πληθυσμό παραμένουν σταθερά χαμηλά χωρίς να εμφανίζουν αυξητική τάση.<sup>10</sup> Ο γυναικείος πληθυσμός τόσο στην Αυστραλία όσο και στη Νέα Ζηλανδία παρουσιάζει ποσοστά που δεν υπερβαίνουν το 1,5 ανά 100.000 άτομα ετησίως και είναι σταθερά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των ανδρών.<sup>6</sup>

## 2.2. Φύλο – ηλικία – φυλή – εντόπιση

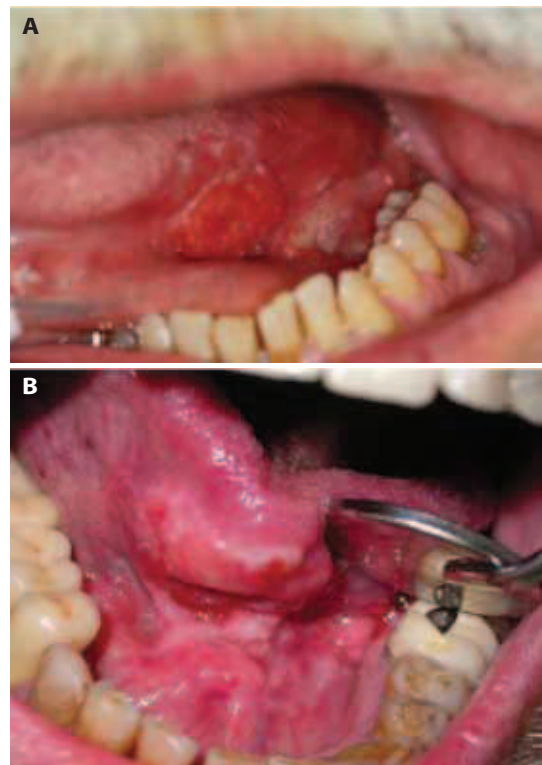
Για πολλές δεκαετίες το ΑΚΣ θεωρείτο μια νόσος των ανδρών, καθώς εμφάνιζε ποσοστιαία αναλογία ανδρών-γυναικών που προσέγγιζε ακόμη και το 9:1.<sup>16</sup> Σήμερα, αν και η αναλογία αυτή έχει μειωθεί στο 3:1 κατά μέσο όρο σε παγκόσμιο επίπεδο,<sup>3</sup> παραμένει ευνοϊκή για τις γυναίκες, με εξαίρεση περιοχές της Ινδίας και των Φιλιππίνων όπου ο καρκίνος του στόματος προσβάλλει πιο συχνά το γυναικείο πληθυσμό.<sup>21</sup>

Η συχνότερη ηλικία εμφάνισης ΑΚΣ θεωρείται η 6η–7η δεκαετία της ζωής.<sup>3</sup> Παρ' όλα αυτά, τις τελευταίες δεκαετίες

επικρατεί μια σταθερά αυξανόμενη τάση συχνότερης ανάπτυξης καρκίνου του στόματος σε ηλικίες <40 ετών.<sup>22</sup> Τα άτομα αυτά ανήκουν πιο συχνά στις ομάδες του πληθυσμού που δεν παρουσιάζουν έκθεση στους κύριους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και το οινόπνευμα, έτσι ώστε να έχουν ενοχοποιηθεί εναλλακτικά παράγοντες όπως η αυξημένη προσβολή από τον ιό HPV λόγω μεταβαλλόμενων σεξουαλικών πρακτικών.<sup>10</sup>

Αν και στις γυναίκες η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΣ είναι ίδια σε ό,τι αφορά στη φυλή προέλευσης, στους άνδρες επικρατεί μια ιδιαίτερη προτίμηση για την έγχρωμη φυλή.<sup>3</sup> Τέτοιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε άλλες χώρες, με εντυπωσιακό παράδειγμα την περιοχή των Βερμούδων, όπου κατά την περίοδο 1983–1987 το ποσοστό του καρκίνου του στόματος για τους έγχρωμους άνδρες ανερχόταν στο 12,2/100.000, ενώ το αντίστοιχο για τους λευκούς δεν υπερέβαινε το 3,7/100.000.<sup>23</sup>

Σχετικά με την εντόπιση του ΑΚΣ, το πλάγιο χείλος της γλώσσας (εικ. 2Α) θεωρείται η συχνότερη θέση προσβολής, με ποσοστό που υπερβαίνει το 50%, ακολουθούμενη από το έδαφος του στόματος (εικ. 2Β), όπου το ποσοστό ανέρχεται στο 35%.<sup>16</sup> Άλλες θέσεις εντόπισης είναι τα ούλα και η φατ-



**Εικόνα 2. (Α)** Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με κλινική εικόνα όγκου στο πλάγιο χείλος της γλώσσας. **(Β)** Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα με κλινική εικόνα ερυθρολευκοπλακίας στην πρόσθια κάτω επιφάνεια της γλώσσας και το έδαφος του στόματος.

νιακή ακρολοφία, ο βλεννογόνος των παρειών, των χειλέων και της υπερώας, ενώ αρκετά πιο σπάνια προσβάλλονται πρωτοπαθώς η άνω επιφάνεια της γλώσσας και τα οστά των γνάθων. Η συχνότητα μεταβάλλεται σε περιπτώσεις πληθυσμών με ξεχωριστές συνήθειες καπνίσματος, όπως το μάσημα του καπνού, με συνέπεια το νεόπλασμα να εμφανίζεται στην αντίστοιχη θέση τοποθέτησης του καπνού.<sup>24</sup>

### 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αν και η ακριβής αιτιολογία του ΑΚΣ αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενων μελετών, μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί, οι κυριότεροι από τους οποίους αναπτύσσονται στη συνέχεια.

#### 3.1. Κάπνισμα

Το ΑΚΣ έχει συνδεθεί άμεσα με οποιαδήποτε μορφή καπνίσματος.<sup>3</sup> Οι αποκλίσεις στα παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα του ΑΚΣ μεταξύ των διαφόρων περιοχών και χωρών έχουν κατά κύριο λόγο αποδοθεί στις διαφορετικές καπνισματικές συνήθειες.<sup>25</sup> Ο καπνός περιέχει >300 καρκινογόνα μόρια, από τα οποία τα πλέον σημαντικά είναι οι κυκλικόι αρωματικοί υδρογονάνθρακες, καθώς και ειδικές νιτροζαμίνες. Τα μόρια αυτά επικάθονται και απορροφώνται από κύτταρα του βλεννογόνου συμπεριλαμβάνοντας βλαστικά κύτταρα (stem cells), όπου προκαλούν μοριακές μεταβολές.<sup>25</sup> Βάσει μελετών, το ποσοστό των καπνιστών μεταξύ των ασθενών με ΑΚΣ ανέρχεται στα επίπεδα του 80%.<sup>26</sup> Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος ανάπτυξης δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας στο ανώτερο αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα είναι 2–6 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς που συνεχίζουν το κάπνισμα μετά από την αρχική διάγνωση της νόσου.<sup>3</sup>

Η ποσότητα των τσιγάρων που καταναλώνεται καθώς και το χρονικό διάστημα της χρήσης καπνού αυξάνουν αναλογικά το ποσοστό του σχετικού κινδύνου.<sup>27</sup> Τρόποι καπνίσματος, όπως η χρήση πούρου ή πίπας όπου ο καπνός παραμένει για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια μέσα στη στοματική κοιλότητα, έχουν συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας.<sup>29</sup> Το ίδιο συμβαίνει και με κοινωνικές ομάδες διαφόρων εθνικοτήτων που συνηθίζουν το ανάστροφο κάπνισμα, όπου το καιγόμενο άκρο του τσιγάρου τοποθετείται μέσα στο στόμα.<sup>29</sup> Άλλες συνήθειες χρήσης καπνού είναι το μάσημα καπνού, καθώς και τα ρινικά εισπνεόμενα που είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα σε κάποιους λαούς, κυρίως σε χώρες της Σκανδιναβίας και της Ανατολικής Ασίας, αλλά και σε ορισμένες πολιτείες των ΗΠΑ.<sup>25</sup> Μια άλλη ιδιαίτερα διαδεδομένη συνήθεια, που απαντάται κυρίως στον ασιατικό πληθυσμό, είναι η απομύζηση betel quid, το

οποίο έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΚΣ έως και 8%.<sup>3</sup> Το betel quid είναι επεξεργασμένο παράγωγο του καρπού areca που ευδοκιμεί σε ανατολικές χώρες, η χρόνια χρήση του οποίου προκαλεί υποβλεννογόνια ίνωση. Η υποβλεννογόνια ίνωση είναι μια υψηλού κινδύνου προκαρκινική βλάβη με ιδιαίτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Εμφανίζεται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στα άτομα που κάνουν χρήση των συγκεκριμένων ουσιών και στα οποία η πιθανότητα ανάπτυξης ΑΚΣ είναι τουλάχιστον 19 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>30,31</sup>

#### 3.2. Οινόπνευμα

Συχνά αναφερόμενος επίσης παράγοντας κινδύνου για ΑΚΣ είναι η κατανάλωση οινοπνεύματος.<sup>3</sup> Σχετικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η αιθυλική αλκοόλη από μόνη της δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα και απαιτείται συνέργεια με άλλους παράγοντες, όπως το κάπνισμα και ο υποσιτισμός, για την ανάπτυξη καρκίνου.<sup>32</sup> Αντίθετα, έχει υποστηριχθεί ότι η χρήση οινοπνεύματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου ακόμη και σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση καπνού.<sup>33</sup> Σύμφωνα με την πλέον παραδεκτή άποψη, η συνδυασμένη κατανάλωση οινοπνεύματος και καπνού για μεγάλο χρονικό διάστημα αυξάνει έως και 15 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στη στοματική κοιλότητα.<sup>3</sup> Η επίπτωση της κατανάλωσης οινοπνεύματος στο στοματικό βλεννογόνο θεωρείται τόσο δοσοεξαρτώμενη όσο και χρονοεξαρτώμενη. Ένας στους τρεις ασθενείς με ΑΚΣ έχουν ιστορικό βαριάς κατανάλωσης οινοπνεύματος, ενώ 20% των ασθενών με ηπατική κίρρωση είναι πιθανόν να εμφανίσουν τη συγκεκριμένη κακοήθεια.<sup>34</sup>

#### 3.3. Διατροφή

Κατά καιρούς, πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε πολυακόρεστα ή σε ζωικά λίπη, όπως το κόκκινο κρέας, στην ανάπτυξη ΑΚΣ.<sup>35</sup> Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και κυρίως αυτών που έχουν υψηλά επίπεδα καροτίνης και βιταμίνης C σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΚΣ.<sup>36</sup> Μάλιστα, αυξημένα επίπεδα βήτα καροτίνης και βιταμίνης Ε στο αίμα έχουν προστατευτικό ρόλο και έχει προταθεί η χρήση τους στην αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών.<sup>37</sup> Γενικότερα, υποστηρίζεται ότι η μεσογειακή δίαιτα στο πλαίσιο μιας ισορροπημένης διατροφής μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΑΚΣ.<sup>1</sup> Η έλλειψη σιδήρου είτε λόγω κακής διατροφής είτε λόγω χρόνιων διαταραχών, όπως το σύνδρομο Plummer-Vinson ή αλλιώς Paterson-Kelly, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ΑΚΣ.<sup>3</sup> Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν στον οισοφάγο δεσμίδες ουλώδους ιστού (esophageal webs) που προκαλούν δυσφαγία και

παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον ανώτερο πεπτικό σωλήνα, συχνά σε ηλικία μικρότερη από το μέσο όρο των ασθενών με ΑΚΣ.<sup>38,39</sup>

### 3.4. Ακτινοβολία

Η ακτινοβολία είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου που έχει συσχετιστεί άμεσα με την ανάπτυξη ΑΚΣ. Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία θεωρείται ο σπουδαιότερος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση ΑΚΣ στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο καρκίνος του χείλους εμφανίζει διαφορές στην κλινική συμπεριφορά και σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα μεταστάσεων και καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με το ΑΚΣ σε ενδοστοματική εντόπιση.<sup>40</sup> Επίσης, η ακτινοθεραπεία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου ακόμη και σε μικρές δόσεις μπορεί να προκαλέσει χρωμοσωμικές ανωμαλίες αυξάνοντας τον κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη καρκινώματος ή σαρκώματος.<sup>3</sup>

### 3.5. Ανοσοκαταστολή

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, όπως για παράδειγμα ασθενείς με AIDS, καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή, π.χ. λόγω μεταμόσχευσης, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη κακοήθειας.<sup>41</sup> Θεωρείται ότι, στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι σε θέση να αναγνωρίσει και να αντιμετωπίσει τυχόν μεταλλάξεις που φυσιολογικά ένας υγιής οργανισμός θα εξουδετέρωνε άμεσα.<sup>3</sup> Επίσης, οι ασθενείς αυτοί είναι περισσότερο ευάλωτοι στις επιδράσεις ογκογόνων ιών, όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV) που έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος και διάφορους τύπους λεμφωμάτων, ο ιός Kaposi Sarcoma (KSV) που έχει άμεση συσχέτιση με το σάρκωμα Kaposi, αλλά και τα ογκογόνα στελέχη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), τα οποία συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων κεφαλής και τραχήλου.

### 3.6. Λοιμώξεις

Πολλοί ιοί έχουν ενοχοποιηθεί στο παρελθόν για την ανάπτυξη ΑΚΣ, όπως ο ιός του απλού έρπητα, διάφοροι αδενοϊοί και ρετροϊοί.<sup>3</sup> Σήμερα, έχει τεκμηριωθεί ο ογκογενετικός ρόλος του ιού HPV στην ανάπτυξη ενός υποσυνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων τόσο στη στοματική κοιλότητα όσο και σε άλλες θέσεις του ανώτερου αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος, εκτός από την απόλυτα τεκμηριωμένη αιτιολογική του συσχέτιση με το σύνολο των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά και κακοήθειες

της ευρύτερης πρωκτογεννητικής περιοχής.<sup>42</sup> Τα κυρίως εμπλεκόμενα στελέχη του ιού είναι τα 16, 18, 31 και 33, τα οποία έχουν ανιχνευτεί και σε προκαρκινικές βλάβες του στόματος.<sup>43</sup> Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός μέσω του οποίου ο ιός εμπλέκεται στην καρκινογένεση είναι η κωδικοποίηση των E6 και E7 πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν αποδόμηση στα ογκοκατασταλτικά γονίδια *p53* και *pRb*, αντίστοιχα.<sup>42</sup>

Πολλοί ερευνητές συγκαταλέγουν την υπερπλαστική καντιντίαση στις προκαρκινικές βλάβες του βλεννογόνου του στόματος.<sup>44</sup> *In vitro* μελέτες σε ποντίκια που είχαν μολυνθεί από *Candida*, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί ευθύνονται για την ανάπτυξη υπερκερατινωσικών βλαβών με συνοδό παραγωγή καρκινογόνων νιτροζαμινών,<sup>3</sup> αν και η άποψη αυτή τελεί πλέον υπό αμφισβήτηση.

Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΑΚΣ, ο οποίος τείνει όμως να εκλείψει στις ημέρες μας, είναι η τριτογόνος σύφιλη.<sup>3</sup> Η νόσος είχε συνδεθεί με την εμφάνιση κακοήθειας στη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας.<sup>45</sup> Μετά από την εμφάνιση των σύγχρονων αντιβιοτικών εγκαταλείφθηκαν τα παλιά θεραπευτικά σχήματα των βαρέων μετάλλων στα οποία αποδίδονται καρκινογόνες ιδιότητες, ενώ επί πλέον υπάρχει έγκαιρη θεραπεία της λοίμωξης πριν από την εμφάνιση του τρίτου σταδίου.<sup>46</sup>

### 3.7. Χημικές ουσίες

Διάφοροι χημικοί παράγοντες, όπως είναι τα φαινοξυακετικά οξέα, συγκαταλέγονται μεταξύ των πιθανών παραγόντων κινδύνου.<sup>47</sup> Συγκεκριμένα επαγγέλματα όπου παρατηρείται χρόνια έκθεση στους παράγοντες αυτούς συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΑΚΣ.<sup>48</sup>

### 3.8. Μοριακοί παράγοντες

Τις τελευταίες δεκαετίες, η έρευνα σε ό,τι αφορά στον καρκίνο έχει στραφεί στη μοριακή βιολογία και στην προσπάθεια να αποκωδικοποιηθεί και να διαλευκανθεί η λειτουργία τόσο ογκογονιδίων (π.χ. *ras*, *myc*, *EGFR*, *VEGF*) όσο και ογκοκατασταλτικών γονιδίων (π.χ. *p53*, *pRb*, *p16*, *E-cadherin*), τα οποία μέσω της υπερενεργοποίησης ή της καταστολής τους συμμετέχουν στην ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκινωμάτων περιλαμβανομένου και του ΑΚΣ.<sup>3</sup> Ενδεικτικά αναφέρεται η πρωτεΐνη *p53*, ένας από τους περισσότερο μελετημένους μοριακούς παράγοντες στο ΑΚΣ και στον καρκίνο γενικότερα, η οποία δρώντας ογκοκατασταλτικά προάγει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου ή και την απόπτωση κυττάρων με βλάβη στο DNA.<sup>49,50</sup> Μελέτες έχουν δείξει υπερέκφραση του *p53* σε

ποσοστό 37–76%, σε ασθενείς με ΑΚΣ.<sup>50</sup> Επίσης, η EGFR είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η υπερέκφραση της οποίας παρατηρείται στο 42–80% των μελετημένων περιπτώσεων ΑΚΣ.<sup>50</sup> Ο VEGF θεωρείται ο κύριος ρυθμιστής της νεο-αγγειογένεσης, μηχανισμού απαραίτητου για την επιβίωση και την ανάπτυξη ενός όγκου και η έκφρασή του έχει συνδεθεί με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με ΑΚΣ.<sup>51</sup> Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι διασταυρούμενες γενετικές και επιγενετικές διαταραχές αποτελούν βασική προϋπόθεση τόσο για την έναρξη όσο και για την εξέλιξη της καρκινογένεσης και μπορούν να ανιχνευτούν σε κάθε στάδιο της νόσου.<sup>3</sup>

## 4. ΠΡΟΛΗΨΗ

### 4.1. Πρωτογενής πρόληψη

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά σε ενέργειες οι οποίες σκοπό έχουν την αποφυγή έναρξης των παθογενετικών διεργασιών που μπορούν τελικά να οδηγήσουν στην κλινικά έκδηλη νόσηση. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν εξουδετέρωση των δυνητικών αιτιολογικών παραγόντων, αποφυγή έκθεσης σε αυτούς ή και ισχυροποίηση των ατόμων έναντι αυτών. Στο ΑΚΣ, η πρωτογενής πρόληψη εστιάζεται κατά κύριο λόγο στην ενημέρωση του πληθυσμού για τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος και του οινοπνεύματος, καθώς και δευτερευόντως στην καθιέρωση ισορροπημένων διατροφικών συνηθειών.<sup>52</sup> Έχει αναφερθεί ότι διακοπή του καπνίσματος στην ηλικία των 50 ετών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος κατά 50%, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 90% όταν η διακοπή επιτελεστεί στην ηλικία των 30 ετών.<sup>53</sup> Σε πολλές χώρες του δυτικού κόσμου, φορέας ενημέρωσης είναι το ίδιο το κράτος μέσα από επιδοτούμενα προγράμματα που αρχίζουν από τα σχολεία. Ενημερωτικά φυλλάδια και ιστοσελίδες στο διαδίκτυο που έχουν επιμεληθεί ειδικοί ιατροί μπορούν να ευαισθητοποιήσουν το κοινό. Ανάλογες προσπάθειες που έχουν πραγματοποιηθεί για την πρόληψη άλλων μορφών καρκίνου έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές σε ό,τι αφορά στην ανταπόκριση του κοινού.<sup>54</sup> Σε επίπεδο άμεσης και διαπροσωπικής επικοινωνίας, η ευθύνη αναλογεί κυρίως στους οδοντιάτρους αλλά και σε άλλες ιατρικές ειδικότητες όπως είναι οι ωτορινολαρυγγολόγοι και οι παθολόγοι. Η ενημέρωση οφείλει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενή και όχι μόνο σε αυτούς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, καθώς και σε κάθε ιατρική επίσκεψη ανελλιπώς.<sup>55</sup>

Τα τελευταία χρόνια, η ανακάλυψη του εμβολίου κατά των ογκογόνων υποτύπων (κυρίως 16 και 18) του ιού HPV για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας άνοιξε νέους ορίζοντες και προοπτικές στο πεδίο της

έρευνας.<sup>56</sup> Δυνητικά, το εμβόλιο αυτό μπορεί να μειώσει και τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΣ και σε ορισμένα κράτη συζητείται να περιλαμβάνονται στον εμβολιασμό και τα νεαρά αγόρια. Επίσης, συνιστάται η ενημέρωση του κοινού για τον κίνδυνο μετάδοσης των ογκογόνων στελεχών του ιού HPV διά της σεξουαλικής επαφής, περιλαμβανομένης της στοματογεννητικής επαφής.<sup>57</sup>

### 4.2. Δευτερογενής πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη αφορά σε ενέργειες που εφαρμόζονται όταν έχουν ήδη αρχίσει οι νοσογόνες παθογενετικές διαδικασίες και αποσκοπούν στην προσυμπτωματική διάγνωση των νοσημάτων σε πρώιμο στάδιο με σχετικά καλύτερη πρόγνωση. Η δευτερογενής πρόληψη του ΑΚΣ είναι ένα πεδίο που αξίζει, αλλά και απαιτείται να αξιοποιηθεί από την ιατρική κοινότητα καθώς πρόκειται για κακοήθεια η οποία προσβάλλει μια ανατομική περιοχή άμεσα προσβάσιμη στην επισκόπηση και στην ψηλάφηση.<sup>58</sup> Η συνακόλουθη δυνατότητα για έγκαιρη εντόπιση και διάγνωση προκαρκινικών ή αρχόμενων καρκινικών βλαβών επισημαίνει τη σπουδαιότητα της δευτερογενούς πρόληψης.<sup>59</sup>

Το ΑΚΣ σε ένα μεγάλο ποσοστό αναπτύσσεται σε έδαφος κάποιας προϋπάρχουσας προκαρκινικής βλάβης,<sup>60</sup> επιτείνοντας την ανάγκη για συστηματικό έλεγχο του πληθυσμού με πραγματοποίηση λεπτομερούς κλινικής εξέτασης, καταγραφή των βλαβών και διαχωρισμό των ασθενών με βάση το σχετικό κίνδυνο που διατρέχουν για εμφάνιση κακοήθειας.<sup>55</sup> Πιο αναλυτικά, ο ιατρός ή ο οδοντίατρος οφείλουν να προβαίνουν σε λεπτομερή επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας και ψηλάφηση των επιχώριων λεμφαδένων σε κάθε επίσκεψη και να συστήνουν ετήσια, και στην περίπτωση των καπνιστών εξαμηνιαία, επανεξέταση.<sup>61</sup> Ειδικά προγράμματα screening όπου πραγματοποιείται μαζικός έλεγχος και παρακολούθηση του πληθυσμού μπορούν να χαρακτηρίζονται από υψηλή αποτελεσματικότητα και μεγάλη ανταπόκριση, ενώ διευκολύνουν την καταγραφή στοιχείων από επίσημους φορείς.<sup>62</sup>

Η διενέργεια βιοψίας θεωρείται απαραίτητη σε οποιαδήποτε προκαρκινική βλάβη προκειμένου να καθοριστούν οι ιστολογικοί χαρακτήρες, οι οποίοι αποτελούν μέχρι και σήμερα τον πλέον χρήσιμο δείκτη της πιθανότητας εξαλλαγής. Επί πλέον, μερικοί χειρουργοί υποστηρίζουν ότι η χρώση των βλαβών με κυανού της τολουϊδίνης μπορεί να διευκολύνει την ανίχνευση καρκινικών κυττάρων, χωρίς όμως να εξαλείφει τον κίνδυνο ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων.<sup>63</sup> Η χρήση κυτταρολογικών επιχρισμάτων έχει εγκαταλειφθεί λόγω βασικών μειονεκτημάτων της τεχνικής, με κυριότερο την αδυναμία εντόπισης

της ακριβούς θέσης της νεοπλασματικής βλάβης.<sup>55</sup> Νέες διαγνωστικές μέθοδοι και βοηθήματα βρίσκονται υπό διερεύνηση, όπως για παράδειγμα τα συστήματα Vizilite, Vizilite Plus και OralCDx. Οι μέθοδοι αυτές φιλοδοξούν να προσφέρουν έναν εύκολο, ταχύ και μη επεμβατικό τρόπο ανίχνευσης ασυμπτωματικών προκαρκινικών βλαβών. Παρ' όλα αυτά, οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες και δεν παρέχουν σαφή αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στη χρησιμότητα και στην εγκυρότητα των εν λόγω δοκιμασιών, οι οποίες πάντως μπορεί να διευκολύνουν και όχι να υποκαταστήσουν τη διενέργεια βιοψίας.<sup>64</sup> Προς το παρόν, η πραγματοποίηση βιοψίας παραμένει η μέθοδος αναφοράς (gold standard) στη διάγνωση δυνητικά κακοήθων βλαβών στο στοματικό βλεννογόνο.

Η αναζήτηση μοριακών δεικτών που θα μπορούν έγκυρα και αξιόπιστα να προβλέψουν την πρόγνωση μιας προκαρκινικής βλάβης αποτελεί σημαντικό πεδίο ερευνητικών προσπαθειών.<sup>65</sup> Με τη βοήθεια σύγχρονων ερευνητικών μεθόδων, όπως είναι η PCR και ο *in situ* υβριδισμός, εντοπίζονται μεταλλαγμένα στελέχη γονιδίων και πρωτεϊνών, όπως τα *p53*, *p16* και *E-cadherin*.<sup>66,67</sup> Η πληθώρα των παθογενετικών οδών και η πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασής τους καθιστά το σχετικό έργο εξαιρετικά δύσκολο, αλλά συγχρόνως και πολλά υποσχόμενο.<sup>55</sup> Επίσης, καταβάλλονται προσπάθειες να χρησιμοποιηθούν πρωτεΐνες, όπως η ιντερλευκίνη IL-8, από τον ορό του αίματος ή ακόμη και από το σάλιο, ως δείκτες για την ανάπτυξη ή όχι κάποιας κακοήθειας ή πιθανών υποτροπών της.<sup>68</sup>

Το συνολικό ποσοστό εξαλλαγής προκαρκινικών βλαβών του στόματος σε ΑΚΣ ποικίλλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων μελετών και επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως η εντόπιση και τα κλινικά χαρακτηριστικά της βλάβης, η διακοπή ή όχι του καπνίσματος, και κυρίως η ύπαρξη και ο βαθμός της επιθηλιακής δυσπλασίας.<sup>69</sup> Κατά μέσο όρο, το ποσοστό εξαλλαγής υπολογίζεται περίπου στο 6% σε χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από λίγους μήνες έως πολλά χρόνια.<sup>70</sup> Παρ' όλα αυτά, η έλλειψη πρωτοκόλλου αποτελεσματικής αντιμετώπισης προκαρκινικών βλαβών αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα.<sup>54</sup> Η πλέον αποδεκτή μέθοδος παραμένει η χειρουργική εξαίρεση (με τη χρήση νυστεριού ή laser) και η τακτική παρακολούθηση των βλαβών, ενώ η πρόοδος της μοριακής βιολογίας γεννά ελπίδες για την εφαρμογή νέων χημειοπροφυλακτικών μεθόδων.<sup>70</sup> Στο πλαίσιο αυτό έχουν προταθεί διάφορα σχήματα αντιμετώπισης προκαρκινικών βλαβών, μεταξύ των οποίων το πλέον διαδεδομένο είναι η χρήση ρετινοειδών και β καροτένης. Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η κλινική εφαρμογή των συγκεκριμένων ουσιών σε ασθενείς με λευκοπλακία δεν είχε την αναμενόμενη επιθυμητή έκβαση.<sup>71,72</sup> Πολλά υποσχόμενες είναι πρόσφατες κλινικές μελέτες, οι

οποίες αφορούν στην αντνεοπλασματική δράση διαφόρων παραγόντων που αποδεδειγμένα συμμετέχουν σε μοριακά μονοπάτια της καρκινογένεσης, όπως οι αναστολείς του EGFR (epidermal growth factor receptor), οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), αντιοξειδωτικά παράγωγα από το πράσινο τσάι και αγωνιστές του PPAR-γ (peroxisome proliferator activator receptor-γ).<sup>73-77</sup> Τέλος, ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφέρουν μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε ο ανθρωπίνος αδενοϊός-*p53* (ONYX-015), που είναι επιλεκτικά κυτταροτοξικός σε κύτταρα τα οποία φέρουν ανωμαλίες στη σηματοδοτική οδό του *p53*, του συχνότερα μεταλλαγμένου μορίου στο ΑΚΣ.<sup>78,79</sup> Πιο συγκεκριμένα, ενδοβλαβική έγχυση του χημειοθεραπευτικού αυτού παράγοντα οδήγησε σε βελτίωση της κλινικής εικόνας σε ποσοστό έως και 72% και της ιστολογικής εικόνας σε ποσοστό 63%.<sup>79</sup>

Μείζονος σημασίας είναι και η πρόληψη της εμφάνισης δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας σε ασθενείς με ΑΚΣ, γεγονός που αναμένεται να συμβεί στο 20–40% των ασθενών με νεόπλασμα στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου.<sup>10</sup> Ο έλεγχος στηρίζεται κυρίως σε συστηματικές επανεξετάσεις με ενδελεχή κλινική αξιολόγηση και αξιοποίηση των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων.<sup>55</sup> Παρ' όλα αυτά, τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης δεν έχουν σημειώσει σημαντική βελτίωση, επισημαίνοντας την ανάγκη εύρεσης περισσότερο αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του στόματος, ειδικά το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, αποτελεί μια από τις συχνότερες μορφές καρκίνου και μια σημαντική αιτία θανάτου. Σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερες συνήθειες του πληθυσμού καθιστούν το ΑΚΣ ένα εξόχως σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, ενώ στο δυτικό κόσμο τις τελευταίες δεκαετίες επικρατεί μια αυξητική τάση εμφάνισής του στις γυναίκες, καθώς και σε νέα άτομα. Αυτό έχει αποδοθεί, εν μέρει, στην αύξηση της έκθεσης ομάδων του πληθυσμού στους συνήθεις παράγοντες κινδύνου, καθώς και στην επίδραση των ογκογόνων στελεχών του ιού HPV. Παρ' όλα αυτά, κυριότερη αιτία ανάπτυξης του καρκίνου του στόματος παραμένει η συνδυασμένη κατανάλωση καπνού και οινοπνεύματος.

Παρά το γεγονός ότι η στοματική κοιλότητα είναι άμεσα και εύκολα προσβάσιμη από τον κλινικό ιατρό, το 50% των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια μειώνοντας σημαντικά τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης. Αυτό επιτείνει την ανάγκη λήψης δραστικών μέτρων στον τομέα της πρόληψης τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο. Σε πολλές από τις αναπτυσσόμενες χώρες εφαρμόζονται οργανωμένες



προσπάθειες ενημέρωσης του πληθυσμού για τη βλαπτική επίδραση του καπνίσματος και του οινοπνεύματος, ενώ παράλληλα πραγματοποιούνται ομαδικά προγράμματα screening που αποσκοπούν στην έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης, η συνεχιζόμενη κατανόηση της μοριακής βάσης της νόσου αποτελεί πηγή αισιοδοξίας

για την ανίχνευση και την εφαρμογή αποτελεσματικότερων μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης της κακοήθους εξαλλαγής προκαρκινικών βλαβών. Παρ' όλα αυτά, οι εν λόγω προσπάθειες βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο και απαιτείται τόσο η εντατικοποίησή τους όσο και η επέκταση της εφαρμογής τους στις αναπτυσσόμενες χώρες.

## ABSTRACT

### Epidemiology, etiology and prevention of oral cancer

S. PAPANAKOU, N. NIKITAKIS, A. SKLAVOUNOU-ANDRIKOPOULOU  
*Department of Oral Medicine and Pathology, Dental School, National  
 and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(5):535–545*

Oral cancer is a major global health problem and familiarity with its epidemiological and etiological characteristics and the methods of prevention has the potential to improve its management. The most common histological subtype of oral cancer is oral squamous cell carcinoma (OSCC), which exceeds 95% of all cases and represents the sixth most common malignancy worldwide. The global incidence varies widely from region to region. An extremely high incidence of OSCC is recorded in India, which is attributed mainly to special local smoking habits, while the incidence in northern Europe is significantly lower than in other counties. OSCC occurs mainly in men aged older than 65 years, although during the last few decades a steadily increasing incidence has been noted among females and individuals of less than 40 years. The most common site of involvement is the lateral border of the tongue, followed by the floor of the mouth. Numerous risk factors have been implicated in the development of OSCC, in a multifactorial model. Smoking is the most significant predisposing factor, especially when combined with heavy alcohol consumption. Human papilloma virus (HPV), especially the oncogenic types 16 and 18, has been implicated in the development of OSCC, but its specific role is still under investigation. In recent years promising molecular biology research has been focused on deciphering genetic aberrations commonly identified in OSCC. Unfortunately, even today, most patients are diagnosed when the OSCC is at an advanced stage, associated with a poor prognosis. Greater emphasis on primary (avoidance of etiological factors) and secondary (early detection) prevention programs is required in order to improve overall survival.

**Key words:** Epidemiology, Prevention, Risk factors, Squamous cell carcinoma

## Βιβλιογραφία

1. BOSETTIC, GALLUS S, TRICHOPOULOU A, TALAMINI R, FRANCESCHI S, NEGRI E ET AL. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12:1091–1094
2. CHEN JK, EISENBERG E, KRUTCHKOFF DJ, KATZ RV. Changing trends in oral cancer in the United States, 1935 to 1985: A Connecticut study. *J Oral Maxillofac Surg* 1991, 49:1152–1158
3. NEVILLE BW, DAMM DD, ALLEN CM, BOUQUOT JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St Louis, 2009:362–452
4. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009, 59:225–249
5. MAO L, HONG WK, PAPANIMITRAKOPOULOU VA. Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell* 2004, 5:311–316
6. MOORE SR, JOHNSON NW, PIERCE AM, WILSON DF. The epidemiology of mouth cancer: A review of global incidence. *Oral Dis* 2000, 6:65–74
7. GUPTA PC, NANDAKUMAR A. Oral cancer scene in India. *Oral Dis* 1999, 5:1–2
8. PARKIN DM, PISANI P, FERLAY J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999, 80:827–841
9. CURADO MP, EDWARDS B, SHIN HR. Cancer incidence in five continents. Vol IX, IARC scientific publication no 160, 2007 (available at: <http://www.dep-iarc.fr/>)
10. CURADO MP, HASHIBE M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009, 21:194–200
11. FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM.

- GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base no 10, Lyon, France, 2010 (available at: <http://globocan.iarc.fr>)
12. LA VECCHIA C, LUCCHINI F, NEGRI E, LEVI F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 2004, 40:433–439
  13. OSTMAN J, ANNEROTH G, GUSTAFSSON H, TAVELIN B. Malignant oral tumours in Sweden 1960–1989 – an epidemiological study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, 31B:106–112
  14. ZAVRAS AI, LASKARIS C, KITTAS C, LASKARIS G. Leukoplakia and intraoral malignancies: Female cases increase in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003, 17:25–27
  15. PERCY C, YOUNG JL Jr, MUIR C, RIES L, HANKEY BF, SOBIN LH ET AL. Cancer. Introduction. *Cancer* 1995, 75(Suppl 1):140–146
  16. CHEN JK, KATZ RV, KRUTCHKOFF DJ. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 1990, 66:1288–1296
  17. SANKARANARAYANAN R, DUFFY SW, DAY NE, NAIR MK, PADMAKUMARY G. A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. *Int J Cancer* 1989, 44:617–621
  18. JOHNSON NW. Orofacial neoplasms: Global epidemiology, risk factors and recommendations for research. *Int Dent J* 1991, 41:365–375
  19. RODER D, WILSON D. Oral cancer in South Australia – incidence and case survival. *Aust Dent J* 1983, 28:312–315
  20. MACFARLANE GJ, MCCREDIE M, COATES M. Patterns of oral and pharyngeal cancer incidence in New South Wales, Australia. *J Oral Pathol Med* 1994, 23:241–245
  21. FRANCESCHI S, BIDOLI E, HERRERO R, MUÑOZ N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: Etiological clues. *Oral Oncol* 2000, 36:106–115
  22. LLEWELLYN CD, LINKLATER K, BELL J, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: A descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* 2003, 39:106–114
  23. PARKIN DM, MUIR CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992, 120:45–173
  24. DAFTARY DK, MURTI PR, BHONSLE RB, GUPTA PC, MEHTA FS, PINDBORG ET AL. Oral squamous cell carcinoma. In: Prabhu SR, Wilson DF, Daftary DK, Johnson NW (eds) *Oral diseases in the tropics*. Oxford University Press, Oxford, 1992:429–448
  25. JOHNSON N. Tobacco use and oral cancer: A global perspective. *J Dent Educ* 2001, 65:328–339
  26. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Tobacco use among adults – United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006, 55:1145–1148
  27. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Press, Lyon, 2004:83
  28. FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S, BARÓN AE, NEGRI E, BIDOLI E ET AL. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990, 50:6502–6507
  29. BOFFETTA P, HECHT S, GRAY N, GUPTA P, STRAIF K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008, 9:667–675
  30. TRIVEDY CR, CRAIG G, WARNAKULASURIYA S. The oral health consequences of chewing areca nut. *Addict Biol* 2002, 7:115–125
  31. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines*. IARC Press, Lyon, 2004:85
  32. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Alcohol drinking*. IARC Press, Lyon, 1998:40
  33. BAGNARDIV, BLANGIARDO M, LA VECCHIA C, CORRAO G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001, 85:1700–1705
  34. BOFFETTA P, YE W, ADAMI HO, MUCCILLA, NYRÉN O. Risk of cancers of the lung, head and neck in patients hospitalized for alcoholism in Sweden. *Br J Cancer* 2001, 85:678–682
  35. MILNER JA. Molecular targets for bioactive food components. *J Nutr* 2004 134:2492S–2498S
  36. EDEFONTI V, HASHIBE M, AMBROGI F, PARPINEL M, BRAVI F, TALAMINI R ET AL. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol* 2012, 23:1869–1880
  37. NAGAOT, IKEDA N, WARNAKULASURIYA S, FUKANO H, YUASA H, YANO M ET AL. Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol* 2000, 36:466–470
  38. HOFFMAN RM, JAFFE PE. Plummer-Vinson syndrome. A case report and literature review. *Arch Intern Med* 1995, 155:2008–2011
  39. NOVACEK G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006, 1:36
  40. GREENE FL, PAGE DL, FLEMING ID. Lip and oral cavity. In: *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Springer-Verlag, New York, 2002:23–32
  41. CHATURVEDI AK, MADELEINE MM, BIGGAR RJ, ENGELS EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101:1120–1130
  42. CAMPISI G, GIOVANNELLI L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head Neck Oncol* 2009, 1:8
  43. TERMINE N, PANZARELLA V, FALASCHINI S, RUSSO A, MATRANGA D, LO MUZIO L ET AL. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: A meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol* 2008, 19:1681–1690
  44. KROGH P, HALD B, HOLMSTRUP P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: Catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 1987, 8:1543–1548
  45. DICKENSON AJ, CURRIE WJ, AVERY BS. Screening for syphilis in patients with carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995, 33:319–320
  46. LEÃO JC, GUEIROS LA, PORTER SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics (Sao Paulo)* 2006, 61:161–166
  47. WAKE M. The urban/rural divide in head and neck cancer – the effect of atmospheric pollution. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993, 18:298–302
  48. HUEBNER WW, SCHOENBERG JB, KELSEY JL, WILCOX HB, McLAUGHLIN JK, GREENBERG RS ET AL. Oral and pharyngeal cancer and occupation: A case-control study. *Epidemiology* 1992, 3:300–309
  49. GASTMAN BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck*

- 2001, 23:409–425
50. ΣΙΔΕΡΗ Μ, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ Ν. Μοριακή βάση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος κεφαλής τραχήλου. Διαγνωστικές, προγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2012, 29:655–669
  51. SEKI S, FUJIWARA M, MATSUURA M, FUJITA S, IKEDA H, ASAHINA I ET AL. Prediction of outcome of patients with oral squamous cell carcinoma using vascular invasion and the strongly positive expression of vascular endothelial growth factors. *Oral Oncol* 2011, 47:588–593
  52. SCULLY C. Oral precancer: Preventive and medical approaches to management. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, 31B:16–26
  53. BOSETTI C, FRANCESCHI S, LEVI F, NEGRI E, TALAMANI R, LA VECCHIA C. Smoking and drinking cessation and the risk of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2000, 83:689–691
  54. LOZADA-NUR F. A treatment for oral precancerous lesions: Why do we not yet have a treatment? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009, 14:E159–E162
  55. KAO SY, CHU YW, CHEN YW, CHANG KW, LIU TY. Detection and screening of oral cancer and pre-cancerous lesions. *J Chin Med Assoc* 2009, 72:227–233
  56. BOSH FX, LORINCZ A, MUÑOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002, 55:244–265
  57. D'SOUZA G, DEMPSEY A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011, 53(Suppl 1):S5–S11
  58. SPEIGHT PM, ZAKRZEWSKA J, DOWNER MC. Screening for oral cancer and precancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992, 28B:45–48
  59. SANKARANARAYANAN R. Health care auxiliaries in the detection and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997, 33:149–154
  60. LUPULESCU AP. Control of precancer cell transformation into cancer cells: Its relevance to cancer prevention. *Cancer Detect Prev* 1996, 20:634–647
  61. EPSTEIN JB, GORSKY M, CABAY RJ, DAY T, GONSALVES W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: Role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008, 54:870–875
  62. PATTON LL. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2003, 39:708–723
  63. CHEN YW, LIN JS, FONG JH, WANG IK, CHOU SJ, WU CH ET AL. Use of methylene blue as a diagnostic aid in early detection of oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007, 45:590–591
  64. PATTON LL, EPSTEIN JB, KERR AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: A systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 2008, 139:896–905
  65. LIN SC, LIU CJ, KO SY, CHANG HC, LIU TY, CHANG KW. Copy number amplification of 3q26-27 oncogenes in microdissected oral squamous cell carcinoma and oral brushed samples from areca chewers. *J Pathol* 2005, 206:417–422
  66. SHAO ZM, DAWSON MI, LI XS, RISH AK, SHEIKH MS, HAN QX ET AL. p53 independent G0/G1 arrest and apoptosis induced by a novel retinoid in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995, 11:493–504
  67. HUNG KF, CHANG CS, LIU CJ, LUI MT, CHENG CY, KAO SY. Differential expression of E-cadherin in metastatic lesions comparing to primary oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2006, 35:589–594
  68. WONG DT. Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer "oral fluid (saliva), which is the mirror of the body, is a perfect medium to be explored for health disease surveillance". *Expert Rev Mol Diagn* 2006, 6:267–272
  69. VAN DER WAAL I, SCHEPMAN KP, VAN DER MEIJER EH, SMEELE LE. Oral leukoplakia: A clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997, 33:291–301
  70. FELLER L, LEMMER J. Cell transformation and the evolution of a field of precancerization as it relates to oral leukoplakia. *Int J Dent* 2011, 2011:321750
  71. BRAAKHUIS BJ, KLAASSEN I, VAN DER LEEDE BM, CLOOS J, BRAKENHOFF RH, COPPER MP ET AL. Retinoid metabolism and all-trans retinoic acid-induced growth inhibition in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 1997, 76:189–197
  72. PAPADIMITRAKOPOULOU VA, LEE JJ, WILLIAM WN Jr, MARTIN JW, THOMAS M, KIM ES ET AL. Randomized trial of 13-cis retinoic acid compared with retinyl palmitate with or without beta-carotene in oral premalignancy. *J Clin Oncol* 2009, 27:599–604
  73. MULSHINE JL, ATKINSON JC, GREER RO, PAPADIMITRAKOPOULOU VA, VAN WAES C, RUDY S ET AL. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia. *Clin Cancer Res* 2004, 10:1565–1573
  74. PAPADIMITRAKOPOULOU VA, WILLIAM WN Jr, DANNENBERG AJ, LIPPMAN SM, LEE JJ, ONDREY FG ET AL. Pilot randomized phase II study of celecoxib in oral premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2008, 14:2095–2101
  75. KIM JW, AMIN AR, SHIN DM. Chemoprevention of head and neck cancer with green tea polyphenols. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010, 3:900–909
  76. ZHANG X, ZHANG H, TIGHIOUART M, LEE JE, SHIN HJ, KHURI FR ET AL. Synergistic inhibition of head and neck tumor growth by green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate and EGFR tyrosine kinase inhibitor. *Int J Cancer* 2008, 123:1005–1014
  77. RHODUS N, ROHRER M, PAMBUCCIAN S, KEEL S, BLISS R, SZABO E ET AL. Phase IIa chemoprevention clinical trial of pioglitazone for oral leukoplakia. *J Dent Res* 2011, 90(A):945
  78. RUDIN CM, COHEN EE, PAPADIMITRAKOPOULOU VA, SILVERMAN S Jr, RECANW W, EL-NAGGAR AK ET AL. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003, 21:4546–4552
  79. LI Y, LI LJ, ZHANG ST, WANG LJ, ZHANG Z, GAO N ET AL. *In vitro* and clinical studies of gene therapy with recombinant human adenovirus-p53 injection for oral leukoplakia. *Clin Cancer Res* 2009, 15:6724–6731
- Corresponding author:*
- N. Nikitakis, Department of Oral Medicine and Pathology, Dental School of Athens, 2 Thivon street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: nnikitakis1@yahoo.com