

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2844.

KOMLÓS GYÖRGY

Fogorvostudományi kutatások
című program

Programvezető: Dr. Varga Gábor, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Németh Zsolt, egyetemi docens

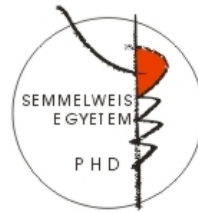
Szájüregi daganatos betegek etiológiai - epidemiológiai vizsgálata

A szájüregi daganatos páciensek orális státuszának elemzése

Doktori értekezés

Dr. Komlós György

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Németh Zsolt, PhD, med. habil., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Pónyai Katinka, PhD, vezető orvos
Dr. Miklya Ildikó, PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Gerber Gábor, PhD, med. habil., egyetemi docens,

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Helfferich Frigyes, PhD, MH főszakorvos
Dr. Kivovics Márton, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2022

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2. BEVEZETÉS	7
2.1. AZ ÉLETMÓDBELI SZOKÁSOK SZEREPE A ROSSZINDULATÚ SZÁJÜREGI DAGANATOK KIALAKULÁSÁBAN.....	10
2.1.1. <i>Dohányzás</i>	11
2.1.1.1 Hagyományos cigaretta	14
2.1.1.2 Elektromos cigaretta	15
2.1.1.3 IQOS (füstmentes cigaretta)	16
2.1.1.4 Vízpipa	16
2.1.1.5 Rágható dohánytermékek	17
2.1.2. <i>Krónikus alkoholfogyasztás</i>	18
2.1.3. <i>Szájhigiéné és mikroorganizmusok</i>	21
2.1.4. <i>Táplálkozás</i>	23
2.1.5. <i>Szexuális szokások</i>	25
2.1.6. <i>UV-sugárzás</i>	26
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	27
2.2.1. <i>Az ajak- és szájüregi daganatok földrajzi epidemiológiája</i>	28
2.2.2. <i>Nemek közötti különbségek</i>	35
2.2.3. <i>A szájüregi rák megjelenése különböző életkorban</i>	37
2.2.4. <i>A társadalmi-gazdasági helyzet hatása a szájrák epidemiológiájára</i>	38
3. CÉLKITŰZÉS	40
4. BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK.....	41
4.1. STATISZTIKAI KIÉRTÉKELÉS.....	44
5. EREDMÉNYEK	46
5.1. A TÁRSADALMI-GAZDASÁGI HELYZET ÉS AZ ÉLETMÓDBELI SZOKÁSOK ELEMZÉSE	46
5.2. AZ ORÁLIS STÁTUSZ ELEMZÉSE	54
6. MEGBESZÉLÉS	60

7. KÖVETKEZTETÉSEK.....	71
8. ÖSSZEFOGLALÁS	74
9. SUMMARY	75
10. IRODALOMJEGYZÉK	76
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	101
11.1. A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE:	101
11.2. A DISSZERTÁCIÓHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE:	101
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	103
ÁBRAJEGYZÉK.....	105
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	107

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AS – **A**ge **S**tandardized, életkor standardizált

ASIR – **A**ge **S**tandardized **I**ncidence **R**ate, életkor-standardizált előfordulási arány

ASMR – **A**ge **S**tandardized **M**ortality **R**ate, életkor-standardizált halálozási arány

BMC – **B**io**M**ed **C**entral

BNO – **B**etegségek **N**emzetközi **O**sztályozása

BOP – **B**leeding **O**n **P**robing, szondázáskor provokálható ínyvérzés

CAL – **C**linical **A**ttachment **L**oss, klinikai tapadásvesztés

CPITN – **C**ommunity **P**eriodontal **I**ndex of **T**reatment **N**eeds

D – **D**ecayed, szuvas

DALY – **D**isability-**A**ddjusted **L**ife **Y**ear, egészségkárosodással korrigált életevek

DMFT – **D**ecayed, **M**issing, **F**illed **T**eeth

DNS – **D**eoxiribonukleinsav

ECIS – **E**uropean **C**ancer **I**nformation **S**ystem

ECO – **E**uropean **C**ancer **O**bservatory

F – **F**illed, tömött

FDA – **F**ood and **D**rug **A**dministration, Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal

GCO – **G**lobal **C**ancer **O**bservatory

HDI – **H**uman **D**evelopment **I**ndex, emberi fejlettségi index

HNC – **H**ead and **N**eck **C**ancer, a fej-nyak régió rosszindulatú daganata

IARC – **I**nternational **A**gency for **R**esearch on **C**ancer, Nemzetközi Rákkutató
Ügynökség

IL-1 β – **I**nterleukin 1 béta

IL-6 – **I**nterleukin 6

IL-8 – **I**nterleukin 8

IQOS – **I** **Q**uit **O**rdinary **S**moking, (füstmentes cigaretta)

KSH – **K**özponti **S**tatisztikai **H**ivatal

LMICs – **L**ow and **M**iddle **I**ncome **C**ountries, alacsony és közepes jövedelmű országok

M – **M**issing, hiányzó

NAB – **N**'-nitrozoanabazin

NAT – **N**'-nitrozanatabin

ng – Nanogramm

NNAL – 4-(N-nitrozo-metil-amino)-1-(3-piridil)-1-butanol

NNK – 4-(N-nitrozo-metil-amino)-1-(3-piridil)-1-butanon

NNN – N-Nitrózo-Nornikotin

OC – Oral Cancer, szájüregi rák

OH – Oral Hygiene, szájhigiéné

OL – Orális Leukoplakia

OLP – Orális Lichen Planus

OOI – Országos Onkológiai Intézet

OPMD – Oral Potentially Malignant Disorder, potenciálisan malignus szájüregi rendellenesség

OSCC – Oral Squamous Cell Carcinoma, szájüregi laphámrák

OSMF – Orális Submucosus Fibrosis

PD – Periodontal Disease, fogágybetegség, parodontitis

PML – Potentially Malignant Lesion, daganatmegelőző állapot

PPD – Periodontal Pocket Depth, parodontális tasakmélység

ROS – Reactive Oxygen Species, reaktív oxigén szabadgyök

SCC – Squamous Cell Carcinoma, laphámrák

SES – Socioeconomic Status, gazdasági-társadalmi státusz

SLPI – Silness-Löe Plakk Index

SMIR – Supplement of Mortality-to-Incident Ratio, túlélési arány-mutató

spp – Species, fajok

STD – Sexually Transmitted Disease, szexuális úton terjedő betegség

STI – Sexually Transmitted Infections, szexuális úton terjedő fertőzés

TAMs – Tumor Associated Macrophages, tumorhoz kötött makrofágok

TNF α – Tumor Nekrózis Faktor alfa

USA – United States of America, Amerikai Egyesült Államok

WHO – World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

$^{\circ}$ C – Celsius fok

2. BEVEZETÉS

A rosszindulatú szájüregi daganatok a fej-nyak régió daganatainak (Head and Neck Cancer, HNC) egy olyan csoportja, amely magában foglalja a felső- és az alsó ajak, a teljes szájüreg (beleértve a palatum és a bucca) és a szájgarat malignómáit [1]. Ezek a daganatos elváltozások a szájüregben, az azt bélelő nyálkahártyán, az ínyen, a sublingualis régióban, a nyelvgyökön és az oropharynx területén alakulnak ki [2]. A szájüregi malignus elváltozások szövettani diagnózisukat tekintve legnagyobb százalékban (kb. 90%) laphámcarcinoma (Squamous Cell Carcinoma, SCC) formájában jelennek meg, és a sejtek differenciáltsági fokát figyelembe véve jól, mérsékelt vagy gyengén differenciált formákat különböztetünk meg [3]. A hisztológiai malignitás fokán (grade) kívül a tumor jellemzőinek széles skálája határozza meg a szájrákban szenvedő betegek prognózisát, beleértve a daganat méretét, lokalizációját, a nyirokcsomóstátust, (lymphovascularis invázió) és a perineurális terjedést [4]. A GLOBOCAN 2020-as adatbázisát elemezve, láthatjuk, hogy az ajak- és szájüregi daganatok a világon kortól és nemtől függetlenül mind mortalitás, mind pedig incidencia tekintetében a 16. helyen állnak [5]. Évente, ebben a betegcsoportban, világszerte kb. 354.000 új páciens regisztrálnak [6]. A Föld egyes régiói között a szájüregi malignómák előfordulásának tekintetében igen nagy különbségek figyelhetők meg, hiszen a szájrák (Oral Cancer, OC) egy multifaktoriális etiológiájú betegség, melynek kialakulása a genetikai háttér mellett nagymértékben függ a nemtől, az életkortól, az etnikai hovatartozástól, valamint a társadalmi-gazdasági helyzettől. Az egyes területek eltérő kultúrája és a különböző vallási szokások, valamint az országok gazdasági-fejlettségi szintje hatással van az emberek életmódbeli szokásaira, amelyek igazoltan fontos szerepet játszanak a betegség létrejöttében. Ennek relevanciáját nem csak a modern klinikai vizsgálatok és kutatási eredmények, hanem számos orvostörténeti adat is alátámasztja. Az ókori civilizációk onkológiáját feltáró terjedelmes szakirodalom elemzése során a szájrák jelenléte egyértelműen bizonyítható, annak agresszív természetét leíró orvosi dokumentációk alapján. Habár az ókorban és a középkorban a betegség alacsony prevalenciájúnak tekinthető, ennek alátámasztására egyértelmű történelmi adatok nem állnak rendelkezésre. A nevezett időszakban, feltételezhetően, a csökkent előfordulási gyakoriság hátterében differenciáldiagnosztikai tévedések és a korabeli dokumentumok hibás fordítása állhat [7]. A szájüregi daganatokat említő, első írásos feljegyzés az ókori

Egyiptomból származik. A Kr.e. 1600 és 1500 között íródott, a híres egyiptológusról elnevezett, *Ebers papirusz* utolsó, *Tanulmányok tumorokról* c. fejezete egy kifehélyesedő gingiva-elváltozást ír le. Korhű ábrázolásokból ismert az ókori medicina fejlettsége az egyiptomi kultúrában, ahol számos gyógynövénnyel történő kezelés mellett szájsebészeti beavatkozások elvégzését is javasolják a szájüregi kóros elváltozások megoldására [8]. Az ayurvédikus gyógyítás egyik alapműve, a szanszkrit nyelven íródott *Sushruta Samhita*, az ókor egyik legértékesebb orvosi enciklopédiája. Az időszámításunk előtti első évezred közepén megalkotott tanulmány 16 fejezeten át foglalkozik a szájüreg patológiás elváltozásaival és azok kezelésével. A szájüregen belül megkülönböztet ajkon, alveoluson, szájpadon, nyelven és a nyelv hegyén kialakuló tumorokat. A tumorok ezen csoportjának terjedelmes és részletes leírása arra enged következtetni, hogy a betegség az ókori Indiában nagyobb százalékban jelentkezhetett az azonos időben létező civilizációkhoz képest. A „sebészet atyja”, *Sushruta*, könyvében összefüggésbe hozza a bagó (bétel-dió, katechu fa forgácsa és bétel pálma) rágást a szájüregi tumorok kialakulásával és azt a betegség egyik legfontosabb etiológiai tényezőjeként írja le [7]. A rosszindulatú daganat kifejezést először az orvostudomány megalapítójaként ismert ókori görög orvos, *Hippokratész* (Kr.e. 460 - 377) használta [9]. A hellén kultúra virágkorából is találhatunk feljegyzéseket, amely a táplálkozás fontosságát hangsúlyozza, felvetve annak etiológiai szerepét a daganat kialakulásában. Erre utal, hogy *Hippokratész* a pharynx malignómáit diétával próbálta gyógyítani [7]. Ezzel szemben az ókori Róma egyik jeles enciklopédikusa, *Aulus Cornelius Celsus* (Kr.e. 25 körül - Kr.u. 50 körül) életművében, a *De Medicinában* az ajak- és szájüregi daganatoknál a sebészi megoldást részesítette előnyben, szem előtt tartva a funkció helyreállítását [10]. A bizánci kultúra orvosi feljegyzéseiből láthatjuk, hogy a kor orvosai különbséget tesznek a szájüregi elváltozások között. Leírták a szeptikus stomatitis, gingivitis és glossitis kórképét, emellett különbséget tettek az ajak és a nyelv malignómái között, mely utóbbiak gyógyítására sebészi megoldásokat kínáltak [11]. A szájnyálkahártyán jelentkező egyéb léziók kezelésénél a konzervatív terápiát részesítették előnyben, különféle ásványi anyagok, növényi és állati eredetű összetevők felhasználásával, ecsetelők, kenőcsök és belélegezhető pára formájában [12]. *Aetius Amidenus* (5. század vége – 6. század közepe) már ekkor hangsúlyozza a prevenció fontosságát. Sárkánykontyvirág használatát javasolja a rosszindulatú garat- és a gégetumorok kialakulásának megelőzésére [13]. Jól

látható, hogy már az ókor nagy civilizációi is összefüggést feltételeztek az életmódbeli szokások és a daganatok kialakulása között. A szájüregi daganatokkal foglalkozó írásos dokumentációk száma drasztikusan csökkent a középkori Európában, hiszen a medicina fejlődése - a műtétek és az anatómiai boncolás vallási tilalma miatt - háttérbe szorult. Nem található innovatív feljegyzés az orális carcinoma diagnózisának felállításáról, sem különféle elméletek a tumorok kialakulásának patomechanizmusáról. A kor orvosai vérzéssel nem járó beavatkozásokat javasoltak a szájrák megoldására [7]. Az újkori európai történelem hajnalán, a tudományos forradalmat és művészi szabadságot hozó reneszánszban, az emberi test ismereteinek gyarapodása, mélyebb és relevánsabb megfigyeléseket eredményezett a szájüregi rák sebészi kezelésével kapcsolatban. A fejlődés mellett a 16. század azonban elhozta azt az etiológiai tényezőt is, amelyet még ma is a szájüregi rosszindulatú elváltozások egyik fő rizikójaként tartanak számon: elterjedt a cigaretta [8]. Az anatómiai tudás gyarapodásának ellenére, a sebészek tartottak a szájüregi daganatok műtéti kezelésétől, hiszen nehézséget okozott a szabad légutak biztosítása, az operáció az arc eltorzulását eredményezte, illetve a tumor eltávolítása sokszor a fej-nyak régió masszív, kontrollálatlan vérzésével járt együtt. A sebészet fejlődése hatalmas mérföldkőhöz érkezett, amikor 1846-ban bevezették az általános anesztéziát [14]. A szájüregi onkológiával kapcsolatos jelenlegi ismereteink nagy része, beleértve a diagnosztikai módszereket és a kezelési lehetőségeket is, a 19. és 20. század folyamán alakult ki. A Párizsi Orvostudományi Egyetem két jeles tanítója, *Simon-Emmanuel Duplay* (1836-1924) és *Mauriz Cazin* (1863-1933) egyértelmű összefüggést talált a dohányzás és a hiányos táplálkozás, valamint a szájrák kialakulása között. Ők fedezték fel, hogy a leukoplakia daganatmegelőző állapot, melyet a szájüregi nyálkahártyához tapadó, fehér foltos elváltozásként írtak le [15]. Az életmódbeli rossz szokások szerepét a rosszindulatú szájüregi daganatok kialakulásában tovább igazolja, hogy az 1800-as években az Amerikai Egyesült Államok (United States of America, USA) két erős dohányos elnökénél, *Hiram Ulysses Gantnál* (1822-1885) és *Grover Cleavelandnél* (1837-1908) szájrákot diagnosztizáltak [16]. A mindenki által ismert *Sigmund Freud* (1856-1939), a pszichoanalízis megteremtője, szájpadrák miatt életében többször esett át szájüregi, olykor a felső állcsontot is érintő műtéteken. A defektust pótló speciális protézist az osztrák származású neurológus és pszichiáter úgy említi: „a szörnyeteg” [17]. Nagy előrelépést jelentett a maxillofacialis onkológia területén, amikor

a modern szájsebészet atyja, *Henry Tretham Butlin* (1845-1921) a primer daganat exstirpációját javasolta, egyidőben a tumor körüli cervikális nyirokcsomók eltávolításával [18]. Egyre nagyobb figyelmet kapott a primer tumorsejtek nyirokutakon történő terjedése, ezért a nyaki nyirokcsomók eltávolítására több radikális műtéti javaslat született, melyek a környező izom- és idegképleteket sem kímélték. *George Washington Crile* (1864-1943) tanulmányaiban leírja az „*en bloc*” disszekció műtétét, amely magában foglalta a *sternocleidomastoideus* izom, a *nervus accessorius*, valamint a *vena jugularis interna*, és az I-V nyaki háromszög összes nyirokerének és nyirokcsomójának eltávolítását [19]. *Oswaldo Suarez* (1912-1972), argentin sebész 1963-ban leírta a funkcionális nyaki disszekció műtétét, amely a járulékos agyideg megkímélése mellett hasonló eredményeket hozott a szájüregi daganatos betegek túlélésében [20]. A 19. század végén elkezdték alkalmazni a radioterápiát, mint a fej-nyak daganatok kiegészítő terápiás módszerét [21]. A modern onkológiában még mindig a sebészi terápia képezi a maxillofacialis régió daganatainak fő kezelési módját, melyet adjuváns terápiaként irradiációval és kemoterápiával egészítenek ki. A rekonstruktív sebészet és a dentális implantológia fejlődésének köszönhetően a fej-nyak régió defektusainak megoldására számos lehetőség adott, amely segítségével a funkció és az esztétika helyreállítása ezen a kiemelten fontos területen lehetővé válik. A történelmi adatok egyértelműen rámutatnak a tényre, hogy a szájüregi malignus daganatok kialakulása nagymértékben függ az életmódbeli rossz szokások jelenlététől. A daganatterápia fejlődésének ellenére a szájüregi rákos betegek kétharmada már előrehaladott (III. és IV.) stádiumban van a diagnózis pillanatában. Megfigyelhető, hogy ezen páciensek túlélése a 90-es évek óta nem változott [22]. Ennek háttérében feltételezhetjük a megfelelően definiált rizikócsoporthoz és így a célzott, specifikusabb prevenciók tevékenységek hiányát.

2.1. Az életmódbeli szokások szerepe a rosszindulatú szájüregi daganatok kialakulásában

A szájüregi laphámcarcinomák (Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC) kialakulhatnak daganatmegelőző állapotok talaján, azonban jelentős hányaduk klinikailag eltérést nem mutató nyálkahártyán fejlődik ki. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) és a Centre of Oral Cancer szervezésében 2020-ban egy nemzetközi szemináriumot rendeztek, mely a szájüregi kórképek nomenklatúrájának és

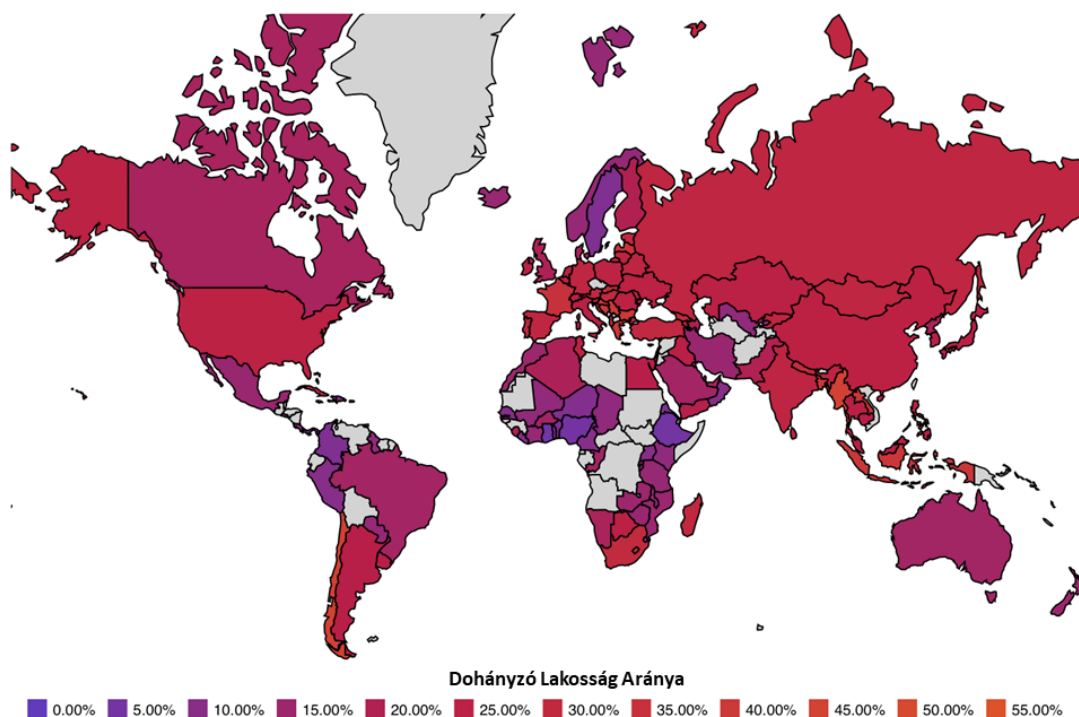
klasszifikációk felülvizsgálatát, illetve korszerűsítését hivatott elvégezni. Az ennek értelmében kiadott konszenzus-riport alapján, az orális potenciálisan malignus rendellenességek (oral potentially malignant disorders, OPMD) közé sorolták a leukoplakiát (és a proliferatív verrucosus leukoplakiát), az erythroplakiát, az orális lichen planust, az orális submucosus fibrosist (OSMF), a szájpad különféle elváltozásait reverz dohányzók esetében, a lupus erythematosust, és a dyskeratosis congenitat. Tekintettel arra, hogy az klasszifikáció megváltoztatása előtt (illetve még ma is több publikációban) a potenciálisan malignus léziók (PML), illetve állapotok között még különbséget tettek, a dolgozatomban felhasznált szakirodalomban az idézett cikkekben alkalmazott felosztásokat követem [23]. A malignizációs hajlam az egyes PML között eltérő. A legalacsonyabb az orális leukoplakia (oralis leukoplakia, OL) esetén (2-8%), mely elváltozás egyben a leggyakoribb daganatmegelőző állapot a szájúregben. *Bánóczy és mtsai* megfigyelték, hogy a leukoplakia prevalenciája 1.1% és 11.7% közé tehető [24]. Annak ellenére, hogy az erythroplakia lényegesen kisebb előfordulási gyakorisággal bír, a lézió szoros obszervációt igényel, hiszen jelenléte a korai invazív carcinomával hozható összefüggésbe (malignizációs hajlama: 14-67%). Ezt a feltevést *Feng és mtsai* 2013-ban, daganatos őssejt markerek expressziójának vizsgálatával támasztották alá [25]. Az orális lichen planus (OLP) malignus transzformációja kb. 1.4%, mely hajlamosító tényezői között a női nem és az elváltozás nyelven történő megjelenése említhető [26]. Az életmódbeli tényezők, szájrák kialakulását indukáló szerepét alátámasztva, a bétel-dió rágásával szoros összefüggésbe hozható az OSMF megjelenése. Malignizációs hajlama 1.5% - 15% [27]. Ez a PML az indiai és tajvani populációban nagyobb százalékban jelentkezik [23]. Elmondható, hogy az OC kialakulásának szempontjából a két legfontosabb rizikótényező a dohányzás/dohánytermékek fogyasztása és az alkoholfogyasztás, azonban az epidemiológiai adatok változásának függvényében a szakirodalom felveti a szexuális szokások (HPV), a szájhigiéné (Oral Hygiene, OH), a táplálkozás és az UV sugárzás szájúregi daganatok kialakulását indukáló szerepét is [28].

2.1.1. Dohányzás

Bizonyított, hogy a dohány és a különböző dohánytermékek a rosszindulatú daganatok kialakulásának legismertebb rizikótényezői, használatuk az elrettentő epidemiológiai adatok ellenére sem szorult vissza. A dohánytermékek egy évben körülbelül 6 millió ember haláláért felelősek a világon és több mint fél billió dollár gazdasági kárt okoznak

[29]. A dohánytermékek káros hatásai az egész szervezetet érintik, szív-érrendszeri, légzőszervi és daganatos megbetegedések legjelentősebb etiológiai faktoraként szerepel. Fogorvosi szempontból kiemelendő, hogy hajlamosít a fogágybetegség kialakulására, elszínezi a fogakat, kellemetlen szájszagot kölcsönöz, illetve, hogy a dohánycikk használata drasztikusan megemeli a szájrák előfordulásának kockázatát. Ez utóbbi világszerte számos eset-kontroll vizsgálat igazolja [30][31][32][33][34]. Az átdohányzott évek száma, valamint a felhasználás módja és a naponta elfogyasztott dohány mennyisége befolyásolja a rizikó mértékét. Az 1920-as évektől elterjedt, a dohánytermékek világszerte, jelenleg legnagyobb népszerűségnek örvendő formája, a cigaretta [28]. A rágható (más néven füstmentes) dohánytermékek és a füstképződéssel járó dohánycikk fogyasztása hasonló mértékben növeli a szájüregi malignómák előfordulásának valószínűségét. Habár a *WHO* nemzetközi statisztikái azt mutatják, hogy a fiatalabbak körében általánosan magasabb a dohánytermékek használatának gyakorisága, a dohányosok eloszlása globálisan mind korosztályonként, mind nemenként vizsgálva rendkívül változatos [35]. A dohányzási gyakoriság tekintetében a *WHO* és a *World Population Review* 2021-es adatai alapján Óceánia országai rendelkeznek a legmagasabb értékekkel. Naurun és Kiribatin a lakosság több mint fele (az előbbi 52,1%-a, az utóbbi 52%-a), míg Tuvalu társadalmának 48,7%-a dohányzik. Ázsiában csak a déli országokra jellemző a magas dohányzási prevalencia. Mianmarban 45,5%, Bangladesben 39,1%, Indiában 27% a dohányzó egyének száma. Európában, a balkáni országok lakosainak körében a legelterjedtebb a cigaretta. A szomszédos Szerbia lakosságának 40,6%-a még ma is aktívan dohányzik. Görögországban a lakosság 39,1%-a, Bulgáriában pedig az ott élők 38,9%-a dohányos. A dohányfogyasztási gyakoriság csupán Finnország (19,7%), Norvégia (13%), Nagy Britannia (19,8%) és Izland (13,8%) lakosságának körében csökkent 20% alá [36][37]. Egyes tanulmányok szerint Magyarországon a férfiak 27,7%-a, valamint a nők 22,3%-a dohányzik minden nap [38][39]. Hazánkban a *Központi Statisztikai Hivatal* (KSH) felmérései alapján a korábbi évekhez képest csökkent az aktívan dohányzók száma. 2009-ben a lakosság 32,4%-a volt dohányos, amihez képest a 2014-es adatokat elemezve láthatjuk, hogy ez az érték enyhe csökkenést mutatott (31,6%). 2019-ben napi rendszerességgel már csak a népesség 27,3%-a dohányzott. A 2019-es adatok alapján a 15-17 éves korosztály 9,4%-a dohányzott minden nap. A 18-34 évesek 31,7%-ára, a 35-64 éves populáció 28,7%-ára volt jellemző a napi rendszerességgel

történő dohányfogyasztás. Azonos évi adatok alapján a 65 évesek és a náluk idősebbek 12%-a dohányzott naponta. Az amerikai kontinensen egy, az utóbbi években csökkenő tendenciát mutató dohányzási ráta mérhető. A lakosság 20%-át meghaladó dohányzási gyakorisággal kizárólag Argentína (21,8%), az Amerikai Egyesült Államok (25,1%) és Chile rendelkezik. Ez utóbbi esetén kiugróan magas, 44,7%-os dohányzási arány figyelhető meg az ott élők körében. Az utóbbi évek megfigyelései alapján, az afrikai kontinens egyes országaiban a dohányzás népszerűsége nőtt, ennek ellenére a népesség 20%-át meghaladó dohányzási gyakorisággal rendelkező országok közé továbbra is csak Tunézia (26%), Egyiptom (21,4%), Madagaszkár (28,9%), Botswana (23,7%) és a Dél-Afrikai Köztársaság (31,4%) tartozik (1. ábra) [37].



1. ábra: A dohányosok százalékos megoszlása a világon, 2021-ben (forrás: World Population Review) [37]

Elmondható, hogy dohányterméket fogyasztó egyénenként átlagosan háromszor nagyobb valószínűséggel alakul ki az OSCC. A rákkeltő hatásért nem maga a dohány, sokkal inkább a dohánykészítmények egyéb alkotóelemei, mint például az eléggő papír felelősek.

A dohányzás elhagyását követő első 9 évben a szájüregi rosszindulatú elváltozások kialakulásának kockázata csupán 30 %-kal csökken. Ennek értelmében jelentős rizikócsökkenéssel több mint 10 év elteltével számolhatunk [40]. A dohánytermékekben, illetve a dohányfüstben rejlő káros összetevők listáját az *Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (The United States Food and Drug Administration, FDA)* publikálta [41]. Jelentősebb carcinogenek között említhetők az aromás aminok, a policiklusos aromás szénhidrogének, és a nitrózaminok [28][40][42]. Magában a dohányfüstben több mint 60 olyan kémiai anyag található, ami bizonyítottan rákkeltő. Ebből a *Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (International Agency for Research on Cancer, IARC)* 11-et a humán carcinogenek első csoportjába sorol (pl.: 2-naphtylamin, vinil-klorid, etilén-oxid, 4-aminobiphenyl, arzén, nikkel származékok, berillium, króm, kadmium) [29]. Ahhoz, hogy ezen rákkeltő kemikáliák eliminálódhassanak az emberi szervezetből, biotranszformációs folyamatokon kell átesniük. A metabolizmus során melléktermékként reaktív oxigéngyökök (ROS) keletkezhetnek, valamint az ártalmas molekulák reaktív intermedierekké alakulnak át és direkt módon károsítva a dezoxiribonukleinsavat (DNS) szerkezetét a sejtekben genetikai hibák keletkezését és felhalmozódását eredményezhetik. Feltételezik, hogy a folyamatban résztvevő enzimek indukciója hozzájárulhat a daganatok képződéséhez. A dohányosok körében jelenleg is vizsgálják a lépéseket katalizáló izoenzimek kockázati szerepét a szájrák előfordulásában [43].

2.1.1.1 Hagyományos cigaretta

A dohány több felhasználási formája ismert, melyek közül a hagyományos cigaretta még ma is a legelterjedtebb. A piacon elérhető, dobozos kiserelés átlagosan 20, hazánkban 19 szál cigarettát tartalmaz. A cigarettát rendszerint füstszűrővel látják el, melynek feladata a beszívott füst mennyiségének és a szervezetbe jutó káros anyagok egy részének csökkentése. Létezik vágott dohánykeverék is, melyből sodort cigaretta készíthető, cigarettapapír, filter (füstszűrő) és igény szerint kézi cigarettatöltő segítségével. A cigarettapapír típusától függően befolyásolhatja az égési sebességet. Az izzó (7-800 Celsius fok, °C) dohány füstjében számos káros és potenciálisan károsnak tartott anyag található. 1 szál cigaretta benzopirén (erősen carcinogen hatású policiklusos aromás szénhidrogén) tartalma elérheti a 20-40 nanogrammot (ng) is. Különböző nitrózamin

molekulák: N-Nitrózo-Nornikotin (NNN), 4-(N-nitrozo-metil-amino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK) is kimutathatók az égéstermékek között, mennyiségük kb. 150-300 ng [29]. Megfigyelték, hogy a dohányzás epigenetikai elváltozásokat idéz elő a szájnyálkahártya laphámsejtjeiben, gátolja a szervezet több szisztémás immunválaszát, valamint a dohány toxikus bomlástermékei oxidatív stresszt okozhatnak a szövetekben, OSCC kialakulását indukálva [44]. Szakirodalmi adatok alapján egyértelműen elmondható, hogy a rendszeres dohányzás a szájüregi daganatok előfordulásának kockázatát nagymértékben fokozza. *Moreno-López és mtsai* 225 madridi páciensen végeztek epidemiológiai vizsgálatot, melynek eredményeként egyértelműen látszik, hogy az OC kialakulása egyenes arányban van a dohányzás mértékével [32]. *Mc Bride és mtsai* megfigyelték, hogy a tumor diagnosztizálását követően, az oropharyngeális malignómás betegek testében a hagyományos cigaretta további fogyasztása, növeli a távoli metasztázis képződésének esélyét is [45]. Elmondható, hogy rizikó mértékét a napi elszívott cigaretták, és az átdohányzott évek száma befolyásolja [46]. A mérsékelt dohányzás (kevesebb, mint 20 szál/nap) megháromszorozza, az erős dohányzás (több mint 20 szál/nap) pedig tízszeresére is növelheti az OSCC előfordulásának valószínűségét [47].

2.1.1.2 Elektromos cigaretta

Az elektromos cigaretta a 21. század elején megjelent új dohányzási eszköz. A szerkezet egy patronból és egy akkumulátorhoz kapcsolt párologtatóból áll. Használatának technikai jellegű veszélye, hogy az akkumulátor meghibásodása miatt a készülék ritkán felrobbanhat, égési sérüléseket okozva ezzel a felhasználónak. Az elektromos cigaretta biztosítja a hagyományos cigarettázás élményét, annak egészségre káros hatásai nélkül, így használata gyorsan elterjedt. Hátránya, hogy magas nikotin tartalma miatt könnyen függőséget okozhat [48][49][50]. Működése során nem játszódnak le égési folyamatok, ezért sem káros égéstermékek, sem füst nem keletkezik. A patronban található folyadék az e-liquid. Ez egy nikotin tartalmú propilén-glikol oldat, glicerinnel és adalékanyagokkal (ízesítő aromák, ízfokozók, édesítőszeresek). Használat közben hevítés hatására a folyadék elpárolog, majd inhalálva a szervezetbe jut [51][52]. Dohányt nem/alig tartalmaz, ezért alkalmazása során feltehetően nem keletkeznek aromás aminok és policiklusos aromás szénhidrogének [53]. Használatuk hosszútávú hatásairól ma még keveset tudunk,

egyelőre még nincs rá szakirodalmi bizonyíték, hogy a szájrégi daganatok előfordulásának kockázatát fokozná [51].

2.1.1.3 IQOS (füstmentes cigaretta)

A dohánytermékek legújabb formája a füstmentes cigaretta (I Quit Ordinary Smoking, IQOS). Használata a fejlett országokban, főleg a fiatalok körében népszerűbb. A tölthető készülék működési elve az elektromos cigarettához hasonlóan hevítéses technológián alapszik, azonban nem nikotin tartalmú folyadékot, hanem a hagyományos cigarettához hasonló valódi dohánytöltetet hevít, melyet a HEETS forgalmaz. Minden egyes cigaretta 0,5 mg nikotint tartalmaz. Az égési folyamatok elkerülése okán, a cigaretta éppen szívhatóra hevül. A hevítés hőfoka nem haladja meg a 350 fokot ($^{\circ}\text{C}$), ezért sem füst, sem égéstermékek nem keletkeznek. Ezzel az új, „ártalomcsökkentő” technológiával próbálják a beszívott, egészségre ártalmas kemikáliák mennyiségét redukálni. Működése közben egyfajta gőz képződik, mely a cigaretta elszívása közben a szervezetbe jut [54]. Használata egészségre káros, hiszen nikotin-tartalma miatt nikotinfüggőséget okozhat, a szívfrekvenciát és a vérnyomást emeli. Hosszútávú tanulmányok hiányában biztosan nem állítható, hogy nem okoz daganatos elváltozásokat és egyelőre az sem ismert, hogy az IQOS tartós alkalmazása miként befolyásolja a szájrák előfordulásának valószínűségét. Az ilyen módon történő dohányzás hosszútávú patológiás következményeinek megismerésére, illetve az általa indukált kórélettani folyamatok feltérképezésére további kutatások szükségesek [55].

2.1.1.4 Vízipipa

A napjainkban is nagy népszerűségnek örvendő vízipipa az 1990-es évek óta elterjedt dohányzási forma. A fiatalabb dohányosok körében a vízhűtéses, ízesített dohány elszívása, a hagyományos cigaretta vonzó alternatívájának számít. Népszerűségét valószínűleg annak az elméletnek is köszönheti, hogy a hagyományos cigarettához képest az egészségre kevésbé ártalmas dohányzási alternatívaként tartják számon. A vízipipa használatát sokan kellemesebbnek vélik, hiszen lágyabb füstje miatt a légutak nyálkahártyáját kevésbé irritálja. A szerkezet fontosabb részei: a víztartály, a test, az izzó szén tartó tálca, a dohánytölcsér és a gumicső. Az eszköz használata során a gumicsövet

megszívva a víztartályban a légnyomás csökken, így a dohánytölcsér felől a szerkezetbe az izzó szén hatására forró levegő áramlik. Az izzásig hevült dohány füstölni kezd, majd a dohányfüst a készülék testén áthalad. A víz a füstöt lehűti és benne a káros anyagok egy része lerakódik [56]. 1 óra vízpipa használat közben egyetlen szál cigarettához képest nagyjából 100-200-szor nagyobb térfogatú füst is beszívható, mely során a szervezetbe továbbra is nagy mennyiségű kátrány és szén-monoxid kerülhet. Emiatt cardiovascularis, légzőszervrendszeri és daganatos megbetegedések rizikótényezője lehet [57]. *Patil és mtsai* egy szakirodalomban végzett kutatás során elemezte a *PubMed*, *EMBASE*, *Scopus*, *Web of Science*, *Grey Literature* adatbázisában 1990 januárja és 2017 márciusa között fellelhető, a vízpipa és a szájüregi daganat összefüggéseit taglaló publikációkat. Vizsgálataik rámutattak a szájüregi laphámcarcinoma kialakulása és a vízpipa használata közötti összefüggésre [58]. Ennek ellenére csak valószínűsíthető, hogy az OSCC kialakulásának kockázatát is fokozza [51].

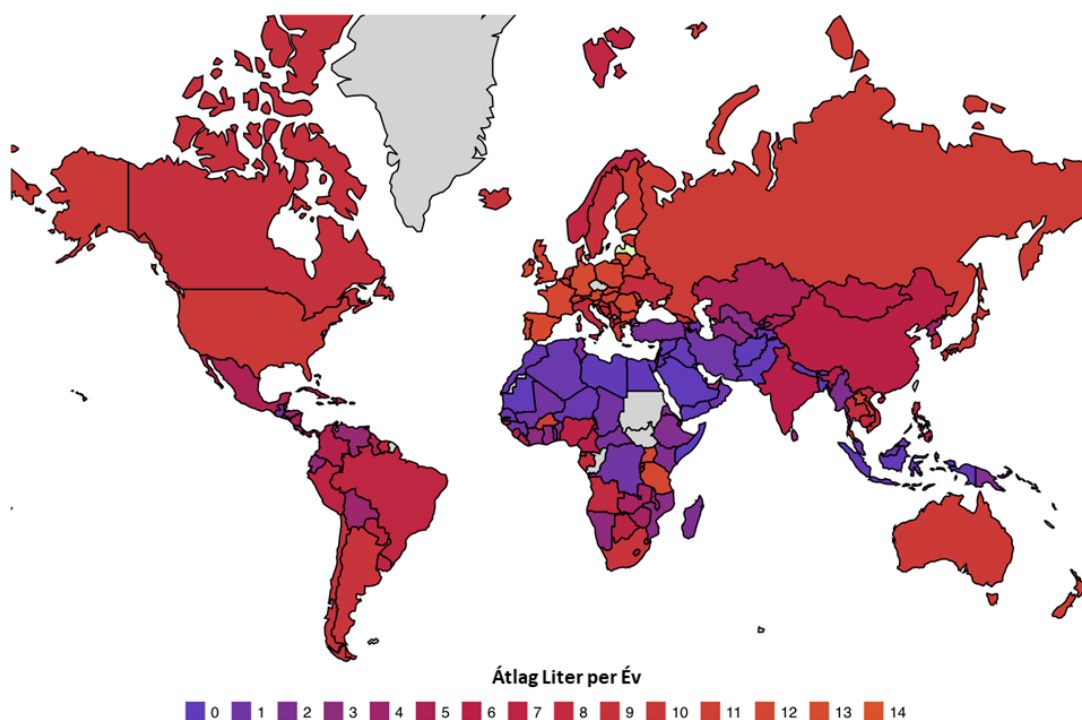
2.1.1.5 Rágható dohánytermékek

A dohánytermékek rágása a dohány legrégebbi felhasználási formája. Alkalmazása leginkább Ázsia fejlődő országaiban elterjedt. A szájrák incidenciája Bangladesben, Indiában, Sri Lankán és Pakisztánban - a dohányrágás következtében - igen magas. Ezekben az országokban, a legszegényebb társadalmi rétegek számára is könnyen elérhető a dohány bétellel, oltott mésszel vagy aréka-dióval kombinált készítménye [59][60][61][62]. Alkalmazása erősen addiktív hatású [63]. A szakirodalomban számos eset-kontroll tanulmány alátámasztja, hogy a dohány rágása erősen fokozza a rosszindulatú szájüregi daganatok kialakulásának kockázatát. A dohánytermékek rágása során a szájban carcinogen, mutagén és citotoxikus hatású policiklusos aromás szénhidrogének, nitrózaminok (NNN, NNK, N'-nitrozanatabin NAT, N'-nitrozoanabazin NAB, 4-(N-nitroso-metil-amino)-1-(3-piridil)-1-butanol NNAL), hidroxilgyökök és reaktív oxigén szabadgyökök (Reactive Oxygen Species, ROS) is képződnek. Rákkeltő hatásához arzéntartalma is hozzájárul [64][63]. A rágható dohánytermékek közül az USA-ban nedves és száraz rágható tubák, míg Svédországban a nedves tubák, azaz a *snüssz* terjedt el. Ez utóbbi levegőn, vagy napon szárított finomra őrölt dohányt, nátrium-kloridot, vizet, egyéb párasító szereket és különféle aromákat tartalmaz. Kis zacskókban kerül forgalomba, melyet az ajak és a fogíny közé helyeznek. Használata bizonyítottan

csökkentette a dohányzással összefüggésbe hozható patológiás léziók kialakulását [65]. Egy 2006-os hosszútávú, követéses vizsgálat során megfigyelték, hogy a snüssz okozta léziók jelenléte elsősorban az aktív snüsszhasználathoz kapcsolódik, és az elváltozás a káros szokás abbamaradása után megszűnik [66].

2.1.2. Krónikus alkoholfogyasztás

Maier, Dietz és mtsaik már 1992-ben bebizonyították, hogy a HNC kialakulása egyértelműen összefügg az alkoholizmussal [67]. A *WHO* munkatársai felmérték a világ különböző országaira jellemző, évente átlagosan elfogyasztott alkohol mennyiségét és literben kifejezve megállapították az egy főre vonatkozó alkoholfogyasztást. A *World Population Review* 2021-es adatai alapján Európában kizárólag Bosznia-Hercegovina (7.81 l/fő), Norvégia (7.14 l/fő) és Észak Macedónia (6.43 l/fő) lakosságára jellemző a 8 l/fő alatti érték. Globálisan szemlélve, Lettország lakossága fogyasztja a legtöbb alkoholt, azaz átlagosan 13.19 litert 1 év alatt. Felmérések alapján jól látható, hogy Magyarország is az élen jár, hiszen az évente átlagosan elfogyasztott alkohol mennyisége 11.07 l/fő. Az alkoholfogyasztás döntő hányadéért a férfiak felelősek. Körülbelül háromszorosa hazánkban a nőknél regisztrált alkoholfogyasztás mértékénél (férfi : nő = 17.66 l : 5.24 l) [68]. A 2021-es adatok szerint Ázsia különböző országaira rendkívül változatos értékek jellemzőek, melynek hátterében az országok vallási és kulturális sokszínűsége áll. Japánban 10.09 l/fő, Vietnamban 7.93 l/fő, Indiában 5.61 l/fő, Iránban csak 1.01 l/fő, Afganisztán mindössze 0.022 l/fő az 1 év alatt átlagosan elfogyasztott alkohol mennyisége. Az amerikai kontinens országai közül az Egyesült Államok lakosságára jellemző a legmagasabb adat, átlagosan 9.97 l/fő évente. 5 l/fő alatti értékkel csak Honduras (3.93 l/fő), Bolívia (3.91 l/fő), Venezuela (3.56 l/fő), Ecuador (3.27 l/fő) és Guatemala (1.63 l/fő) lakosai rendelkeznek. Afrika országaira mérsékelt alkoholfogyasztási mutatók jellemzőek. 1 év alatt átlagosan 10 l-nél több alkoholt csak Uganda (12,48 l/fő), Tanzánia (12,04 l/fő) és Burkina Faso (11,02 l/fő) lakosai isznak (**2. ábra**) [68] [69].



2. ábra: Az alkoholfogyasztók százalékos megoszlása a világon, 2021-ben (forrás: *World Population Review*) [68]

Az alkoholos italok összetétele etanol, víz és hozzáadott ízesítő. A különféle italtípusokra eltérő etanol koncentráció jellemző, melynek értékét a szeszfok százaléka határozza meg. Ezzel jellemezhető, hogy az adott ital térfogatának hány százaléka alkohol. A tömény szeszitalok (tequila, whisky, pálinka, vodka, gin, rum) szeszfok értéke a 30 %-ot is meghaladja. Ez az érték sör (3-12 %) vagy bor (9-18 %) esetén alacsonyabb [70]. Az alkohol indukálta rákkeltő mechanizmus összetett. Valójában a teljes folyamat minden részlete még ma sem ismert [71]. Bizonyított tény, hogy a szájüregi daganatok kialakulásában fontos szerepet játszanak az alkoholfogyasztás lokális és szisztémás hatásai is. Az alkohol helyileg fokozza a szájnyálkahártya permeabilitását, így elősegíti carcinogen anyagok szervezetbe jutását. Ennek oka feltehetően az, hogy az alkohol oldószere lehet rákkeltő vegyületeknek, illetve megbontja az epithelialis sejtek kettős lipidrétegének integritását. *Squier és mtsai* már egy 1976-os vizsgálatban, bebizonyították, hogy 5%-os etanolkoncentráció mellett megnövekszik a szájüregi nyálkahártya permeabilitása a dohányban található N-nitrosonornicotin iránt [72]. A szakirodalomban fellelhető publikációk egyértelműen igazolják a tényt, miszerint,

amennyiben az alkoholfogyasztás aktív dohányzással társul, szignifikánsan emelkedik a szájüregi laphámrák kialakulásának lehetősége [73]. Ezt nevezzük a két etiológiai faktor szinergista hatásának. Egy 2001-es vizsgálat leírja, hogy 15%-os etanol koncentráció mellett az orális mucosa áteresztőképessége a nagy molekulású albumin iránt szintén megnő, illetve a lipidstruktúra károsodása miatt a carcinogenek számára is átjárhatóbbá válik a szájnyálkahártya [72]. Egy összehasonlító vizsgálat rámutatott, hogy a szájüregben lévő területek közül, a gazdag vérellátása miatt a sublingualis régió az, amelyik legnagyobb mértékben érzékeny az etanol permeabilitást fokozó hatására [74]. Az alkoholos italok krónikus fogyasztása hyposalivatiót okoz, így a nyál normál öblítő funkciója nem érvényesülhet és emiatt a carcinogen vegyületek hosszabb időn keresztül képesek hatásukat az epithelium sejteire kifejteni. Az etilalkohol a májban metabolizálódik az alkohol-dehidrogenáz enzim hatására, mely során acetaldehid keletkezik. A carcinogen metabolit mellett citotoxikus, reaktív oxigénszármazékok is létrejönnek, amelyek direkt DNS-t károsító hatásuk miatt genetikai hibák kialakulásához vezethetnek. Nagy mennyiségű alkohol fogyasztása esetén az alkohol metabolizmusa egyes mikroorganizmusok (*Candida albicans*, *Neisseria* spp, *Streptococcus* spp., *S. salivarius*) közbenjárásával már a szájüregben elkezdődhet, így az acetaldehid lokálisan károsíthatja a szájüregi nyálkahártyát [71]. A szájüregi rák kialakulása és az elfogyasztott alkohol mennyisége között összefüggést találtak. Minél nagyobb mennyiségben fogyaszt valaki (tömény) szeszes italt, annál nagyobb eséllyel alakul ki nála szájüregi malignus tumor [75]. Több kutatás igazolja, hogy az elfogyasztott alkohol jellege is befolyásolhatja a laphámrák orális kialakulását és, hogy az etanolkoncentráció emelkedésével arányosan növekszik a szájrák kialakulásának esélye [76]. Fontos befolyásoló tényező, az alkoholfogyasztással töltött évek száma is. Egy több mint 20 évet felölelő epidemiológiai vizsgálatban, *Goldstein és mtsai* a krónikus alkoholfogyasztók és a nem ivók között vizsgálták az OC kialakulásának prevalenciáját. Megállapították, hogy napi 60 gramm alkohol (pl. 1 l bor, vagy 4 üveg sör, vagy 2 dl vodka) elfogyasztása szájrák kialakulásának rizikóját kilencszeresére növeli. Bebizonyították, hogy az alkoholfogyasztásról való leszokás csökkenti a szájrák előfordulásának kockázatát és, hogy megközelítőleg 14 év absztinencia után érhető el az alkoholt soha nem fogyasztókhöz hasonló rizikó [73].

2.1.3. Szájhyiéné és mikroorganizmusok

A szájüregi képletek változatos biológiája egy olyan egyedi ökológiai környezetet teremt a mikroorganizmusoknak, amelyek különböző módon csoportosulnak a nyelv dorsalis felszínén, az egyéb nyálkahártya felszíneken, a fogakon és a nyálban. A molekuláris diagnosztika fejlődésének köszönhetően, ma már több mint 700 fajta baktérium tenyészthető ki a szájüregi mikroflórából. Ez a rezidens baktériumflóra fontos szerepet játszik a szájhyiéné fenntartásában, hozzájárulva a szervezet védekezéséhez az exogén kórokozók ellen [77]. Felvetődik a különböző baktériumok carcinogenezist indukáló hatása, a toxinok termelése, a carcinogen metabolitok képződése és krónikus gyulladást okozó, illetve azt fenntartó tulajdonságuk miatt [78]. *Gera és mtsai* a hazai lakosság fogápolási szokásait felmérő, 2016-os, reprezentatív kutatása alapján kijelenthető, hogy a társadalom szájhyiénés ismeretei korlátozottak és a magyarok többségének szájhyiénéje javítandó. Általánosságban elmondható, hogy a szájrakok kialakulása gyakoribb az olyan betegeknél, akiknél rossz szájhyiéné figyelhető meg [79]. A szakirodalomban több cikk foglalkozik a tumor környezetében található baktérium kolóniák jelenlétével és összetételével. *Börnigen és mtsai* 2017-ben egy metagenomikus, többváltozós elemzéssel, 121 szájrakos beteget megvizsgálva azt tapasztalták, hogy az orális mikrobiom összetételében és működésében jelentős változások jönnek létre rossz szájhyiénia, dohányzás és OC esetén [80]. Megfigyelhető, hogy az egészséges szájüregi baktériumflóra összetétele eltér azon szájüregek baktériumhalmazától, ahol OPMD vagy már kialakult laphámcarcinoma található. A piroszekvenálás, a microarray és a metagenomikus szekvenálás lehetőséget nyújt a különböző baktériumtörzsek- és fajok (species, spp) meghatározására. Megállapították, hogy ugyanabban a szájüregben egyes baktérium törzsek, mint a *Veillonella*, a *Fusobacterium*, a *Prevotella*, a *Porphyromonas*, az *Actinomyces*, a *Clostridium*, a *Haemophilus*, az *Enterobacterium* és a *Streptococcus* fajok eltérő mennyiségben vannak jelen a tumoron, illetve az ép nyálkahártyán képződött biofilmben [81]. Egy baktériumkultúrát vizsgáló analízis rámutatott a tényre, hogy a szájüregi rák mellett lévő baktériumflórában az anaerobok kerülnek túlsúlyba [82]. Vitatott, hogy a szájüregi mikroflóra változása indukál carcinogenezist, vagy a már kialakult tumor okozza a baktériumflóra megváltozását [83]. Bár egyértelműen nem bizonyított, fennáll a lehetőség miszerint egyes baktériumok, mint például a *Fusobacterium nucleatum*, a *Prevotella intermedia*, vagy a *Prevotella tanneriae* jelenléte

az orális mikroflórában a szájüreg malignus elváltozásainak prognosztikai faktorai lehetnek. Ezen baktériumok megemelkedett szintje a tumoros elváltozás jelenléte mellett egyértelműen detektálható [84]. *Katz és mtsai* megfigyelték a *Porphyromonas gingivalis* jelenlétét gingivatumorokban [85]. A nevezett baktérium, a *Tannerella forsythia* és az *Actinobacillus Actinomycetemcomitan* (AA) mellett a fogágybetegség fő okozója. Ez utóbbit *Salazar és mtsai* a gyomor precancerosisaiban is kimutatták [86]. A szájüregi laphámrákos páciensek nyaki nyirokcsomóiból *Sakamoto és mtsai* már 1999-ben *Streptococcus* törzseket izoláltak [87]. 2019-ben *Chen* és kutatócsoportja *Helicobacter pylori* jelenlétét igazolta a parodontális kórképeknél, mely alapján felmerül a baktérium szerepe az OC kialakulásának patomechanizmusában [88]. Ahogyan azt már korábban említettük (2.3.1.2. fejezet), nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás esetén az alkohol metabolizmusa, mikroorganizmusok (*Streptococcus* spp., *S. salivarius*, *Neisseria* spp., *Candida albicans*) hatására már a szájüregben kezdetét veszi, így az acetaldehid lokálisan is kifejtheti carcinogen hatását a szájnyálkahártya sejtjeire [71]. A parodontitisben meggyengült fogágy-szerkezet utat enged a rákkeltő metabolitoknak, melyek ezzel a hámszövet alsóbb rétegeibe is képesek bejutni. A *Porphyromonas gingivalis* így módon behatol az epithelium sejtjeibe, és ezzel a krónikus válaszreakció során egyes gének megváltoztatását eszközölheti [89]. A fogágybetegséget okozó krónikus gyulladás az egyes baktériumok által termelt mediátorok révén serkenti a sejtproliferációt és a mitogén aktivációt. A baktériumok ezen felül a Bcl-2 antiapoptotikus fehérje-expresszió megváltoztatásával sejthalált gátolnak és a tumorszövet kifejlődését indukáló pro-inflammatorikus cytokineket, mint például interleukin 1 béta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), és tumor nekrozis faktor alfa (TNF α) aktiválnak. Ezek alapján feltételezhető egy olyan mikrokörnyezet jelenléte a parodontális megbetegedésben, amely hatással van a sejtek proliferációjára és differenciálódására [90]. Ezen felül a krónikus gyulladásban megjelenő makrofágok, citokintermelésükkel jelentősen hozzájárulnak az alveoláris csont destrukciójához és így a következményes fogvesztéshez. Bizonyították, hogy a fog elvesztés nem oka, azonban markere lehet az OSCC kialakulásának [91]. A gyulladásban megjelenő, tumorhoz kötött makrofágok (Tumor Associated Macrophages, TAMs) és a rákos sejtek közötti interakciók jelentős szerepet töltenek be a tumor mikrokörnyezetének regulációjában. A TAMs kezdeményezhetik a daganat kialakulását és támogatják azt [92][93]. *Hormia és mtsai*

azt is feltételezik, hogy a parodontális tasakok a *Citomegalovírus*, a *HPV* és az *Epstein-Barr vírus* rezervoárjai lehetnek, amelyek szintén összefüggésbe hozhatók az OSCC kialakulásával [94]. A szájüregi mikroflóra és az OC kialakulása közötti összefüggés szerepének egyértelmű tisztázásához nagyszámú eset-kontroll vizsgálatra van szükség, a témával kapcsolatos kutatások száma azonban egyelőre limitált. A rossz OH mellett egyéb szájüregi tényezők is indukálhatják a szájrák kialakulását. A letört, éles fogak, a hibásan illeszkedő fogpótlások a szájnyalvó mechanikus irritációját okozzák, azon daganatmegelőző állapotot hozva létre. A mechanikus irritáció helyén a carcinogen anyagok hatása kifejezettebb. Egyes tanulmányok szerint, a szájüregi rák kialakulása szempontjából szignifikánsan magasabb rizikóval bír egy hibásan elkészített protézis, különösen, ha káros életmódbeli szokásokkal társul [95]. *Manoharan és mtsai* nagyszámú eset-kontroll kutatást feldolgozó meta-analízise alapján a rosszul illeszkedő fogpótlások viselése 3,9-szeresére növelheti a szájüregi rosszindulatú daganat kialakulásának kockázatát [96]. Habár *Singhvi és mtsai* is rámutattak a teljes lemezes fogpótlás okozta krónikus irritáció orális carcinogenezist indukáló hatására, a kivehető fogpótlás viselésének ideje és a daganatok kialakulása között nem találtak összefüggést [97].

2.1.4. Táplálkozás

Becsült adatok szerint, mind nyugaton, mind a fejlődő világrészekben a hiányos, esszenciális tápanyagokban szegény táplálkozás és a rendszertelen étkezési szokások befolyásolhatják a rosszindulatú daganatok akár 20-30 százalékának kialakulását [98]. A malignus elváltozások szignifikánsan nagyobb számban jelennek meg alultáplált pácienseknél [99]. *Petti és mtsai* által végzett kutatás alapján a megvizsgált szájüregi daganatos betegek 10-15%-a volt alultáplált. *Gellrich és mtsai* szájüregi rosszindulatú daganattal diagnosztizált pácienseken vizsgálták a táplálkozás szerepét. Megállapították, hogy a megfelelő étrend hiánya súlyvesztéshez vezet, amely rontja a megbetegedés túlélési kilátásait [100]. Megfelelő mennyiségű és jó minőségű étrenddel biztosítható a szervezet normál anyagcserefolyamatához szükséges tápanyagok bevitele, ezzel segítve az immunrendszer hatékony működését. A napjainkban egyre divatosabb növényi étrend, a szakirodalomban fellelhető tanulmányok alapján igencsak jótékony hatású, amely hatást az immunrendszer erősítésén keresztül fejt ki [101]. Az A-, a C- és az E-vitamin magas antioxidáns hatásuk miatt negatívan hatnak a tumorok kialakulására. Ugyanez elmondható egyes ásványi anyagokról is, mint pl. a szelénről, a folátról és a vasról.

Szakirodalmi adatok alapján, a magas C-vitamin tartalmú ételek – citrusfélék (pomelo, mandarin, narancs, citrom, grépfrút) – fogyasztása szorítja vissza legnagyobb százalékban a szájüregi rosszindulatú daganat kialakulásának kockázatát [102]. Egyes kutatások a zöld tea protektív hatását is megemlítik [103]. A magas gyümölcs- és zöldségbevitel csökkentheti a rosszindulatú elváltozások kialakulását, kitűnő ásványianyag és ugyancsak magas rosttartalmuk miatt. A bennük található antioxidánsok (karotinoidok, flavonoidok) megvédik a sejteket az oxidatív stressztől, azáltal, hogy elősegítik a sejtek DNS-ét károsító szabadgyökök eliminációját. Az olívaolaj fogyasztása, annak telítetlen zsírsav-, illetve magas antioxidáns tápanyagtartalma miatt csökkentheti a szájrák előfordulásának rizikóját [98]. A különféle vitaminok és ásványianyagok a szervezetbe vitaminkészítmények formájában is bevihetők, azonban a vizsgálatok azt támasztják alá, hogy így jótékony hatásuk mértéke csökken. A paradicsomban lévő likopin bizonyítottan véd az oxidatív stresszel szemben. Kijelenthető, hogy a paradicsomos ételek gyakori fogyasztása csökkentheti a szájüregi daganatos megbetegedések incidenciáját. Megfigyelték, hogy a β -carotin magas szérumszintje a leukoplakia manifesztációjával fordítottan arányos [104]. *Pavia és mtsainak* meta-analízise alapján elmondható, hogy a naponta elfogyasztott egy adag gyümölcs mintegy 49 %-kal csökkenti a szájüregi malignóma kialakulásának kockázatát. Ebben a 2006-ban publikált vizsgálatban látható az is, hogy a napi egy adag zöldség elfogyasztása megközelítőleg 50 %-kal mérsékeli az OC kialakulásának esélyét [101]. A hal fogyasztása szintén csökkentheti a carcinomák kialakulásának kockázatát, magas n-3 zsírsav tartalma miatt. Mivel több kutatás ezt cáfolta, jelenleg nem vonható egyértelmű párhuzam a megbetegedés előfordulása és a halfogyasztási szokások között. Míg a helytelen táplálkozás, a túlzott zsír és cukorbevitel, a carcinogenesis előmozdíthatja, addig a szakirodalomban ellentétes véleményeket olvashatunk a tej- és tejtermékek, illetve a húsfogyasztás rákkeltő hatásáról [99]. *Yuan és mtsai*, 2019-ben végzett meta-analízisükben, a tejtermékek fogyasztásának függvényében vizsgálták az OC incidenciáját. Kutatásuk eredményeként elmondható, hogy a tej- és tejtermékek fogyasztása, valamint a szájüregi- és szájgarat daganatok kialakulásának gyakorisága között fordított arányosság figyelhető meg [105]. A fehérjebevitel szempontjából előnyösebb a fehérhúsok, mint a vöröshúsok fogyasztása, mivel az utóbbiak nagyobb mennyiségben tartalmazzak telített zsírsavakat. Az enyhén elszenesedett, grillezett

ételeken heterociklusos aminok és policiklusos aromás szénhidrogének keletkezhetnek, amelyek bizonyítottan potenciális carcinogének [106]. A mediterrán diéta (fehér húsok és halak, friss zöldség és gyümölcs, olívaolaj, paradicsomos ételek) hatását számos kutatás vizsgálta, melyek eredményei egyöntetűen alátámasztják a hipotézist, miszerint a szájrák kialakulásának kockázata a mediterrán diéta mellett csökken [107] [108].

2.1.5. Szexuális szokások

A világ fejlődő országaiban a kiemelkedő prevenciók hatására az aktív dohányosok száma csökken. Ezzel szemben a szájrégi carcinomák megjelenése még mindig növekvő tendenciát mutat. Egyre több kutatás foglalkozik a szájrák kialakulásának háttérében álló virális faktorokkal [109]. A HPV törzsek jelenléte predisponál az oropharyngeális malignus elváltozások kialakulására. Ennek fényében egyértelmű, hogy rizikópácienstnek számítanak azok a fiatalok, akik gyakran változtatják szexuális partnereiket, oro-genitális és oro-anális szexet gyakorolva [110]. Intő jel, hogy a szexuális úton terjedő betegségek (Sexually Transmitted Disease, STD) incidenciája világszerte folyamatosan nő. Globálisan a leggyakoribb szexuálisan terjedő fertőzés (Sexually Transmitted Infections, STI), valamint a rosszindulatú szájrégi daganatok kialakulása szempontjából is legfontosabb STD a HPV fertőzés. Napjainkban több mint 200 HPV szerotípus ismert, melyeket magas (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 83), alacsony (6, 11, 42, 43, 44, 45) és nem azonosított (2a, 3, 7, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 40, 51, 54, 61, 62, 69, 71, 72, 77, 84, 86, 87, 89, 90, 91) kockázati csoportba sorolnak [111]. Az anamnézisben esetlegesen előforduló vírusos genitális szemölcsök jelenléte figyelmeztető jele lehet a HPV fertőzésnek és a következetes szájrég tumor kialakulásának. Mivel bizonyított, hogy a tonsilla és a nyelvtumor gyakrabban fordul elő azon férfiaknál, akik feleségénél cervix carcinoma jelenléte igazolható, egyértelmű a HPV vírus orális szex útján való terjedése és carcinogenesis indukáló hatása [112]. Megfigyelték a HPV 16/18 és a HPV 6 törzsek emelkedett számát oropharyngeális carcinoma esetén. A HPV korai transzmissziója a fiatalkorban elkezdődő orális szexszel, a szexuális partnerek magas számával magyarázható. A bőr vagy nyálkahártya kontaktus során terjedő human papillomavírusra jellemző, hogy csak az epitheliummal rendelkező szerveket támadja meg (például: orális vagy anogenitális epithelium). A fertőzés létrejöttéhez fogékony (nem immunizált)

szervezet, az epithelium sérülése és a HPV jelenléte szükséges. Egyes kutatások eredményei alapján a magas rizikó csoportba tartozó HPV vírusok az oropharyngeális tumorok 35 %-ában vannak jelen [113]. A HPV fertőzés terjedésében a szexuális szokásoknak van az egyik leghangsúlyosabb szerepe, mert mind a szexuális előjáték, mind az orális, vaginális és anális aktus kontaktusai során átvihető a fertőzés [33]. Mivel a heteroszexuálisok körében gyakoribb a humán papilloma-vírus szájüregi jelenléte, valószínűnek tartották, hogy a női nemi szerveken nagyobb mértékű a HPV prevalenciája, mint a pénisz szövetein [114]. Mivel bizonyított, hogy a HPV nem kizárólag szexuális úton terjed, így jelenléte nem feltétlenül köthető penetratív együttléléshez, másrészt a nőknél esetlegesen gyakrabban detektált fertőzés mögött inkább a tudatos, méhnyakrák- és egyidejű HPV szűrés áll, amelynek mintavétele orvos által végzett és standardizált, bár klinikai relevanciája sokszor megkérdőjelezhető. Ezzel szemben a férfi páciensek nemi úton terjedő betegségeinek szűrése során a HPV szűrés nem standardizált, legtöbbször a húgycső első szakaszából történik, az eredmény ritkán reprezentatív és klinikailag legtöbbször nem releváns. A homoszexuális férfiak körében megjelenő HPV fertőzés háttérében az esetleges HIV fertőzés miatt leromlott immunrendszeri funkciót is valószínűsíthetjük [115]. *Sathish és mtsai* bebizonyították, hogy 20 év alatt a HPV-pozitív rosszindulatú szájgarat tumorok százalékos aránya az összes orális és oropharyngealis carcinoma viszonyában 20%-ról több mint 70%-ra emelkedett az Amerikai Egyesült Államokban és néhány európai országban [116]. Az OSCC és az oropharyngealis carcinoma közötti, dohányzástól és alkoholfogyasztástól független HPV prevalencia-különbség alátámasztja azt az elméletet, amely szerint a nevezett daganatok etiológiailag eltérő alcsoportot alkothatnak a fej-nyaki daganatokon belül [117]. Habár a HPV szerepe az oropharyngealis carcinoma kialakulásának háttérében bizonyított, az OC egyes alcsoportjainak létrejöttében a HPV közvetlen hatása csupán feltételezhető [118].

2.1.6. UV-sugárzás

Az UV sugárzás az egyik legmeghatározóbb rizikótényezője az ajakrák kialakulásának. *Antoniades és mtsai* 1.510 OSCC-s beteg egészségügyi feljegyzéseit vizsgálták át (1979-1989). Megállapították, hogy az orális laphámsejtes karcinóma leggyakoribb lokalizációja az ajak (59.4%) volt, megelőzve ezzel az intraorális laphámrákot (40.5%). A görög populációban gyakoribb ajakrák az UV-sugárzás daganatkeltő hatását egyértelműen alátámasztja [119]. Erre szintén bizonyítékként szolgálnak azok a

tanulmányok, amelyek leírják, hogy a szabad ég alatt több időt töltök – úgy, mint a halászok, tengerjáró hajókon dolgozók, erdészek, mezőgazdasági munkások, utcai árusok, építőipari munkások, postai kézbesítők, magaslatokon élők, rendszeresen ott sportolók – körében gyakoribb az ajakrák előfordulása [120]. Az ajakrák döntő többségében laphámrák és 90% az alsó ajkon keletkezik, amelynek oka az, hogy az alsó ajkat jelentősebb mennyiségű direkt sugárzás éri [121]. A szájrakok kb. 25-30% ajakrák [122]. Az anatómiai elhelyezkedése miatt feltételezhető, hogy az ajak malignus elváltozásainak hátterében olyan rizikótényezők jelennek meg, amelyek felelősek lehetnek a szájüregi tumor és a bőrrák kifejlődéséért. Az ultraibolya sugárzás carcinogen hatását fotokémiai reakción keresztül fejt ki, melynek során a DNS pirimidin bázisai dimerizálódnak (kovalens kötés jöhet létre két szomszédos timin, két szomszédos citozin, vagy az egymás mellett elhelyezkedő timin és citozin bázisok között is). Amennyiben a DNS repair (hibajavító) mechanizmusa nem javítja a hibát a sejt DNS-ének szerkezetében, a replikáció során a genomban mutációk keletkezhetnek, majd azok felhalmozódhatnak. Az UV-sugárzás olyan keratinocyták megjelenését okozza, amelyek nagymértékben hajlamosak malignus elfajulásra. Az UVB közvetlen módon, az UVA pedig foto-stressz mediált mechanizmus útján, közvetetten (ROS) károsítja a nukleinsavat. Az UVB sugárzás genetikai instabilitást vált ki és serkenti a modifikálódott klónok proliferációját. Mivel az UVB sugárzás 290 és 320 nm közé esik, ezért csak részben szűrődik a légkörben [123]. Szakirodalmi adatok alapján elmondható, hogy az ajakrák kialakulása legnagyobb százalékban krónikus ajakgyulladás talaján figyelhető meg és a cheilitis diagnózisának pillanatában már az esetek 18-35%-ban carcinoma szövettani képe látható [124]. A malignizáció veszélye a lézió fennállásának idejével exponenciálisan növekszik, hiszen az evértálódott (kifordult) ajak védtelen mucosáját nagyobb mértékben éri így módon az UV-sugárzás [125]. Az ajakrák szempontjából magas kockázati rizikót képviselnek azok a páciensek, akik életük során sokszor jelentős UV-sugárzást szenvedtek el, azok, akik világos bőrűek, 50 év feletti férfiak, esetleg rosszabb szociális körülmények közül érkeztek, illetve alkoholisták és dohányosok [34].

2.2. Epidemiológia

Összességében elmondható, hogy a malignus daganatok még mindig a vezető halálokok között szerepelnek világszerte [126]. A rákregiszterek létfontosságú szerepet játszanak a

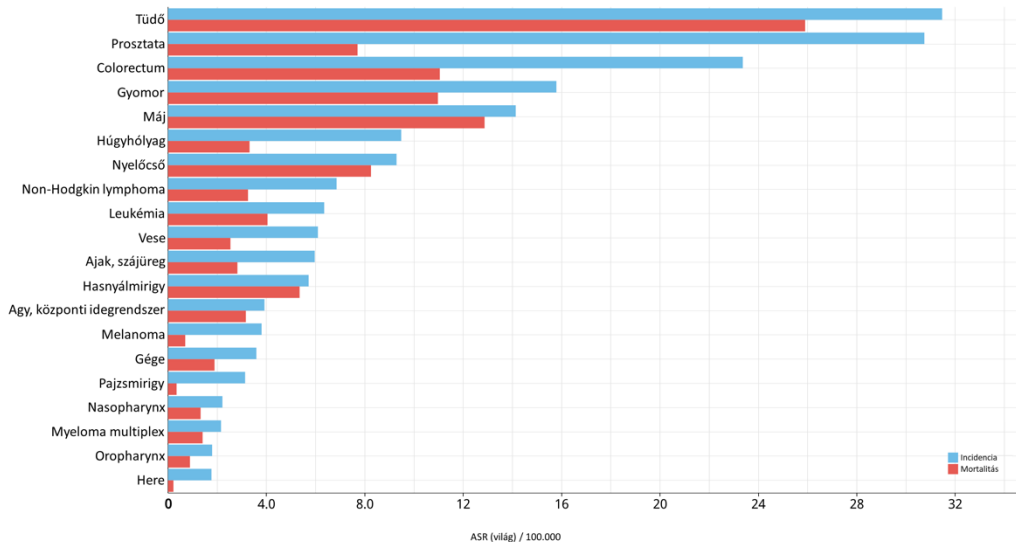
rosszindulatú megbetegedések előfordulásának és a malignómák okozta halálozás nyomonkövetésében, azonban a rendelkezésre álló adatok minősége országonként nagyon változó. A világ számos része egyáltalán nem szolgáltat adatokat, míg máshol a daganatspecifikus rizikótényezőket figyelmen kívül hagyva, az adott daganat szempontjából nem releváns régiókból származik az epidemiológiai információ. A kórházi rákregiszterek globális epidemiológiai szempontból torz adatokat gyűjthetnek, hiszen kizárólag azokat a pácienseket regisztrálják, akik az adott egészségügyi intézményben megjelennek. Számos, fejlődő országban előfordul, hogy emberek nem férnek hozzá a kórházi szolgáltatásokhoz. A fejlődő országokban a nyomonkövetés még a kezelt betegségek esetében sem feltétlenül valósul meg [127]. Szerencsére sok fejlett ország rendelkezik regionális, népességalapú rákregiszterekkel, amelybe minden újonnan regisztrált rosszindulatú daganatot, illetve a rákos megbetegedésben elhunyt egyéneket jelenteni kell. Ezeket mind a nemzeti hatóságok, mind pedig az *Egészségügyi Világszervezet (WHO)* befolyása irányítja [128]. A rákregisztereket, szttenderdek, valamint a statisztikai számításokhoz irányadó, nemzetközileg elfogadott ajánlások és szabályok alapján hozzák létre. Magyarországon a daganatos megbetegedésben elhunytakról a KSH gyűjt információt, mely egy szakmailag független, önálló gazdálkodású, kormányzati főhivatal. A morbiditási adatokat az *Országos Onkológiai Intézet (OOI)* által működtetett *Nemzeti Rákregiszterben* rendszerezik.

2.2.1. Az ajak- és szájüregi daganatok földrajzi epidemiológiája

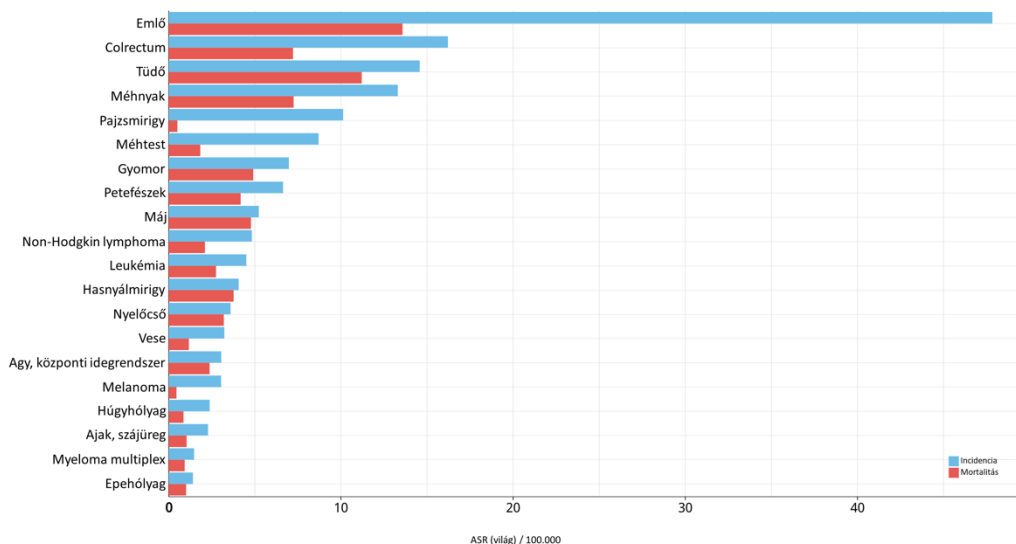
Az ajak- és szájüregi daganatok (a legújabb epidemiológiai vizsgálatokban ez megegyezik a szájrák terminológiájával) a betegségek nemzetközi osztályozásában (BNO) a C000-C006 kóddal jelzettek, melyek a tumor anatómiai lokalizációjára utalnak. Egy 2018-ban megjelent publikációban *Kittipong és mtsai* 5 ország közreműködésével, a szájüregi daganatok multicentrikus vizsgálatának eredményeit írták le, ezzel megerősítve az OC előfordulásának már ismert, leggyakoribb lokalizációit. Leírták, hogy a szájüregi rákok esetében, anatómiai megoszlását tekintve, az 5 leggyakoribb lokalizáció: a nyelv (25.4%), a szájüregi/buccalis nyálkahártya (21.7%), a fogíny (14.0%), a szájpad (9.9%), illetve az alveoláris nyálkahártya (7.9%) [129]. *Zhang és mtsai* egy Kínában végzett kutatásukban azt találták, hogy a vizsgált 4.097 betegnél a legtöbb OC a nyelven jelentkezett (64.3%), ezt követte a fogíny, a kemény szájpad, a buccalis nyálkahártya, a

szájfenék, az ajkak és végül a retromoláris terület laphámcarcinomája [130]. A németországi Heidelbergben, *Britta és mtsai* 1.051 OSCC betegen végzett vizsgálatban, eltérő eredményeket kaptak. A klinikai vizsgálat során legnagyobb százalékban a szájfenéken találtak orális carcinomat, melyet a processus alveolaris, majd a nyelvszél rákja követett [131]. Ez is bizonyítja, hogy a világ országai között jelentkező, eltérő vallási és kulturális szokások más-más etiológiai tényezők jelenlétét feltételezik, melyek befolyásolhatják a daganat megjelenését a szájüreg egyes képletein. Egy, az életkor és a szocio-demográfiai index alapján végzett vizsgálatban elemezték az OC epidemiológiai vonatkozásait a világ 10 legnépesebb országában, 1990 és 2009 között. Megállapították, hogy a vizsgált periódusban mind a 10 országban nőtt az OSCC incidenciája, mortalitása és az egészségkárosodással korrigált életevek (Disability-Adjusted Life Year, DALY) száma. Az életkor-standardizált előfordulási arány (Age Standardized Incidence Rate, ASIR), az életkor-standardizált halálozási arány (Age Standardized Mortality Rate, ASMR) és az életkor-standardizált DALY trendjei eltérést mutattak az egyes országok között. Az OC incidenciája és mortalitása Kínában mutatott legnagyobb növekedést, az elsónél 264.94%-os, míg az utóbbinál 205.84%-os emelkedést produkálva [132]. Nem szabad figyelmen kívül hagynunk a tény, hogy 2020-ban a világ legnépesebb országa Kína volt, összesen 1.448.471.400 lakossal [133]. Habár a túlélés minden országban növekedett, voltak országok, ahol még 2019-ben is igen alacsony volt a szájrák túlélési arányának mutatójaként használt Supplement of Mortality-to-Incident Ratio (SMIR) érték (pl. Oroszország: 21.7%). 2019-ben a SMIR értéke az Egyesült Államokban volt a legmagasabb, 76% [132]. *Shung és mtsai* 2021-es publikációjukban elemezték a GLOBOCAN adatait és meghatározták az egyes országok leggyakoribb daganatos megbetegedéseinek előfordulását, valamint a vezető daganatos halálokokat. 2020-ban a világon 377.713 új szájrákos beteget regisztráltak, az OSCC miatt elhunyt betegek száma pedig 177.757 volt [5]. Tekintettel arra, hogy az elemzésükhöz használt adatgyűjtést az *International Agency for Research on Cancer*, az emberiséget sújtó, akut légzőszervi megbetegedést (COVID-19) okozó, SARS-Co-V-2 vírus által létrehozott pandémia előtt végezte, így az nincs hatással az epidemiológiai vizsgálataik eredményeire. A *Global Cancer Observatory* (GCO) 36 ráktípus profilját vizsgálja globálisan és világrégióként, az egyes országok által közzétett epidemiológiai mutatók alapján. A becslések érvényessége a forrásinformációk reprezentativitásának fokától és minőségétől függ. Az

incidencia- és a mortalitási adatokat elemezve a teljes populációban az OSCC férfiak esetén a 11., nők esetén a 18. helyen áll (3. és 4. ábra) [134][135].

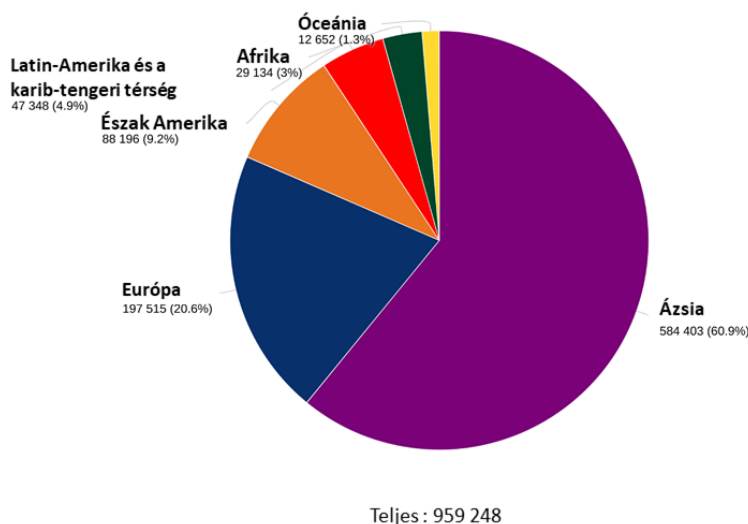


3. ábra: A világ daganatos megbetegedéseinek 2020-as rangsorolása **férfiak** esetében, az életkor-standardizált mortalitási (piros) és incidencia (kék) mutatók alapján (forrás: GLOBOCAN) [134]



4. ábra: A világ daganatos megbetegedéseinek 2020-as rangsorolása **nők** esetében, az életkor-standardizált mortalitási (kék) és incidencia (piros) mutatók alapján (forrás: GLOBOCAN) [135]

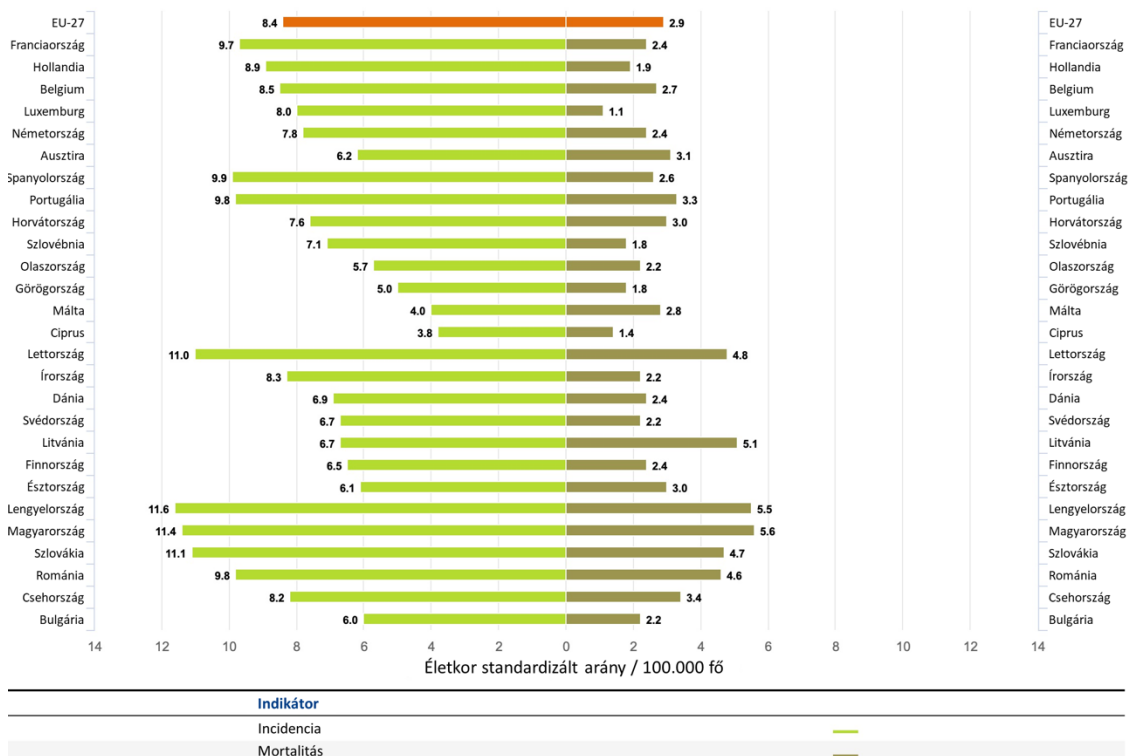
A szájüregi daganatok incidencia mutatója az utóbbi években stagnál. A szájrák 5 éves prevalenciáját, kortól és nemtől függetlenül elemezve láthatjuk (**5. ábra**), hogy Európa a második helyen áll (kb. 200.000), Ázsiát követve (kb. 580.000). Ez Európa szemszögéből egy igen magas számot jelent, ha figyelembe vesszük a tényt, hogy Ázsiában él a Föld lakosságának mintegy 60%-a (kb. 4.7 milliárd ember) [136].



5. ábra: A világon előforduló ajak- és szájüregi daganatok 5 éves prevalenciájának kortól és nemtől független becsült értékei (forrás: GLOBOCAN) [136]

A *European Cancer Observatory* (ECO), az EU27 országai között végzett epidemiológiai felmérésének alapján elmondható, hogy 2020-ban Magyarországon az ajak- és szájüregi daganatok az össz-daganatos megbetegedések incidenciája között nőknél a 10., míg férfiaknál az 16. helyen állt [137]. Mortalitás tekintetében férfiak esetében a 11. helyen, nők esetében pedig a 17. helyen állnak az ajak- és szájüregi daganatok hazánkban. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint, 2018-ban Magyarországon összesen 801 új esetet regisztráltak és a szájrák miatt elhalálozott egyének száma a honlapon megtekinthető legutolsó vizsgálati évben 422 volt [57]. Az ajak- és szájüregi daganatok incidenciát elemezve az EU27 országokban, Magyarország Lengyelországot követve, a második helyen áll, megelőzve ezzel Szlovákiát. A mortalitási mutatóknál sajnos még a korábbiaknál

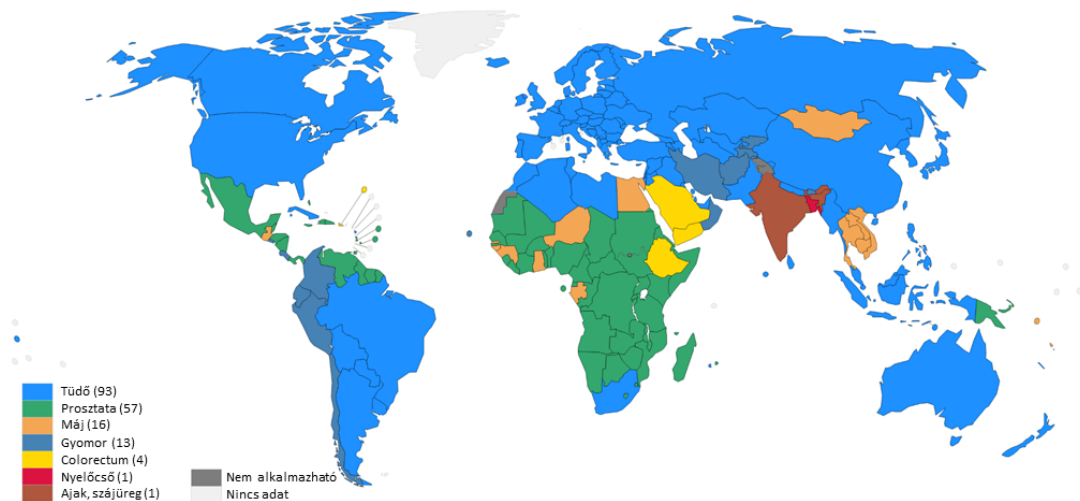
is elkeserítőbb a helyzet, hiszen az EU27 országain belül a szájüregi daganatok okozta halálozási arányszám hazánkban a legmagasabb (6. ábra) [138].



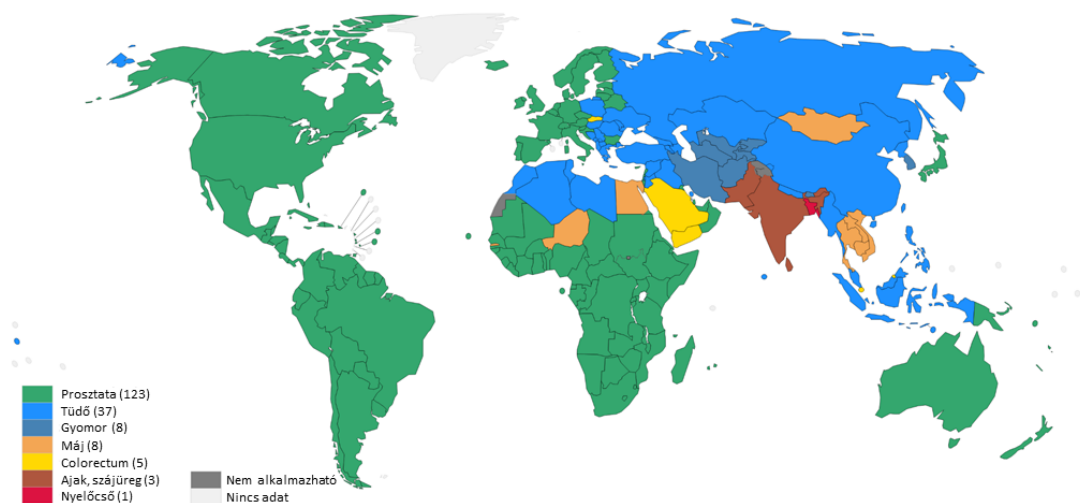
6. ábra: Az ajak- és szájüregi daganatos megbetegedések 2020-as incidencia- és mortalitásmegoszlása az EU27 országaiban (forrás: ECO) [138]

A GLOBOCAN segítségével az emberi fejlettségi index (Human Development Index, HDI) tükrében vizsgálva a világ országaiban a daganatos megbetegedések ASIR és ASMR értékeit, jól látható, hogy a daganatos megbetegedések közül az OSCC incidenciája és mortalitása a legmagasabb az indiai férfi populációban. Indián kívül Pakisztánban és Sri Lankán az orális carcinománál regisztrálták a legtöbb új esetet a vizsgált periódusban. (7. és 8. ábra) Ezekben az országokban a szájrák kezelésének gazdasági költsége igen magas, ezzel súlyos terhet róva a családokra és az egészségügyi rendszerekre [139]. Az OC emelkedett megjelenése jól tükrözi a bétel-dió népszerűségét az érintett országokban [59]. A szájüregi malignómák incidenciájának magas aránya Kelet- és Nyugat-Európában, valamint Ausztráliában és Új-Zélandon összefüggésbe hozható az alkoholfogyasztással, a dohányzással, valamint az ajakrák esetében a napfény

ultraibolya sugárzásával [140]. A földrajzi eloszlás is egyértelműen rámutat a rizikótényezők kiemelt szerepére a szájüregi laphámrák kialakulásában.

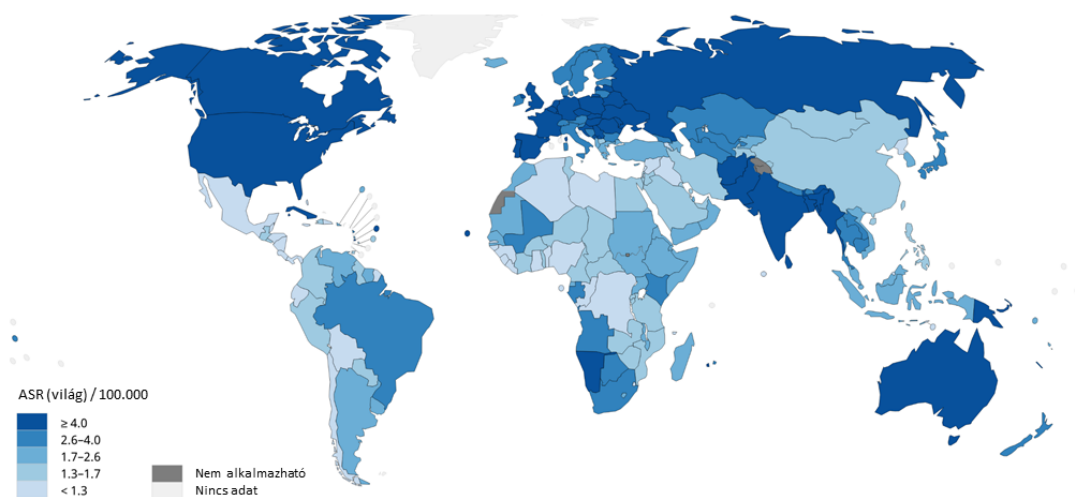


7. ábra: 2020-ban a leggyakoribb daganatos mortalitást okozó rákos megbetegedések megoszlása a világon a férfiak körében, életkor standardizált (Age Standardized, AS) mortalitási index (forrás: GLOBOCAN) [141]



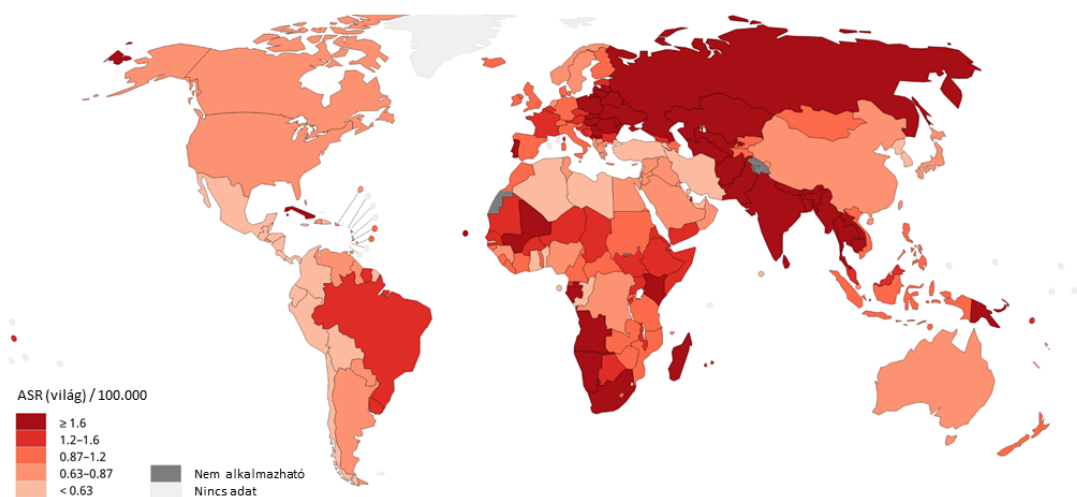
8. ábra: 2020-ban a leggyakoribb daganatos incidenciát mutató rákos megbetegedések megoszlása a világon a férfiak körében, AS incidencia index (forrás: GLOBOCAN) [142]

A GLOBOCAN térképein (9. ábra) szembeűnő, hogy Magyarország, 2020-ban a magas OC incidenciával rendelkező országok közé sorolható (6.3). A hazai helyzet súlyossága egyértelmű, hiszen Európában sehol máshol nem találkozunk ilyen magas értékkel. A hazánkban regisztrált új szájüregi laphámcarcinomás betegek száma, lakosságárányosan, kivétel nélkül megelőzi az Amerikai Egyesült Államok összes államát. Érdekes megjegyezni, hogy Namíbián (6.6) kívül Afrikában sem találunk olyan országot, ahol az adott időszakban megjelent új szájüregi rosszindulatú elváltozások magasabb értéket érnének el. Ázsia országai között igen magas incidencia figyelhető meg Pakisztánban (10.1), Indiában (9.8), Sri Lankán (9.7) és Bangladesben (9.5) [143]. Magyarországon 1975-höz képest, 1999-re 250 százalékkal növekedett a szájrák miatti halálozások aránya. Ez a szám 1999 és 2004 között kisebb mértékben ugyan, de tovább emelkedett (4 %). 2004 óta egy kedvezőbb, csökkenő tendencia figyelhető meg [144].



9. ábra: Az ajak- és szájüregi daganatok 2020-as AS incidencia értékei a világon (forrás: GLOBOCAN) [143]

A **10. ábrán** látható, hogy hazánkban az ajak- és szájüregi daganatok mortalitási mutatója 3.2. A térképen megfigyelhetjük, hogy Európán belül Közép-Kelet Európában a legmagasabbak az OC mortalitási rátájának értékei. A GLOBOCAN 2020-as adatai alapján elmondható, hogy Magyarországon az egyik leggyakoribb a rosszindulatú szájüregi daganat miatti halálozás. Európa országai közül csak Fehéroroszország rendelkezik hasonlóan magas mortalitási mutatóval (3.2). Más kontinensek országainak mortalitási indexét megvizsgálva láthatjuk, hogy az USA egyik államára sem jellemző a szájrák miatti gyakori halálozás. A magyar adathoz képest, Afrikában (csak Namíbiában) magasabb a mortalitási ráta (3.7). Az ázsiai országok közül Afganisztánban (3.3), Pakisztánban (6.4), Indiában (5.4) Bangladesben (5.6) és Sri Lankán (5.4) gyakoribb a szájüregi rosszindulatú daganatok miatti halálozás, mint Magyarországon.

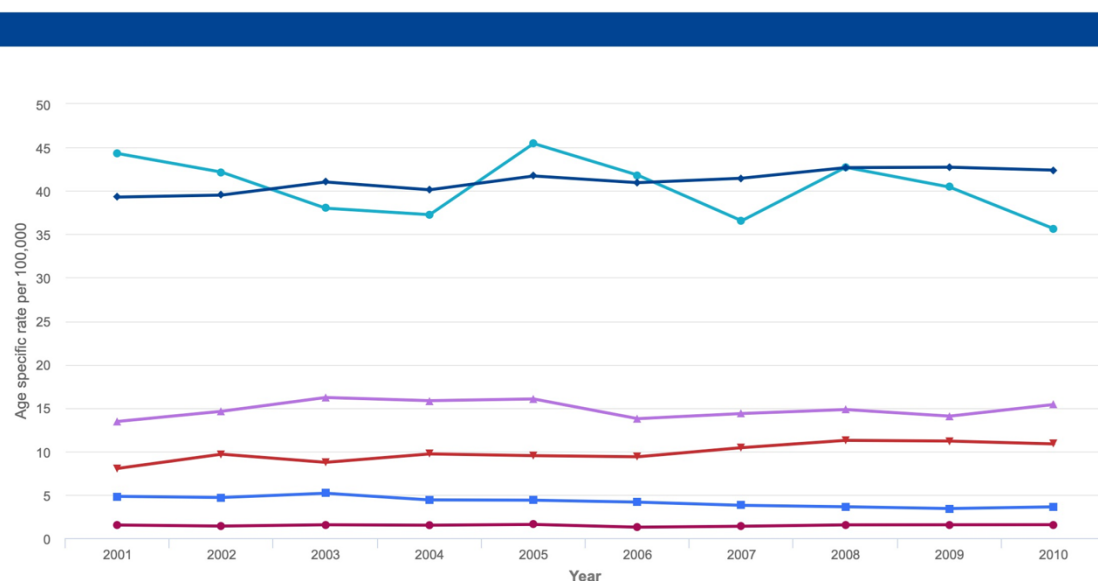


10. ábra: Az ajak- és szájüregi daganatok 2020-as AS mortalitási értékei a világon (forrás: GLOBOCAN) [145]

2.2.2. Nemek közötti különbségek

Egy, korábban már említett, 30 évet felölelő epidemiológiai vizsgálatban, *Zhang és mtsai* az OC incidenciáját és a betegség halálozási mutatóit elemezve azt találták, hogy Japánban, Indonéziában, Mexikóban, Indiában, Bangladesben és Pakisztánban közel azonosak voltak a vizsgált paraméterek értékei a férfiak és a nők között [132]. Az adatok

hátterében az állhat, hogy az egyes életmódbeli rossz szokások, mint a bétel-dió rágás és a dohányzás a nők esetében is népszerű, habár megjegyzendő, hogy ez régióként eltér [146]. Az OSCC előfordulási gyakorisága és mortalitása férfiak esetén az Amerikai Egyesült Államokban, Oroszországban, Kínában és Brazíliában két-, vagy akár többszöröse volt a nőknél mért adatoknak. A nemek közötti különbség a 40-69 éves betegek körében volt a legnagyobb [132]. Habár a legtöbb nyugati országban a férfiaknál, a szájüregi rákos megbetegedések okozta halálozási arány az 1980-as évek vége óta csökken, Belgiumban, Dániában, Görögországban, Portugáliában és Skóciában emelkedő tendenciát regisztráltak [147]. Némely ország ellentmondó epidemiológiai adatainak ellenére, a világ legtöbb régiójában egyértelműen látható az összefüggés a férfi nem dominanciája és az orális laphámcarcinoma kialakulása között. A nemek közötti különbséget az egyik legmagasabb szájrák-incidenciájú európai országban az *European Cancer Information System* (ECIS) adatai alapján felállított diagram jól demonstrálja (**11. árba**) [148].



Indikátor	Regisztráció helye	Nem	Daganattípus	Korcsoport	
Incidencia	Lengyelország	Férfi	Ajak, szájüreg és garat	80+	—
Incidencia	Lengyelország	Férfi	Ajak, szájüreg és garat	50-79	—
Incidencia	Lengyelország	Férfi	Ajak, szájüreg és garat	20-49	—
Incidencia	Lengyelország	Nő	Ajak, szájüreg és garat	80+	—
Incidencia	Lengyelország	Nő	Ajak, szájüreg és garat	50-79	—
Incidencia	Lengyelország	Nő	Ajak, szájüreg és garat	20-49	—

11. árba: Az ajak- és szájüregi daganatok nemek szerinti megoszlása Lengyelországban, 2001 és 2010 között (forrás: ECO)¹ [148]

¹ A magyarországi adatok nem lekérdezhetők.

Egy több ezer szájüregi daganatos beteg demográfiai adatain végzett statisztikai vizsgálat alapján, *Zhang és mtsai* a férfi : nő arányt 2 : 1 - nek találták [130]. Megfigyelhető, hogy az OSCC nőknél idősebb korban alakul ki és náluk a nemdohányzó, nem alkoholfogyasztó egyének aránya meglepően magas [149]. *Suba* által végzett vizsgálatban, a szájrakos nők szinte kizárólag posztmenopauzális állapota, illetve a menopauza és az OSCC diagnózisa közötti hosszú (átlagosan 17 év) intervallum arra utal, hogy az ösztrogénhiány fontos szerepet játszhat az szájrak epidemiológiájában [149]. Klinikai vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a férfiak ritkábban járnak fogorvoshoz, mint a nők és a fogorvosi vizitek oka főként az akut probléma, nem pedig a prevenció [150]. *Honorato és mtsai* 477 szájüregi daganatos páciensen végzett vizsgálatukban azt találták, hogy ellenben az OC előfordulási gyakoriságával, a szájüregi malignómás betegek túlélésében nincs különbség a női és a férfi nem között [151].

2.2.3. A szájüregi rák megjelenése különböző életkorban

Szakirodalmi adatok alapján a legtöbb szájüregi daganatot a 60-70 éves korosztályban regisztrálják, melynek okául a hosszan tartó krónikus carcinogen irritációt teszik felelőssé [152]. Az ECIS adatait vizsgálva látható, hogy még mindig döntően az 50 feletti populációban a legnagyobb a betegség előfordulásának gyakorisága (**11. ábra**) [148]. Annak ellenére, hogy a szájüregi rákot időskori betegségnek tekintik, a közelmúlt klinikai megfigyelései szerint több európai, illetve más - az OC szempontjából magas incidenciájú országban - egyre gyakoribb a betegség megjelenése a fiatalok körében [30]. *Santos-Silva és mtsai* megállapították, hogy az általuk vizsgált beteganyagban az OSCC prevalenciája a fiatalok körében 3.1-18.8%. A két betegcsoportot összehasonlítva elmondható, hogy a fiatal szájrakos betegeknél a rákkeltő anyagok (pl. dohányzás, alkoholfogyasztás) expozíciójának ideje rövidebb, esetleg hiányzik. Ez arra enged következtetni, hogy az orális malignóma kialakulásának patogenezise eltérhet az idősebb egyéneknél leírtaktól [153]. Emellett egyéb, nem klasszikus etiológiai tényezők jelenlétét is feltételezhetjük, amelyek indukálhatják az OC megjelenését. *Iype és mtsai* 2001-ben 264, 35 év alatti szájrakos beteget megvizsgálva azt találták, hogy az OC leggyakoribb előfordulási helye a nyelv (52%), melyet a bucca laphámcarcinómája követett (26%). A vizsgált betegek

59.4%-nak anamnézisében regisztráltak dohányzást és alkohol expozíciót. Náluk a daganatok döntő többsége a bucca nyálkahártyáján jelentkezett [154]. *Scully és mtsai* azonos generációt vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy Németországban és Magyarországon csaknem tízszeresére nőtt a szájüregi rák okozta halálozás a 35-44 éves férfiak körében [155]. Jól látható, hogy a laphámrák számos esetben fiatal és idős betegeknél is előfordul a hagyományos rizikófaktorok hiányában. Elmondható, hogy jellemzően az időseknél a betegség sajátos, agresszív lefolyást mutat [127]. *Sarode és mtsai* egy 2021-ben megjelent systematic review-ban, 1988 és 2017 közötti publikációkat elemezve vizsgálták a szájrák kimenetelét a fiatal és idős betegeknél. 16 párosított elrendezésű statisztikai analízis alapján megfigyelték, hogy a betegség kimenetele hét közleményben (43,75%) mindkét korcsoportban közel azonos, három publikációban (18,75%) kedvezőbb, míg hat cikkben (37,50%) rosszabb eredményt mutatott [156]. Tekintettel arra, hogy a szakirodalom egyértelműen rámutat az OSCC emelkedő incidenciájára a fiatal betegcsoportban, életkor-specifikus kezelési stratégiák kidolgozása válhat szükségessé, szem előtt tartva a carcinogen expozíció idejét, esetleg annak hiányát, valamint a daganat kialakulásának patomechanizmusát.

2.2.4. A társadalmi-gazdasági helyzet hatása a szájrák epidemiológiájára

A szájrák fő kockázati tényezőinek prevalenciájában és a betegség megoszlásában bekövetkezett változások közül több a szocioökonómiai fejlődéshez kapcsolódik [157]. A társadalmi-gazdasági helyzet a szájrák egyik önálló, fő kockázati faktoraként értékelhető. A szocioökonómiai tényezőket elemezve, különösen az alacsony iskolai végzettség és az alacsony jövedelem befolyásolja az orális malignómák kialakulását [158]. *Conway és mtsai* egy eset-kontroll vizsgálatokat elemző systematic review-val a szájrák és a szocioökonómiai státusz (Socioeconomic Status, SES) közötti összefüggést elemezték. Összesen 15.344 OC diagnózisával rendelkező beteget hasonlítottak össze, orális malignómával nem rendelkező, 33.852 páciens számláló betegcsoporttal. Kimutatták, hogy függetlenül a klasszikus rizikótényezőktől, az alacsony SES szignifikánsan összefügg a szájrák megnövekedett kockázatával a magas és alacsonyabb jövedelmű országokban egyaránt. Az alacsony SES-hez kapcsolódó szájüregi rák kockázata jelentős. Minél alacsonyabb egy ország jövedelme, annál magasabb a szájrák incidenciája. Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben a jövedelem okozta

egyenlőtlenségek csökkentek, az az alacsony szocioökonómiai státusz – és az azzal összefüggésbe hozható életmódbeli rossz szokások – még mindig konstans rizikófaktornak tekinthető a betegség epidemiológiájában [31]. *Shrestha és mtsai* megállapították, hogy sok alacsony és közepes jövedelmű országban (Low and Middle Income Countries, LMICs) még ma is gyakori daganatos megbetegedésnek számít a szájrák (pl. Dél-Kelet Ázsia országai). Ebben a régióban a rágható dohánytermékek igen nagy népszerűségnek örvendenek. Elmondható, hogy ezekben az országokban a OSCC betegek 5 éves túlélési aránya is alacsony [159]. Egy Spanyolországban végzett felmérés alapján *Márquez-Arrico és mtsai* megállapították, hogy a szájhigiénés szokások egyértelműen összefüggésbe hozhatók az iskolázottsággal. Az iskolai végzettséggel fordított arányban romlanak a betegek fogmosási szokásai [160]. *Johnson és mtsai* azt találták, hogy a jövedelem, a bevándorlás és az egészségbiztosítási státusz szignifikáns korrelációt mutat a szájrák kialakulásában szerepet játszó tényezők ismeretével és a sztomato-onkológiai szűrés gyakoriságával. Eredményeik alapján látható, hogy a szájüregi rákszűréssel kapcsolatos tudatosság az iskolai végzettséggel egyenes arányban nő [161]. Fordított szemszögből elemezve az összefüggést, elmondható, hogy a szájüregi daganatok komoly kihatással vannak a társadalmi-gazdasági helyzetre, amelyet a legtöbb országban sajnos figyelmen kívül hagynak a közegészségügyi politika megalkotása során [162]. *Auluck és mtsai* szerint az OC szűrési programokat az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú régiókra kell célozni, ahol a szájrákos esetek nagyobb hányadát későbbi stádiumban diagnosztizálják, ezzel rontva a túlélési arányt mindkét nemnél [163].

3. CÉLKITŰZÉS

Kutatásunk célja, hogy saját beteganyagon, eset-kontroll vizsgálat segítségével feltérképezzük a szájüregi rák kialakulásának háttérében fellelhető etiológiai és epidemiológiai tényezőket. A szájüregi daganatos páciensek orális státuszának elemzésével az OSCC megjelenése és a fogazati/parodontális státusz közötti párhuzamot kerestük. Szerettünk volna hozzájárulni a szájrákos rizikócsoporthoz pontosabb definiálásához, a veszélyeztetett népességcsoport alaposabb megismeréséhez. A gyűjtött paraméterek alapján kívánunk rávilágítani a szájrákos páciensek azon specifikus csoportjára, akik esetében – az ismert etiológiai faktorok birtokában – egy célzottabb és így hatékonyabb szűrővizsgálat létrehozása válhatna lehetővé.

Cél:

1. a daganatos és a kontroll csoport életmódbeli szokásainak megismerése
2. a klasszikus etiológiai faktorok jelenlétének igazolása a szájrák kialakulásának háttérében
3. az egyéb, klasszikustól (dohányzás és alkoholfogyasztás) eltérő kockázati tényezők feltérképezése
4. a tumoros- és a kontrollcsoport orális státuszának regisztrálása, majd a két csoport összehasonlítása és a lehetséges összefüggések megfigyelése a szájhigiéné, a fogágy állapota, illetve a fogazati státusz és a szájüregi carcinomák megjelenése között
5. a fogágybetegség állapotának kvantitatív vizsgálata, és a parodontitis etiológiai szerepének igazolása önálló rizikófaktorként
6. összefüggés keresése a parodontitis súlyossága és az OC megjelenése között

4. BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

Eset-kontroll vizsgálatunkban a szájrákban szenvedő betegek egy csoportját hasonlítottuk össze olyan betegek csoportjával, akik nem rendelkeztek OSCC diagnózissal. Szájüregi daganatos beteganyagra adaptált kérdőív segítségével multivariábilis vizsgálatot végeztünk. A kérdőívet a Semmelweis Egyetem Népegészségügyi Tanszékével együttműködésben készítettük. A kutatásunkhoz szükséges etikai engedélyt a *Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága* hagyta jóvá (hivatkozási szám: 252/2016; regisztráció dátuma: 2016.12.16.). A kutatásba 18-90 év közötti, a Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján vizsgált és/vagy kezelt betegeket vontunk be. Számítógépes randomizációs program segítségével 2017. januárja és 2019. júniusa között a Klinikánk meglévő adatbázisából a betegeket eset- és kontrollcsoportokba válogattuk. A vizsgálatban összesen 200 beteg vett részt. Egy adott félévben véletlenszerűen kiválasztottunk 20 szájüregi malignómás és 20 OC diagnózissal nem rendelkező beteget. A randomizációt Microsoft Excelben végeztük, *RANDBETWEEN* függvény segítségével, miután a páciensekhez számokat rendeltünk. A futtatást minimum hússzor végeztük el, ugyanis a program többször is kisorsolhatta ugyanazon számot. Így 2,5 éven belül 100-100 beteget tudunk biztosítani az eset és a kontroll csoportban is. A betegeket a szájhigiénés/dentális állapotuktól függetlenül, random módon választottuk be. A vizsgált, tumoros betegcsoport 100 olyan betegből állt, akiknél szövettanilag igazoltuk a szájüregi laphámcarcinoma diagnózisát. Ezzel szemben a kontrollcsoport 100 betegének kórtörténetében nem szerepelt OC. A betegeket a rossz szokások (dohányzás és alkoholfogyasztás) jelenlététől függetlenül választottuk be a vizsgálatba. A vizsgált, daganatos betegcsoportba nemtől, életkortól és a rosszindulatú daganat lokalizációjától/kiterjedésétől függetlenül (felső ajak, alsó ajak, bucca, gingiva, nyelv, szájfenek vagy szájpád) kerültek be a páciensek. A vizsgálatból kizártunk minden olyan pácienszt, akinél a rosszindulatú elváltozás megjelenése eltért a szájüreg korábban megnevezett régióitól. Nem zártuk ki azokat a betegeket, akiknél az OSCC egyidejűleg a szájüreg több képletén is megjelent. A kontrollcsoport pácienseit egyetemünk Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján egyéb, nem daganatos megbetegedés miatt vizsgált és/vagy ellátott betegek alkották. A kontrollcsoport résztvevőit is koruktól és nemüktől függetlenül, random módon válogattuk be. Azokat a betegeket, akiknek

anamnézisében korábbi OC szerepelt, kizártuk a kontrollcsoportból. Az írástudatlan és a kérdőív kérdéseire önállóan válaszolni nem képes pácienseket nem válogattuk be a vizsgálatba. Kizárásra kerültek mindazok a személyek, akik a kérdőívet nem egyértelműen töltötték ki.

- A pácienseket életkoruk szerint, fiatal és idős korcsoportba osztottuk. A két csoport között az 50 éves kor képezte a határt. A kérdőíven a betegek a születési dátumukon kívül megjelölték a nemüket is (férfi/nő/nem nyilatkozik).
- A vizsgált személyek képzettségi szintjét a legmagasabb iskolai végzettség szerint 3 csoportba soroltuk: általános iskola, középiskola, valamint főiskola/egyetem.
- A foglalkoztatottság szerint dolgozó, munkanélküli, háztartásbeli, nyugdíjas, munkaképtelen és tanuló csoportokat különböztettünk meg.
- Családi állapot szerint egyedülálló, házas, özvegy és elvált csoportokba soroltuk a pácienseket.
- A kutatásban résztvevő betegeket felosztottuk aszerint, hogy a jövedelmüket jónak, megfelelőnek, vagy rossznak ítélik meg.
- Dohányzási szokásuk alapján dohányzó, korábban dohányzó (kevesebb, mint egy éve hagyta abba, több mint egy éve hagyta abba) és sohasem dohányzott csoportokat hoztunk létre. A jelenleg is dohányzó pácienseknél figyelembe vettük, hogy naponta 20 szálnál több vagy kevesebb cigarettát szívnak el. Korábban dohányzó pácienseknek minősítettük azokat, akik már legalább 3 hónapja nem dohányoztak.
- Az alkoholfogyasztás szempontjából naponta, hetente, havonta, illetve alkoholt egyáltalán nem fogyasztó csoportokat nevezünk meg.
- Rákérdeztünk a szexuális szokásaikra, mint például az együttlétek gyakoriságára (napi, heti, havi, nem szexel) és az óvszerhasználatra (igen/nem). Ezen kívül a szexuális partnerek számára, a homoszexualitásra, a szexuális élet megkezdésének idejére, az anális és hüvelyi szexuális szokásokra.
- Megjelöltük a zöldség és gyümölcsfogyasztás mértékét (naponta/hetente/havonta/ritkábban, mint havonta). Hasonló csoportokat különítettünk el, amikor rákérdeztünk a teljes kiőrlésű ételek, illetve a halételek fogyasztására.

A szájiüregi státusz rögzítéséhez egy regisztrációs lapot készítettünk, melyen megjelöltük a fogágybetegség jelenlétét (illetve annak súlyosságát), a szájhigiénié fokát, a dentális státuszt, az OPMD jelenlétét és az OC lokalizációját. A mérési hibák kiküszöbölése érdekében az összes szájiüregi vizsgálatot ugyanaz a fogorvos végezte, a vizsgálati protokoll pontos ismeretében.

- A klinikai vizsgálat során a betegek fogászati állapotát az *Egészségügyi Világszervezet (WHO)* kritériumainak megfelelően, DMF-indexszel rögzítettük [20].
- Az OH fokát a *Silness-Löe plakk index (SLPI)* segítségével határoztuk meg.
- A parodontális állapot értékeléséhez az egyes fogak mellett 6 ponton (buccalis, mesiobuccalis, distobuccalis, lingualis/palatinalis, disztolingualis/distopalatinalis, illetve mesiolingualis/mesiopalatinalis pontok) végzett mérésekből számítottuk ki a tasakmélységet (Periodontal Pocket Depth, PPD) és a klinikai tapadásvesztést (Clinical Attachment Loss, CAL). A megfigyelt, szondázáskor provokálható vérzés (Bleeding On Probing, BOP) értékeiből átlagot számítottunk. A mérésekhez Williams parodontális szondát (1-2-3—5—7-8-9-10 milliméterenkénti beosztás) használtunk. A fogágybetegség súlyosságát a *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* 2017-ben létrehozott osztályozása szerint határoztuk meg [164]. A parodontitis súlyosságának meghatározásához használt kritériumokat az **1. táblázat** tartalmazza.

1. táblázat: Kritériumok a fogágybetegség súlyosságának meghatározásához, a *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* 2017-ben létrehozott osztályozása szerint [164]

parodontitis	stage I	stage II	stage III	stage IV
interdentális CAL (a legnagyobb regisztrált érték)	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
parodontitis miatti fogvesztés	nincs fogvesztés		≥ 4 fog	≤ 5 fog

- A OC pontos lokalizációt feljegyeztük, az OSCC szájüregi képleteken történő elhelyezkedését egy sematikus ábrán jelöltük be.
- Amennyiben a páciensnél, a vizsgálat pillanatában a szájüregben daganatmegelőző állapotot (leukoplakia, orális submucosus fibrosis, orális lichen planus vagy erythroplakia) diagnosztizáltunk, annak lokalizációja regisztrálásra került.
- Megvizsgáltuk a parodontitis jelenlétét és súlyosságát az OC megjelenésével összefüggésben. Ezen kívül összehasonlítottuk a szájüregi laphámrák és a fogágybetegség etiológiai tényezőit, a két kórképben, egymástól függetlenül. Megvizsgáltuk továbbá, hogy az orális carcinoma kialakulását esetlegesen indukáló szexuális szokások megjelennek-e a parodontálisan érintett páciensek csoportjában is.

Vizsgálataink anonimitásának biztosítása érdekében a betegek kitöltött kérdőíveihez csatoltuk az orális státuszt leíró, illetve a mért és számított adatokat tartalmazó regisztrációs lapot. A páciensek saját kezűleg egy felcímkézett, lezárt urnába helyezték a dokumentumot. Az urnát akkor nyitottuk ki, amikor elértük a 200-as betegszámot. Az adatokat ugyanaz az orvos regisztrálta. A betegeket szóban és írásban tájékoztattuk a vizsgálat céljáról és menetéről. A beleegyező nyilatkozatot minden résztvevő aláírta.

4.1. Statisztikai kiértékelés

A kiértékelés a *Jupyter notebook* szoftverrel történt. A notebook szerver verzió száma: 6.0.1. A szerver a *Python 3.7.4* verziójú Python programon fut. A kiértékelés során a leíró statisztika eszköztárából az átlagot, szórást alkalmaztuk. Az összehasonlító vizsgálatok *khi-négyzet* teszttel, illetve *Mann-Whitney-Wilcoxon* teszttel történtek. Nominális és ordinális változók esetén *khi négyzet* teszt, intervallum és arányskála esetében *Mann-Whitney-Wilcoxon* teszt alkalmazása történt. A *khi négyzet próba* két minőségi változó közötti kapcsolat elemzésére alkalmazható statisztikai próba. Ha nincs kapcsolat a két változó között, akkor a két változó független. Hátránya a kis elemszám,

amely ezen elemzésnél nagyon fontos kitétel. A szignifikancia szintet minden esetben **0.05**-nek határoztuk meg.

Egy bizonyos esemény (a függő változó) bekövetkezési valószínűségének meghatározása, **logisztikus regresszióval** történt.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A társadalmi-gazdasági helyzet és az életmódbeli szokások elemzése

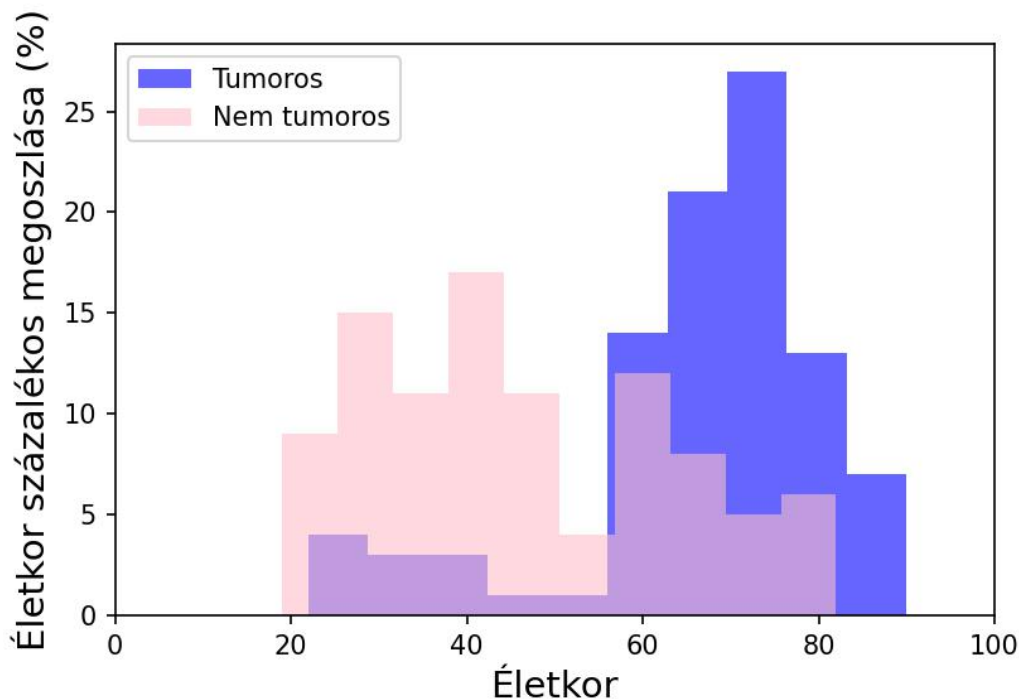
A vizsgált betegcsoportnál a szájüregi malignus elváltozások túlnyomó többségben a nyelvre lokalizálódtak. Az esetek 27%-ban mutattunk ki rosszindulatú nyelvdaganatot. Ezt követte a sublinguális régió és a fogíny rákja, 18% és 11%-kal. Az alacsonyabb OC előfordulási értékek az ajak, a száypad és a bucca között oszlottak meg. Hét esetben regisztráltuk a sublingualis régió malignus léziójának és a nyelvtumor együttes megjelenését (7%). A nyelvtumor 4 páciensnél jelentkezett egyéb OSCC lokalizációval egyidőben (4%).

2. táblázat: az orális laphámcarcinoma lokalizáció szerinti előfordulási gyakorisága

OSCC lokalizációja	előfordulási gyakoriság (%)
felső ajak	3
alsó ajak	8
bucca	6
fogíny	11
szájfenék	18
nyelv	27
száypad	4
felső ajak és fogíny	1
bucca és fogíny	2
bucca és szájfenék	1
fogíny és szájfenék	3
fogíny és nyelv	2
fogíny és száypad	2
szájfenék és nyelv	7
alsó ajak, bucca, fogíny, szájfenék, nyelv	1
bucca, fogíny, szájfenék	2
bucca, fogíny, száypad	1
szájfenék, nyelv, száypad	1

A tumoros páciensek körében 12 betegnél találtunk a szájüregben daganatmegelőző állapotot. Az alsó ajakrák előfordulása esetén 5 páciensnél regisztráltunk krónikus ajakgyulladást a tumor környezetében. A teljes betegcsoportot vizsgálva 22 páciensnél jelentkezett OPMD és ebből 12-nél daganatos transzformációt igazoltuk. Ez a potenciálisan malignus léziók 55%-át jelentette. A praecancerosus lézió megjelenése esetén 59%-ban fordult elő dohányzás és 27%-ban krónikus alkoholfogyasztás a betegek anamnézisében. Az OPMD diagnózissal rendelkező páciensek 15%-nál krónikus fogágybetegség is jelen volt. A 22 OPMD diagnózissal rendelkező betegnél mindössze 2 esetben regisztráltunk teljes fogatlanságot.

A teljes beteganyagot elemezve, az túlnyomórészt 50 év feletti, férfi egyénekből állt. A páciensek átlag életkora a kontroll csoportban 46 (± 17) év, ezzel szemben a tumoros betegcsoportban 67 év (± 15) volt. A tumoros és nem tumoros páciensek életkor szerinti megoszlását a **12. ábra** illusztrálja.



12. ábra: A tumoros és nem tumoros páciensek életkor szerinti megoszlása (a lila szín a két betegcsoport közti átfedését jelöli)

A vizsgált, tumoros csoportba tartozó betegek többnyire 50 év felettiek voltak. Egy beteg nem jegyezte fel a nemét, amit a statisztikai kiértékelés során figyelembe vettünk. Ezzel szemben a kontrollcsoportban a betegek 63 százaléka 50 év alatti volt, ugyanakkor a nemek közötti megoszlás férfiak és nők között 48% és 52% volt. A daganatos páciensek között a férfi és női páciensek megoszlása 66:33 volt. A vizsgált beteganyagban a legidősebb férfi páciens 90, a legfiatalabb 19 éves volt. A női betegcsoportnál a korosztály 89 és 22 közt változott.

Összefüggést találtunk az OC kialakulása és a betegek neme között ($p=0.008$), valamint az OC kialakulása és a betegek életkora között ($p=0.000$) is. A statisztikai kiértékelés során a szájüregi rosszindulatú daganatok kialakulása összefüggést mutatott a férfinemmel és az életkor előrehaladtával. A vizsgált tényezők egymástól függetlenül is összefüggésbe hozhatóak a szájrák prevalenciájával. Szignifikáns különbségek mutatkoztak az életkorban ($p=0.000$) és a nemben ($p=0.01$), az eset és a kontrollcsoport között. Beteganyagunkon jól megfigyelhető a férfi nem dominanciája a vizsgált, tumoros csoportban. Láthatjuk, hogy a tumoros páciensek túlnyomó többsége az 50 év feletti korosztályba sorolható. Szignifikáns korrelációt az életkor és a nemek között nem tudtunk kimutatni ($p=0.055$), amely alátámasztja a megfigyelést, miszerint az idősebb életkor és a férfinem önálló etiológiai tényezője a szájrák kialakulásának.

A kizárólag egy régióhoz kapcsolható tumorok lokalizáció szerinti megoszlásának tekintetében elmondhatjuk, hogy nőknél a szájfenék laphámcarcinomája állt az első helyen (35%), majd ezt követte a nyelv rosszindulatú daganata (18%). Ez a sorrend férfiaknál felcserélődött, ugyanis náluk a nyelvrákot (23%) követte a sublingualis régió malignómája (18%), a daganatok lokalizációjának prevalenciájában. A daganatok megoszlását 1-1 esetben kombinációban diagnosztizáltuk (lásd: **2. táblázat**).

A beteganyag jelentős hányada megfelelőnek ítélte a jövedelmét (61,5%). A két csoportnál nem találtunk jelentős különbséget abban a kérdésben, hogy milyenek minősítették a jövedelmüket. A jövedelem megítélésében mutatkozó különbségeket a **3. táblázat** szemlélteti.

3. táblázat: A vizsgált társadalmi-gazdasági kockázati tényezők és életmódbeli szokások különbségei a tumoros és a kontroll csoportban.

		tumoros	kontroll	p-érték
kor (%)	50 felett	87	37	0.00
	50 alatt	13	63	
nem (%)	férfi	66	48	0.01
	nő	33	52	
családi állapot (%)	egyedülálló	14	45	0.00
	házas	49	39	
	özvegy	18	4	
	elvált	19	12	
foglalkozás (%)	dolgozik	43	63	0.00
	munkanélküli	4	4	
	háztartásbeli	2	1	
	nyugdíjas	49	20	
	munkaképtelen	2	5	
	tanuló	0	7	
iskolai végzettség (%)	általános iskola	23	11	0.03
	középiskola	62	63	
	egyetem	15	26	
jövedelem (%)	jó	22	24	0.15
	megfelelő	58	66	
	alacsony	20	10	
dohányzási szokások (%)	aktív dohányos	47	43	0.16
	kevesebb, mint 1 éve nem dohányzik	13	8	
	több mint 1 éve nem dohányzik	22	18	
	soha nem dohányzott	18	31	

passzív dohányzás (%)	otthon		66	63	0.3
	otthonán kívül		60	58	0.88
alkoholfogyasztási gyakoriság (%)	napi		18	6	0.03
	heti		24	19	
	havi		13	24	
	soha nem fogyaszt		45	51	
szexuális aktivitás (%)	naponta		7	8	0.00
	hetente		31	49	
	havonta		10	17	
	ritkábban, mint havonta		52	26	
orális szex (%)	igen		20	72	0.00
	nem		80	28	
óvszerhasználat (%)	igen		94	79	0.00
	nem		6	21	
táplálkozási szokások (%)	zöldség	naponta	12	54	0.00
		hetente	13	36	
		havonta	51	9	
		ritkábban	24	1	
	gyümölcs	naponta	48	14	0.86
		hetente	30	67	
		havonta	21	17	
		ritkábban	1	2	
	hal	naponta	2	5	0.00
		hetente	14	36	
		havonta	59	38	
		ritkábban	25	21	
	teljes kiőrlésű	naponta	0	14	0.00
		hetente	11	67	
		havonta	40	17	
		ritkábban	49	2	

A családi állapot alapján leírhatjuk, hogy a kutatásban résztvevők döntő többsége házas volt. A teljes betegpopulációban vizsgált férfiak 51%-a házas, 27%-a egyedülálló, 13%-a elvált és 9%-a özvegy volt. Nőknél is hasonló eloszlást figyeltünk meg. A páciensek legnagyobb hányada, azaz a női betegcsoport 35%-a házas volt. Csökkenő sorrendben ezt követték az egyedülálló (32%), az elvált (19%), majd az özvegy (14%) nők. Összefüggést fedeztünk fel ($p=0.00$) a családi állapot és az OSCC megjelenése között. A **3. táblázatban** látható, hogy a tumoros csoport betegeinek túlnyomó többsége házas volt (49%), ellentétben a kontrollcsoporttal, ahol a legtöbb egyén egyedülálló volt (45%).

Beteganyagunk legtöbb páciense befejezte a középiskolát (62%) és aktívan dolgozott (53%) a kérdőív kitöltésének pillanatában. Szignifikáns összefüggést találtunk az OC prevalenciája és az iskolai végzettség között ($p=0.03$). A középiskolai végzettségű betegek aránya hasonló volt a két csoportban, azonban az orális SCC előfordulási gyakorisága csaknem kétszer olyan magas volt a kevésbé iskolázott egyéneknél (ez az arány az alacsony iskolai végzettségűek csoportjára vonatkoztatva 67.6% / 32.4%); fordított összefüggés volt megfigyelhető a magasan képzett betegeknél. A tumoros betegcsoportban az OC kialakulása alacsonyabb iskolai végzettséggel függött össze (**3. táblázat**).

Az tumoros csoportban nem volt összefüggés a dohányzási szokások és az OC előfordulása között. A tumoros betegcsoportba tartozó betegek összesen 44,4%-a volt aktívan dohányzó. Az aktívan dohányzó egyének közül a napi 20 cigarettánál kevesebbet elszívó betegeknél magasabb volt az OC előfordulási gyakorisága. Nem volt szignifikáns összefüggés a passzív dohányzási szokások és az OC kialakulása között. Rákérdeztünk a szülők dohányzási szokásaira, összesen 190 páciens adott választ. A 190 páciens 28%-nál csak az apa dohányzott. Ezen páciensek 81%-a lett dohányos, 19% nem. A nevezett populáció 7%-ánál csak az anya dohányzott, akik közül 93% lett dohányos, 7% nem. A 190 páciens 28%-ánál mindkét szülő dohányzott. Közülük később 81% lett dohányos, 19% nem. A 190 fő 37%-ánál egyik szülő sem dohányzott. Ezen páciensek 64%-a lett dohányos, 36% nem. Ez alapján az általunk vizsgált beteganyagon nem vonható le összefüggés a szülők dohányzási szokásai és a dohányzásra való rászokás között. Megfigyeltük, hogy a dohányzás gyakorisága és az iskolai végzettség között kapcsolat

van ($p=0.00$), valamint, hogy a dohányzás gyakorisága az iskolai végzettséggel fordítottan arányos. Az általános iskolát végzettek 64%-a, a gimnáziumot végzettek 45%-a, az egyetemet végzettek pedig mindössze 28%-a volt aktív dohányos. A vizsgált női pácienseinek 41%-a, míg a férfiak 47%-a volt aktív dohányos a kérdőív kitöltésének időpontjában. Több, magasabb végzettségű férfi dohányzott, mint nő. A dohányzási szokásokban mutatkozó eltérés férfiak és nők közt a gimnáziumot végzettek között volt a legszembetűnőbb (férfi : nő = 68% : 59%).

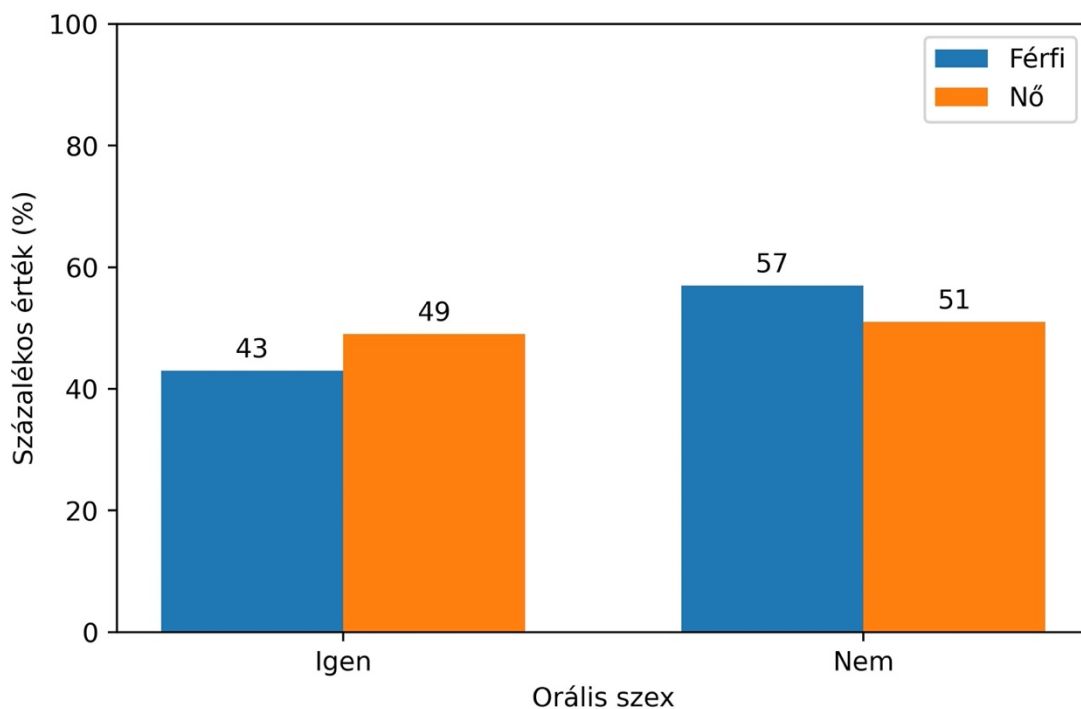
4. táblázat: *A férfi és női pácienseknél látható tumoros prevalencia, az alkoholfogyasztási- és dohányzási szokások függvényében*

százalékos megoszlás						
		dohányzás jellege				
		most is	kevesebb, mint egy éve abba hagyta	több mint egy éve abba hagyta	soha	
alkohol- fogyasztás	napi	férfi	58	5	26	11
		nő	100	0	0	0
	heti	férfi	38	16	28	18
		nő	67	22	0	11
	havi	férfi	50	18	14	18
		nő	40	13	7	40
	soha	férfi	47	5	26	21
		nő	34	9	20	38

Statisztikai elemzéseink során megállapítottuk, hogy szignifikáns összefüggés volt az orális SCC kialakulása és az alkoholfogyasztás mennyisége között ($p=0.026$). Vizsgálatunkban az alkoholfogyasztás független kockázati tényező volt az OC kialakulásában. A dohányzás és az alkohol szinergista hatását vizsgálva láthatjuk, hogy az alkoholt gyakrabban fogyasztó páciensek körében magasabb volt a daganat prevalenciája, amennyiben a páciens dohányzott. 63% volt a laphámcarcinoma prevalenciája azoknál a pácienseknél, akik alkoholt gyakran fogyasztanak (napi/heti rendszerességgel) és aktívan dohányoznak, illetve az elmúlt 1 éven belül hagyták abba a dohányzást, ezzel szemben mindössze 13% volt a szájrák előfordulási gyakorisága,

azoknál a pácienseknél, akik gyakran fogyasztottak alkoholt (napi/heti rendszerességgel), azonban nem dohányoztak. A nők és a férfiak közötti különbséget a tumor prevalenciájában, az alkoholfogyasztás és a dohányzási szokások függvényében a **4. táblázat** szemlélteti.

A tumoros betegcsoportra adaptált kérdőív segítségével vizsgáltuk a szexuális szokásokat. A páciensek döntő hányada nem válaszolt azokra a szexuális magatartást érintő kérdésekre, amelyek az azonos nemű partnerekről, a szexuális élet megkezdésének idejéről, a partnerek számáról, az anális és hüvelyi szexről szóltak, ezért releváns adatmennyiség hiányában ezek a kérdések nem kerültek feldolgozásra a statisztikai elemzéseink során. A tumor kialakulása és a szexuális aktivitás között kapcsolatot találtunk. Azok között a páciensek között, akik gyakrabban élnek szexuális életet, kisebb volt a tumor prevalenciája.



13. ábra: Az orális szex gyakorlásának megoszlása férfiak és nők között

Kérdőívünkben rákérdeztünk az óvszerhasználati szokásokra. A válaszokból nyert adatok elemzése alapján kapcsolatot találtunk az óvszerhasználat gyakorisága és a szájüregi carcinoma kialakulása között. Arányaiban elemezve az óvszert nem használó OC diagnózissal nem rendelkező páciensek száma nagyobb. Az óvszerhasználati gyakoriság és az iskolai végzettség között kapcsolatot fedeztünk fel ($p=0.04$). Látható, hogy azok a páciensek, akik magasabb iskolai végzettséggel rendelkeznek, gyakrabban viselnek óvszert a szexuális együttlét során.

Az orális szexet gyakorló páciensek és az orális szextől tartózkodók, illetve az OSCC kialakulása között szintén látható kapcsolat. Az általunk vizsgált populációban a férfiak és nők között az orális szex megoszlása az alapján, hogy gyakorolják-e az orális szexet: férfiaknál 43% : 57%, míg nőknél 49% : 51% (lásd: **13. ábra**). Megfigyeltük, hogy azoknál a pácienseknél, akik szexuális életében az orális szex szerepet játszott, gyakrabban alakult ki tumor a sublingualis területen (20%).

Az életmódbeli szokások közül megfigyeltük a páciensek étkezési szokásait is. Elmondható, hogy a zöldség- illetve halfogyasztási gyakoriság, illetve a teljes kiőrlésű termékek fogyasztása és a tumor kialakulása között szignifikáns kapcsolat látható ($p=0.00$). A **3. táblázat** elemzése alapján megfigyelhetjük, hogy azoknál a pácienseknél, akik az egyes alcsoportok arányaiban több zöldséget, több halat, vagy éppen több teljes kiőrlésű ételt fogyasztottak, kisebb volt az OSCC prevalenciája. A gyümölcsfogyasztási szokásokban nem látható szignifikáns különbség az orális malignómával rendelkezők csoportja és a daganatmentes csoport között ($p=0.86$). A rendszeresen alkoholizáló (napi/heti rendszerességgel), zöldséget gyakrabban fogyasztó (napi és heti rendszerességgel) páciensek körében alacsonyabb volt az OC prevalenciája (38%), mint azon rendszeresen alkoholt fogyasztók körében, akik zöldséget csak ritkán (havonta/soha) esznek (85%).

5.2. Az orális státusz elemzése

A szájüregi állapot elemzése azt mutatta, hogy a vizsgált, tumoros csoportban több volt a teljesen fogatlan beteg, mint a kontrollcsoportban. A teljesen fogatlan páciensek összesen 88.2%-nál volt jelen az OC. A tömött (Filled, F) fogak aránya szignifikánsan magasabb

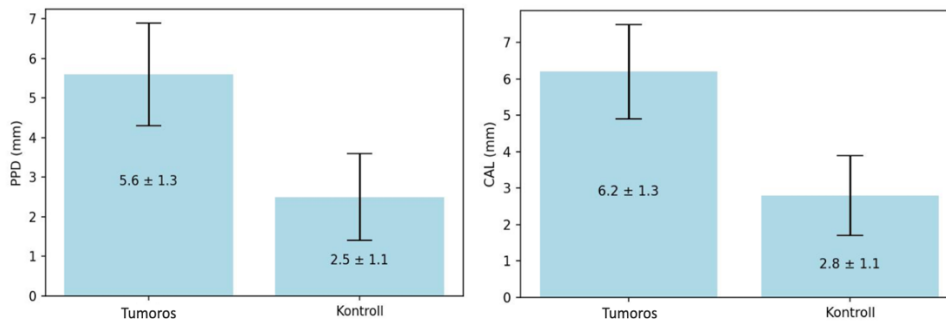
volt a kontrollcsoportban, mint az esetcsoportban, ahol ezzel szemben a foghiányok aránya (Missing, M) volt magasabb. A szuvas (Decayed, D) fogak számát tekintve nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A szuvas, hiányzó és tömött fogak (Decayed, Missing, Filled Teeth, DMFT) átlagértéke a vizsgált OSCC diagnózissal rendelkező betegek között 21.65 ± 8.46 volt, szemben az esetcsoporttal, amelyben 14.18 ± 8.26 volt.

Szignifikáns összefüggést találtunk az OC és a parodontitis előfordulási gyakorisága között. Az OSCC megjelenése 57.1% volt a fogágybetegek körében, holott az OC prevalenciája csak 28.6% volt a parodontális betegségben nem érintett pácienseknél. Szignifikáns korrelációt figyeltünk meg a parodontitis (Periodontal Disease, PD) súlyossága és az OC között. Az OC-ás betegek többségénél 4-es stádiumú fogágybetegséget diagnosztizáltunk (72.1% a tumoros csoportban), ellentétben a kontrollcsoporttal, amelyben a betegek többségének parodontitise 2-es stádiumú volt (51.6%). Az eset- és a kontrollcsoport összehasonlításában az OC prevalenciája a parodontitis súlyosságával nőtt: az OC megjelenése gyakrabban fordult elő azoknál a betegeknél, akiknél a parodontális betegség előrehaladottabb stádiumban volt. Szignifikáns különbség volt a klinikai tapadásvesztésben (CAL) és a szondázási tasakmélységben (PPD) a két csoport között. Mindkét korábban megnevezett érték magasabb volt a tumoros csoportban. Náluk a CAL átlagértéke 6.2 ± 1.3 mm volt. Ez az érték 2.8 ± 1.1 mm volt a kontrollcsoportban. A PPD átlagértéke az orális laphámcarcinómában szenvedő betegek körében 5.6 ± 1.3 mm, a nem daganatos betegcsoportban 2.5 ± 1.1 mm volt (**14. ábra**).

5. táblázat: az eset- és a kontrollcsoport orális státuszának összehasonlítása

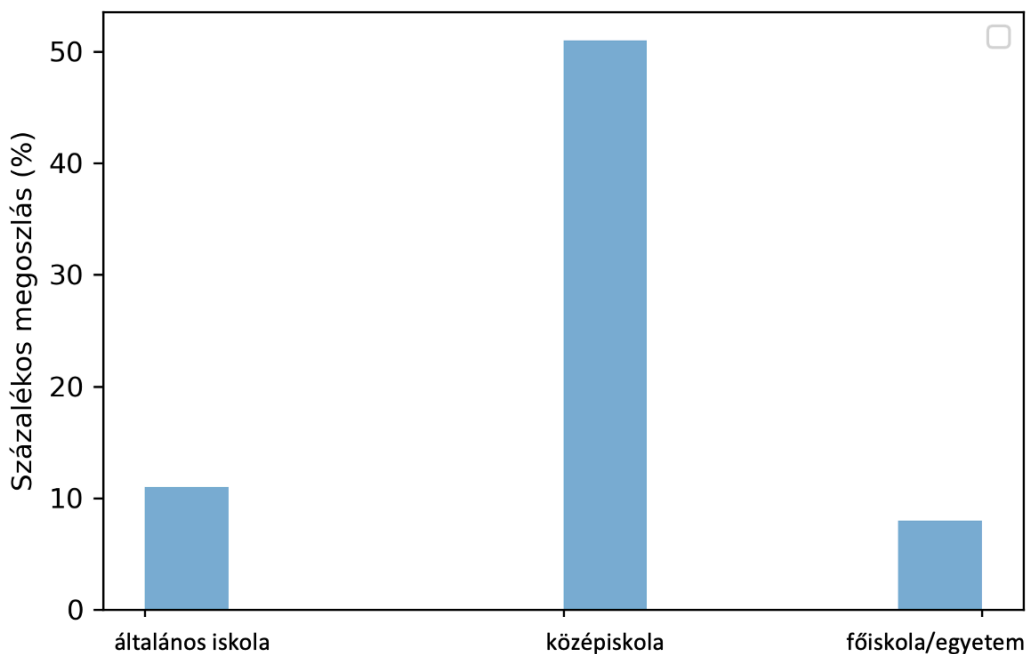
		tumoros	kontroll	p-érték
parodontális stádiumbeosztás	I	0	8	0.00
	II	0	17	
	III	14	4	
	IV	47	2	
CAL (mm)		6.2 ± 1.3	2.8 ± 1.1	0.00
PPD (mm)		5.6 ± 1.3	2.5 ± 1.1	0.00
BOP (%)		44.9 ± 30.4	31.4 ± 23.2	0.09
SLPI		2.6 ± 0.8	1.6 ± 0.9	0.00
DMFT index		21.65 ± 8.46	14.18 ± 8.26	0.00

A szondázási ínyvérzés (BOP) értékeiben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($p=0.09$). Az átlagos BOP érték az OC diagnózissal rendelkező betegeknél 44.9 ± 30.4 , a kontrollcsoportban 31.4 ± 23.2 volt. A szájhygiénét leíró index (*Silness-Löe plakk index*, SLPI) szignifikáns különbséget mutatott az eset- és a kontrollcsoport között. Az SLPI átlagértéke az esetcsoportban 2.6 ± 0.8 , ezzel szemben a kontrollcsoportban 1.6 ± 0.9 volt. **(5. táblázat). Logisztikus regressziós analízis igazolta, hogy a parodontitis gyakorisága, illetve súlyossága a dohányzástól és alkoholfogyasztástól függetlenül is statisztikailag szignifikáns maradt.** Vizsgálatunk szerint a fogágybetegség az OC kialakulásának egyéni kockázati tényezője lehet. A különböző dohányzási szokások és az alkoholfogyasztás szájhygiéniára gyakorolt hatását az **6. táblázat** mutatja be. A legmagasabb értékeket az 1 évnél hosszabb ideig nem dohányzó, napi alkoholt fogyasztó betegek körében mutattuk ki.

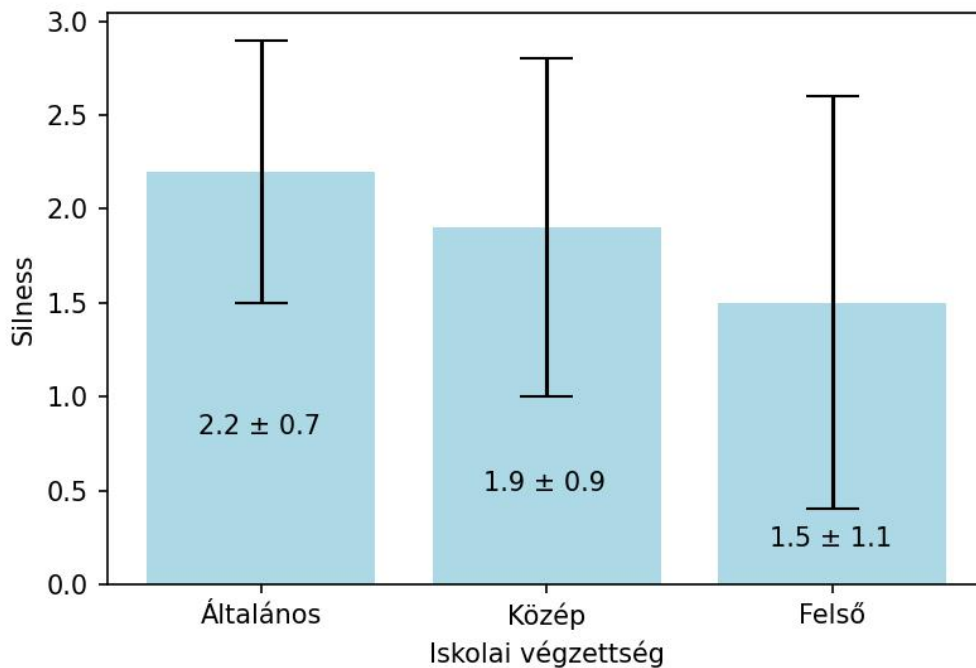


14. ábra: A PPD és a CAL megoszlása a tumoros és a kontroll csoport betegeinél

Vizsgálatunk során elemeztük azokat a tényezőket is, amelyek a parodontitisnek, csakúgy, mint az orális carcinomának is rizikótényezői lehetnek. Megfigyeltük, hogy a fogágybetegség gyakorisága a gimnáziumot végzettek között volt a leggyakoribb (**15. ábra**). A nemek szerinti megoszlást figyelembe véve, a teljes – parodontálisan érintett – betegek 57%-a volt férfi és 43%-a nő.



15. ábra: A fogágybetegség gyakorisága iskolai végzettség szerint



16. ábra: A szájhyi enes index megoszlása az iskolai végzettség alapján

Statisztikai elemzéseink alapján a szájhyiéné fokában nem találtunk jelentős különbséget a két nem k ozott (férfi: 1.7 ± 0.9 , nő: 1.9 ± 0.9). Az iskolai végzettség függvényében, a szájhyiéné fokát meghatározó *Silness-L oe plakk index* megoszlása a fenti hisztogramon látható (**16. ábra**).

Beteganyagunkat elemezve vizsgáltuk, hogy a szájhyiéné foka eltér-e az orális szexet gyakorló és az orális szext ol tartózkodó páciensek körében. Elmondható, hogy a vizsgált populációban az orális szex gyakorlása és a szájhyiéné k ozott szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható ($p=0.09$).

6. táblázat: a 200 beteg szájhigiénés státusza a dohányzás és az alkoholfogyasztás függvényében

			dohányzási szokások			
			aktív dohányos	1 éven belül hagyta abba a dohányzást	1 évnél régebb óta nem dohányzik	soha nem dohányzott
alkohol- fogyasztás	napi	stage	3,0 ± 0,9	n.d.	4,0 ± 0,0	4,0 ± n.d.
		BOP	45,4 ± 24,4	n.d.	75,7 ± 22,7	25,0 ± 35,4
		SLPI	2,3 ± 0,9	n.d.	3,0 ± 0,0	1,3 ± 1,1
		DMFT	21,9 ± 9,9	28,0 ± n.d.	24,6 ± 5,0	8,5 ± 10,6
	heti	stage	2,9 ± 1,1	2,5 ± 2,1	3,3 ± 0,8	2,3 ± 1,5
		BOP	37,3 ± 27,9	28,4 ± 16,6	38,0 ± 19,1	27,6 ± 26,0
		SLPI	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,8	1,1 ± 1,0
		DMFT	20,4 ± 10,4	20,9 ± 7,0	19,2 ± 9,9	12,4 ± 9,1
	havi	stage	2,5 ± 1,2	4,0 ± n.d.	3,0 ± n.d.	n.d.
		BOP	36,7 ± 14,5	29,6 ± 32,2	6,1 ± 5,5	28,5 ± 23,8
		SLPI	1,9 ± 0,9	2,1 ± 1,1	1,4 ± 0,8	1,2 ± 1,0
		DMFT	14,9 ± 7,6	18,6 ± 9,9	15,2 ± 6,2	10,8 ± 8,2
	soha	stage	3,0 ± 1,1	4,0 ± n.d.	2,0 ± 1,2	3,4 ± 0,9
		BOP	32,5 ± 28,9	38,8 ± 30,2	31,4 ± 26,0	42,0 ± 29,4
		SLPI	1,8 ± 0,8	1,8 ± 1,1	1,7 ± 1,1	2,0 ± 0,9
		DMFT	17,4 ± 7,5	18,1 ± 8,3	20,4 ± 9,5	17,6 ± 10,2

6. MEGBESZÉLÉS

A szakirodalmi, epidemiológiai adatokat elemezve elmondható, hogy a rákos megbetegedések incidenciája és mortalitása világszerte növekvő tendenciát mutat, súlyosbítva ezzel az általuk létrehozott globális egészségügyi és gazdasági problémát [157]. Az ajak- és szájüregi daganatok a fej-nyak régió daganatainak egy olyan specifikus csoportja, melynek multifaktoriális etiológiája rámutat, hogy a megbetegedés kialakulása szempontjából kétségtelenül az életmódbeli rossz szokások szerepe a leghangsúlyosabb. A szájüregi malignómák előfordulását, incidenciáját és mortalitási mutatóit vizsgálva, az utóbbi évek javuló tendenciájának ellenére, nemzetközi összehasonlításban továbbra is kedvezőtlen a hazai helyzet. Az 1980-as/90-es évektől, a rendszerváltás időszakától, hazánkban egy drasztikus emelkedés indult meg a szájüregi rosszindulatú daganatok okozta halálozások tekintetében, mind a férfiak, mind pedig a nők körében. 2003-tól a szájrák halálozási mutatóit megfigyelve, csökkenő, magas szinten stagnáló tendenciát láthattunk [127]. Ennek ellenére sajnos, az EU27 tagállamaiban végzett statisztikai elemzés alapján, a szájüregi daganatok okozta **mortalitási arányszám** még ma is **hazánkban a legmagasabb** [138]. A *European Cancer Observatory* adatai azt mutatják, hogy 2020-ban Magyarországon a szájrák nőknél a 10., míg férfiaknál az 16. legmagasabb incidenciájú daganattípus volt [137]. Magyarországon a rosszindulatú daganatos megbetegedések mortalitási listáján, férfiak esetében a 11., nők esetében pedig a 17. helyen állnak az ajak és szájüreg malignus elváltozásai. A hazai helyzet súlyossága az adott időszak alatt megjelenő új esetek szempontjából is igen egyértelmű, hiszen a Magyarországon jegyzett incidenciák értéke kirívóan magas. Az itthon regisztrált, új szájüregi laphámcarcinomás betegek száma Magyarországot, az ajak- és szájüregi daganatok **incidenciájának tekintetében** az EU27 országai között a **második** helyre emeli. A világszintű epidemiológiai adatok elemzéseinek eredménye hazánkat, elkeserítő módon, a világ magas szájrák-incidenciájú országai közé sorolja [165]. Az orvosi alapállásához való hozzáférés, a daganatszűrési lehetőségek és a fejlett technológiájú képalkotó vizsgálatok ellenére a magyar betegek jelentős százalékát (75%) előrehaladott (III.-IV.) stádiumú szájüregi daganattal diagnosztizáljuk. A kiemelkedően rossz hazai helyzet miatt az alapellátásban dolgozó orvosoknak tisztában kell lenniük a szájüregi rák magas előfordulásának lehetőségével, különösen, mivel a betegség hagyományos rizikófaktorai (alkohol, dohányzás) nem rendelkező fiatal betegek körében is egyre

gyakoribb a szájrák prevalenciája [166]. Az orális carcinoma klinikai képe és tünetei gyakran nem specifikusak, így összetéveszthetők más gyakori szájüregi megbetegedésekkel. A vizsgálatunkban résztvevő betegek közül 22 páciensnél jelentkezett a szájüregben precancerosus lézió, és ebből 12 daganatos transzformációját igazoltuk. Ez a potenciálisan malignus léziók 55%-át jelentette. Az egyes szájüregi daganatmegelőző elváltozások malignizációs hajlama eltérő, ezért ezek mielőbbi diagnosztizálása és kezelése elengedhetetlen a szájrák morbiditásának csökkentéséhez és a nevezett daganat okozta halálozások megelőzéséhez. *Papadiochou és mtsai* egy közelmúltbeli szisztematikus szakirodalmi áttekintésben rámutattak, hogy a gyakorló orvosok kevesebb, mint fele volt tisztában a premalignus orális elváltozások, vagy akár a szájrák leggyakoribb kockázati tényezőivel [167]. *Bánóczy és mtsainak* vizsgálata egyértelműen alátámasztja a hipotézist, miszerint dohányos páciensek esetén az OL előfordulása gyakoribb, ezzel is igazolva az életmódbeli rossz szokások szerepét az OSCC kialakulásában [24]. Az általunk vizsgált populációban, a szájüregi potenciálisan malignus rendellenesség megjelenése esetén 27%-ban fordult elő krónikus alkoholfogyasztás a betegek anamnézisében. 59%-ban az OPMD dohányos pácienseknél jelentkezett. *Meisel és mtsai* 2012-ben vizsgálták az OL prevalenciája és a fogágybetegség közötti összefüggést. 4.233 páciensnél szájüregi vizsgálatot végeztek és arra a következtetésre jutottak, hogy a parodontitis növeli a szájüregi leukoplakia megjelenésének kockázatát, valamint ezáltal a szájüregi daganatokra hajlamos nyálkahártya elváltozások rizikóját is [168]. Vizsgálatunkban az OPMD diagnózissal rendelkező páciensek 15%-nál krónikus fogágybetegség is jelen volt. *Meghashyam és mtsai* egy népességalapú, keresztmetszeti vizsgálattal megállapították, hogy a fogágybetegség a PML önálló etiológiai faktora is lehet [169]. A premalignus elváltozások megjelenését befolyásoló irritatív tényezők (cigarettafüst, rosszul illeszkedő fogpótlások) meghatározhatják a lézió és a következményesen kialakuló carcinoma megjelenését a szájüreg egyes képletein [22]. A daganatos betegpopulációt saját beteganyagunkon elemezve azt találtuk, hogy a szájrák 27%-ban a nyelven jelentkezett, majd ezt követte a sublingvális régió és a fogíny rákja, 18 és 11 %-kal. Ez az érték korrelál a szakirodalmi adatokkal, miszerint a nyelv a carcinoma leggyakoribb intraorális előfordulási helye. A szájüregi laphámrák 40-50%-a ebbe a csoportba sorolható [170]. A nyelvtumor és a szájfenék malignus léziójának együttes megjelenését

7%-ban regisztráltak. *Dahlgren és mtsai* 2004-ben arról számoltak be, hogy a vizsgált nyelv-tumoros betegek esetén, a HPV a nyelv ventrális felszínének tumoraiban 40%-ban megjelent. Ezzel szemben a vírus a nyelv elülső kétharmadának carcinomájában csak 2,3%-ban volt kimutatható. Bár a nyelv daganatos megbetegedései növekvő tendenciát mutatnak, kialakulásuk pontos mechanizmusa még ma sem tisztázott, a klasszikusnak mondható rizikófaktorok gyakori hiánya miatt [171]. Ezzel szemben bizonyított tény, miszerint a szájfenék rákos elváltozásaiban a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás messze a legfontosabb rizikótényező [172]. Kutatásunk alapján elmondható, hogy az általunk vizsgált tumoros nőknél a szájfenék laphámcarcinomája állt az első helyen 35%-kal, majd ezt követte a nyelv rosszindulatú daganata (18%). Ez a sorrend férfiaknál fordítottan alakult, hiszen náluk a nyelv carcinomáját (23%) követte a sublingualis régió malignómája (18%), a szájüregi daganatok lokalizáció szerinti megoszlásában. Amennyiben figyelembe vesszük, hogy a dohányzó és a krónikus alkoholfogyasztó magyar lakosság nagyobb hányada férfi, így az ő esetükben számítottunk volna a nyelv-rák kimagaslóbb prevalenciájára. A fordított arány azzal magyarázható, hogy a vizsgálatunkban résztvevő tumoros páciensek döntő többsége férfi volt (férfi : nő = 66 : 33). Érdekes megfigyelnünk, hogy a kis esetszám ellenére is, az ajakrák megoszlása a felső és az alsó ajak között 3 : 8. Ez is bizonyítja, hogy az ajakrák esetében fontos etiológiai faktorként játszik szerepet az UV-sugárzás, hiszen az alsó ajak lényegesen több, közvetlen napfényt kap, mint a felső ajak [173]. A görög populációban gyakoribb ajakrák az UV-sugárzás daganatkeltő hatását egyértelműen alátámasztja [173]. A 2020-as ECO adatbázisában látható, hogy Görögországban, Máltán és Cipruson a legalacsonyabb a szájüregi rák előfordulása és az OC okozta halálozás [138]. Tekintettel arra, hogy a WHO felmérései szerint Európában a görögök az egyik legdohányosabb nemzet, feltételezhető a mediterrán diéta protektív hatása az OC kialakulása ellen [37]. A szakirodalmi adatokkal korrelálva, elmondhatjuk, hogy a cheilitis az ajakrák kialakulásának fontos etiológiai tényezője. Vizsgálatunkban az ajakrák döntő többsége krónikus ajakgyulladás talaján jött létre. *Németh és mtsai* publikációjukban leírták, hogy a cheilitis diagnózisának pillanatában már az esetek 18-35%-ban carcinoma szövettani képe látható [124]. *Radoi és mtsai* megfigyelései alapján az életmódbeli rossz szokások a daganatok kialakulásán kívül azok lokalizációját is befolyásolják. Rámutattak, hogy a dohányzás a gingivacarcinomák kiemelt rizikófaktora. Vizsgálatukban, azoknál az aktív

dohányosoknál, akik naponta több mint 20 szál cigarettát szívnak el, nagyobb kockázattal jelentkezett a fogíny rákja, mint a nemdohányzóknál. Az alkoholfogyasztást elemezve, ez a kockázat alacsonyabb volt, mint a dohányzás. Még azoknál a betegeknel sem kaptak szignifikáns eredményt, akik napi két pohárnál többet isznak [174]. A gingivacarcinoma kialakulása és a fogágybetegség között is kapcsolat feltételezhető, hiszen számos kutatás támasztja alá az összefüggést, a krónikus gyulladás és az érintett szájnyálkahártya malignus transzformációja között [175]. A szakirodalomban nem találkoztunk olyan publikációkkal, amelyek nagy esetszámmal, objektív módon bizonyítják a parodontitis, mint önálló rizikótényező meglétét az orális laphámcarcinoma kialakulásának hátterében [176]. Az orális laphámrák kialakulásában a dohányzás és a krónikus alkoholfogyasztás mellett már-már klasszikus etiológiai faktorként említhető a páciens életkora is. A szájrakot időskori megbetegedésnek tartják, annak ellenére is, hogy az utóbbi években a fiatalabb korosztályban egyre nagyobb arányban figyelhető meg a betegség. Kutatásunkban szignifikáns összefüggést figyeltünk meg az OC kialakulása és a betegek életkora között. A daganatos pácienseink nagy része az 50 éves kor feletti csoportba tartozott. A szakirodalmi adatokat elemezve elmondhatjuk, hogy a legtöbb szájúregi daganatot a 60-70 éves korosztályban regisztrálják, ezzel is alátámasztva a hosszan tartó, krónikus carcinogen irritációk etiológiai szerepét [152]. Igaz azonban az is, hogy a laphámrák számos esetben fiatal és idős betegeknel is előfordul a hagyományos rizikófaktorok hiányában. Az életkor, mint önálló etiológiai tényező azért nem említhető mégsem a szigorúan vett klasszikus rizikófaktorok között, mivel az életkor előrehaladtával növekszik a dohányzással töltött évek száma és az elfogyasztott alkohol mennyisége, valamint a fogágybetegségekre való hajlam. Természetesen ez utóbbi függetlenítése és önálló etiológiai faktorként való meghatározása szükséges, hiszen az OC és a parodontitis kialakulásában azonos etiológiai tényezők játszanak fontos szerepet [177]. *Sarode és mtsai* egy 2021-ben megjelent, közel 10 évet felölelő systematic review-ban leírják, hogy az időskorban diagnosztizált szájúregi daganatok prognózisa rosszabb [156]. *Németh és mtsai* 105 fiatal szájrakos beteget hasonlítottak össze azonos számú, idős pácienssel. Ahogy az az ő munkájuk alapján is elmondható, a dohányzás és az alkoholfogyasztás lényegesen kevesebb százalékban jelentkezik a fiatalabb betegpopulációban. A vizsgált beteganyagot azt találták, hogy amennyiben a daganatos betegség relapszusa következik be a fiatal populációban, az gyakrabban és korábban

jelentkezik, mint az idősebb betegeknél. A legjelentősebb összefüggést az életkor és az anamnesztikus idő, az átdohányzott évek száma és az elszívott cigaretták mennyisége, az életkor és a relapszusig eltelt idő, valamint az életkor és a rákspecifikus túlélés között figyelték meg. Beteganyagukban az 50 évesnél fiatalabb páciensek daganatspecifikus túlélése szignifikánsan rövidebb volt, mint a kontrollcsoportban [178]. A korábban említett, időskorban leírt, agresszívabb kórlefolyás annak következtében alakulhat ki, hogy a fiatal betegek korai szakaszban jelentkeznek kezelésre, míg az idősek körében a szájrák viszonylag későn, már előrehaladottabb stádiumban kerül diagnosztizálásra. Mint már azt korábban említettük, világszerte magasabb a szájúregi rák előfordulása férfiaknál, mint a nőknél. 2012-ben, a szájúregi laphámrák 100.000 lakosra vonatkoztatott életkorstandardizált előfordulása 5,5 volt a férfiak körében és 2,5 a nőknél [127]. Nőknél jellemzően találkozhatunk olyan laphámcarcinomával, mely kialakulásának hátterében sem dohányzás, sem krónikus alkoholfogyasztás nem igazolható [179]. A nemek közötti különbségek egyik lehetséges oka, hogy a férfiak kevésbé fordítanak figyelmet a szájúregi egészségük megőrzésére, és így a szájhigiéniés szokásaik elmaradnak a nőkéhez képest. Ezzel párhuzamosan a férfiaknál nagyobb százalékban jelentkezik a fogágybetegség (PD) is [150]. Mivel a nők domináns nemi hormonja, az ösztrogén részt vesz az immunvédelemben, valamint gyulladáscsökkentő hatást fejt ki, a hormonálisan aktív, premenopauzás nőknél kedvezőbb parodontális státusz figyelhető meg, mint a megfelelő korú férfiaknál [180]. Az ösztrogénhiány befolyásolhatja a nők szájrákra való hajlamát is: megállapították, hogy a menopauza korábbi megjelenése és a méheltávolítás mellett nagyobb arányban jelentkezett OSCC [181]. Az általunk végzett vizsgálatban szignifikáns összefüggést találtunk az OC kialakulása és a betegek neme között. Mind az életkor, mind pedig a nemek tekintetében szignifikáns különbségek mutatkoztak a tumoros és a kontrollcsoport között. Fontos megjegyezni, hogy szignifikáns korrelációt az életkor és a nemek között nem tudtunk kimutatni, így a nem, mint önálló rizikótényező a szájrák kialakulásában leírható. Meg kell jegyeznünk azonban azt is, hogy a határon lévő értékek egy nagyobb esetszámot felölelő vizsgálatban változhatnak. Hasonló kritikával élhetünk a családi állapotra vonatkozóan nyert értékeinkkel. A megfigyelt, tumoros csoport betegeinek túlnyomó többsége házas volt (49%), ellentétben a kontrollcsoporttal, ahol a legtöbb egyén egyedülálló volt (45%). A különbség oka abból is adódhat, hogy a páciensek életkorát tekintve a daganatos betegcsoportban több az

idősebb páciens, ami nagymértékben befolyásolhatja a családi állapot jellegét. A nem tumoros csoport fiatalabb tagjai között így természetesen több az egyedülálló. A vizsgált két csoport közötti korkülönbség lehet az oka annak is, hogy azoknál a pácienseknél, akik szexuális életében az orális szex szerepet játszik, kisebb számban jelentkezett szájüregi laphámrák. Bár a szakirodalom egyértelműen az oropharyngealis carcinomával és nem az OC megjelenésével hozza összefüggésbe az orális szexet (a HPV okán), vizsgálatunkban nincs elég esetszám ahhoz, hogy életkortól független, releváns összefüggést tudjunk leírni a két tényező között. Az óvszerhasználat esetén láthatjuk, hogy azon páciensek esetén, akik ritkábban használnak óvszert, kevesebb százalékban jelentkezett OC. Ha azonban alaposan megvizsgáljuk a két csoport közötti különbséget, látható, hogy a vizsgált, tumoros populáció és a kontrollcsoport páciensei közel azonos mértékben – döntő többségben – viselnek óvszert a szexuális együttlétek során. A különbség azon páciensek között észlelhető a csoportok között, akik nem védekeznek. Ez a szám egy olyan kis létszámú populációt takar, mely alapján releváns következtetés ebben a kérdésben nem vonható le. A szakirodalomban hiányoznak azok a vizsgálatok, amelyek a családi állapotot vizsgálják, mint a szájüregi carcinoma kialakulásának háttérében álló rizikótényezőt. Több publikáció foglalkozik ezzel szemben az OC túlélésével a családi állapot függvényében. *Shi és mtsai* 11.022 OSCC diagnózissal rendelkező páciensen végzett vizsgálatukban elemezték az 5 éves daganatspecifikus túlélést és a teljes túlélést. Azt találták, hogy a házasság növeli a szájrákos páciensek túlélését. Magyarázatuk szerint ezeknél a pácienseknél az OC korábban került diagnosztizálásra, az egyedülálló szájüregi betegek szájüregi daganataihoz képest, valamint a házastársi támogatás fontos szerepét is felvetik [182]. Az általunk vizsgált csoportokat összehasonlítva egyértelműen látható, hogy OC előfordulási gyakorisága csaknem kétszer olyan magas volt a kevésbé iskolázott egyéneknél. Figyelembe véve a páciensek iskolai végzettségét, az eredményeink alapján az is szembetűnő, hogy a szájhigiéné foka és a tumor megjelenése fordítottan arányos. Mióta *Seymour* 2010-ben megállapította, hogy a rossz szájhigiéné befolyásolhatja az OC kialakulásának kockázatát, a szakirodalomban egyre többen feltételezték a kapcsolatot a fogágybetegség és az OC kialakulása között [183]. A parodontitis egy olyan gyulladásozó kórkép, amely a fogak tartószerkezetét érinti, beleértve a gingivát, a parodontális ligamentumokat és a csontot [184]. A fogágybetegségben számos proinflammatorikus citokin, akut fázis

fehérje és egyes proteinázok emelkedett plazmaszintje figyelhető meg. A rosszindulatú elváltozás kialakulása összefüggésbe hozható magával a gyulladással, különös tekintettel arra, hogy a gyulladáshoz mediátorok oxidatív károsodást okozhatnak a sejt DNS-ében [185]. *Gopinath és mtsainak* legújabb tanulmányai direkt kapcsolatot feltételeznek a PD és az OSCC kialakulása között [186]. Emellett *Geng és mtsai* kutatásukkal felvetik a közvetlen kapcsolat parodontális patogének és a carcinogenesis között [187]. Egy átfogó szisztematikus szakirodalmi áttekintés és metaanalízis, amelyet *Gopinath és mtsai* végeztek 2020-ban, megállapította, hogy a parodontitis egy önálló kockázati tényező a HNC kialakulásában [186]. Elemzésünk szignifikáns összefüggést mutatott ki az OC és a parodontitis előfordulása között, ami alátámasztja a *Fawad és mtsai* által 2016-ban publikált szisztematikus szakirodalmi áttekintését [188]. *Tezal és mtsai* megállapították, hogy bár a szakirodalmi analízisek igazolják a két kórkép közötti összefüggést, a vizsgálati módszerek sokfélesége, a változó vizsgálati populáció és a különböző mérési eljárások korlátozzák a fogágybetegségről, mint az OC önálló kockázati tényezőjéről publikált tanulmányokat. A témában megjelent publikációk nem kvantitatív módszereket alkalmaznak a PD diagnózisának felállítására. A parodontitis fennállását parciális parodontális indexekkel (például *Community Periodontal Index of Treatment Needs*, CPITN), a fogvesztés mértékével, vagy a páciensek által leírt parodontális értékeléssel határozták meg [189]. Vizsgálatunk kvantitatív méréseket tartalmaz, és egyértelműen alátámasztja *Qian és mtsainak* megfigyelését, miszerint összefüggés van a fogvesztés és az ebből eredő csontreszorpció, valamint az orális SCC kialakulásának kockázata között [190]. Az esetcsoportban nagy számban regisztráltunk teljesen fogatlan betegeket. A teljes vizsgálati populációban a fogatlan betegek 88.2%-nak volt szájüregi laphámcarcinomája. Statisztikai elemzésünk során nem hoztuk összefüggésbe a fogatlanságot a parodontitissel, mivel a fogvesztés okairól nem volt információnk. A fogvesztést kutatásunkban – a szakirodalomban megjelent publikációkhoz hasonlóan – az OC markerének írtuk le. A PD fennállásának/hiányának és súlyosságának (stage, stádium) értékelésére CAL és PPD értékeket használtunk, ezzel egy megbízhatóbb eredményt biztosítva. Egyértelmű pozitív kapcsolatot találtunk a parodontitis súlyossága és az OC előfordulása között. A szájrakos betegek többségénél 4-es stádiumú fogágybetegséget diagnosztizáltunk (72.1% a tumoros csoportban), ellentétben a kontrollcsoporttal, amelyben a betegek többségének parodontitise 2-es stádiumú volt

(51.6%). Az eset és a kontrollcsoportok összehasonlításában az OC prevalenciája a parodontitis súlyosságával nőtt. A tumoros csoportban az összes PPD és CAL érték magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. Ez alátámasztja a hipotézist, miszerint a PD súlyossága és az orális mikrobiom változásai megfelelő környezetet teremtenek az OSCC kialakulásához [90]. *Hormia és mtsai* azt is feltételezik, hogy a parodontális tasakok a citomegalovírus, a HPV és az Epstein-Barr vírus számára rezervoárként szolgálhatnak, amelyek szintén összefüggésbe hozhatók az OC-vel [94]. A fogágybetegségben meggyengült bazális lamina rétege utat enged a különböző carcinogenek mélyebb szöveti penetrációjának [89]. *Colotta és mtsai* szerint a parodontális elváltozások esetén megjelenik néhány olyan gyulladásos mediátor (például IL1- β és TNF- α), amelyek a carcinogenesishez kapcsolhatók [185]. Az alkoholfogyasztás, az öregedés, a dohányzás és a rossz szájhigiénia a parodontitis fontos kockázati tényezői. Meg kell jegyezni, hogy ugyan ezek a tényezők összefüggésbe hozhatók a szájüregi carcinogenesisissel is. A dohányzási szokások és az alkoholfogyasztás mértékének szájüregi egészségére gyakorolt hatását elemezve megállapították, hogy az alkoholfogyasztás nagyobb hatással van a szájüreg egészségi állapotára. Eredményeink korrelálnak a publikált adatokkal [191]. *Hashim és mtsai* megfigyelése szerint a jó szájhigiénia csökkentheti az OC kockázatát [226]. Vizsgálatunkban a *Silness-Löe plakk index* által meghatározott OH értéke szignifikánsan magasabb volt a tumoros populációban, mint a kontrollcsoportban. Tanulmányunk alátámasztja azt az elképzelést, hogy a rendszeres fogorvosi látogatás és a megfelelő OH csökkentheti az OC előfordulását. A legtöbb epidemiológiai tanulmányban a mértéktelen alkoholfogyasztás, a dohányzástól függetlenül, szignifikánsan megnövekedett OSCC kockázatával jár. *Goldstein és mtsainak* megfigyelése szerint a kockázat növekszik az alkoholfogyasztás mértékével [73]. Szignifikáns korrelációt találtunk az orális SCC kialakulása és az alkoholfogyasztás között, ami arra utal, hogy vizsgálatunkban a súlyos alkoholfogyasztás független kockázati tényezője volt az OC kialakulásának. Az egyes szájüregi mikroorganizmusok az alkoholt carcinogen acetaldehiddé metabolizálják, ezzel megmagyarázva az alkoholfogyasztás, a rossz szájhigiéné és a carcinogenezis közötti összefüggést [157]. Egy 2010-es, 42 eset-kontrollt számláló meta-analízis szerint egyértelműen látszik, hogy az alkoholfogyasztás mennyisége megnöveli a szájüregi laphámcarcinoma megjelenésének esélyét. A tanulmány szerint a relatív rizikó a szájüregi rák kialakulására

5.24 volt azoknál, akik naponta 4, vagy több mint 4 alkalommal fogyasztottak alkoholt. Ezzel szemben a rizikó 1.21-re csökkent azoknál, akik naponta 1 vagy annál kevesebbszer ittak szeszes italt [192]. A jelenleg rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján egyenes arányosság látható az átdohányzott évek száma, a naponta elszívott cigaretta mennyisége és az OSSC kockázata között [107]. A várt eredménnyel ellentétben, vizsgálatunkban nem volt szignifikáns összefüggés a dohányzási szokások és az OC előfordulása között. Vizsgálatunkban a betegek 44 %-a volt dohányos. Az aktívan dohányzó szájüregi rákos betegek közül a legtöbben naponta egy csomagnál több cigarettát elszívtak el. Kutatásunk során egyértelműen rámutattunk arra, hogy a krónikus alkoholfogyasztás és a dohányzás együttes hatása fokozza a szájüregi daganatok kialakulásának esélyét. *Mello és mtsai* 31 eset-kontroll vizsgálatot feldolgozó meta-analízise alapján az alkoholfogyasztás és dohányzás együtt (a dohány felhasználási módjától függetlenül) 5.37-szeresére növeli a szájüregi rosszindulatú daganat kialakulásának lehetőségét. A füstképződéssel járó dohánycikkék és az alkohol együttes alkalmazása mintegy 4.74-szeresére, míg a füstmentes dohánytermékek és alkohol fogyasztása nagyjából 7.78-szeresére emeli a szájrák előfordulásának rizikóját [193]. Annak ellenére, hogy a PD és az OC számos közös kockázati tényezővel rendelkezik, a parodontitis egyéni kockázati tényezőként jelenik meg a szájüregi laphámrák kialakulásának hátterében. Vizsgálatunk során logisztikus regressziós analízissel igazoltuk, hogy a parodontitis gyakorisága és súlyossága a dohányzástól és az alkoholfogyasztástól függetlenül is statisztikailag szignifikáns maradt. A kapott eredményeinket 2021 decemberében a *BioMed Central (BMC) Oral Health* folyóiratban publikáltuk (doi: 10.1186/s12903-021-01998-y.). A fenti információk birtokában egyértelmű, hogy az immunitás kiemelt szerepet tölt be a tumoros, illetve a tumor prekursor sejtek eliminálásában, emiatt az egészséges táplálkozást fontosnak ítélik meg a szájrák kialakulásának megelőzésében. Kutatásunkban mi is megfigyeltük, hogy azoknál a pácienseknél, akiknél az egyes alcsoportok arányaiban több zöldséget, halat, vagy éppen több teljes kiőrlésű ételt fogyasztottak, kisebb volt az OSCC prevalenciája. Véleményezhető, hogy azok a páciensek, akik több halat, több zöldséget és gyümölcsöt, vagy esetleg teljes kiőrlésű ételek fogyasztanak, fokozottabb figyelmet fordítanak az általános egészségük megőrzésére. A felsorolt élelmiszerek protektív hatásán kívül figyelembe kell vennünk, hogy ezek a páciensek egészségtudata kiemelkedőbb. A

halfogyasztás miatt felmerül az n-3 zsírsav védő hatása a szájüregi tumorok kialakulásában. Egyes kutatások igazolják, miszerint napi egy adag zöldség elfogyasztása megközelítőleg 50 %-kal mérsékeli az OC kialakulásának esélyét [101]. Igaz, kutatásunkban a gyümölcsfogyasztás és az OC kialakulása között nem találtunk kapcsolatot, mi is alátámaszthatjuk a szakirodalmi feltevést, miszerint a mediterrán diéta csökkentheti a szájrák kialakulásának kockázatát. A szájüregi carcinogenesis létrejöttében az egyes életmódbeli tényezők, rossz szokások (pl. dohányzás és alkoholfogyasztás) kiemelt szerepet játszanak. A prevenció legegyszerűbb és legegységesebb módja a káros tényezők csökkentése, illetve kizárása. A helyes táplálkozás mellett más, protektív hatású faktoroknak is jelentős szerepe van a daganat kialakulásának megelőzésében, melyet az egyes prevenciós tevékenységek segítségével tudunk a páciensek tudtára adni. Habár beteganyagunkon végzett statisztikai elemzéssel kimutattunk, hogy az alkoholisták, zöldséget gyakrabban fogyasztó páciensek körében alacsonyabb volt az OC prevalenciája, mint azon alkoholisták körében, akik zöldséget csak ritkán esznek, a kis esetszámmal való tekintettel, ezt az értéket nem tekintettük relevánsnak. *Tachi és mtsainak* nagy betegszámot felölelő vizsgálatában is jól látható, hogy az alkoholisták páciensek zöldség- és gyümölcsfogyasztása elégtelen [194]. Az egészségtudatos otthoni és iskolai nevelés, a figyelemfelkeltés, az egészséges táplálkozás, valamint a dohány- és alkoholszabályozás szigorú visszaszorítása a legjobb módja a szájüregi rákos megbetegedések megelőzésének és az általuk okozott mortalitási arány csökkentésének. Lényeges az olyan társadalmi, kulturális és gazdasági életmódok kialakulásának és kialakításának megakadályozása, amelyek hozzájárulnak a betegség létrejöttének fokozott kockázatához. A legtöbb országban a szájrák prevenciójának megkezdése kormányzati szinten lenne szükséges, a visszaszorítható rizikótényezők csökkentésével. A megelőzés oktatása már gyermekkorban célszerű, hiszen így tudatosítható bennük a rossz szokások egészségre gyakorolt káros hatása [195]. Az elsődleges prevenció, mely magában foglalja a káros tényezők eliminálását, igen hatékonyan bizonyult az OSCC megelőzésében. A dohányzás elhagyása után 20 évvel, a korábbi dohányosok esetén a szájrák kialakulásának kockázata megközelíti azt a kockázatot, amely azoknál az egyéneknél mérhető, akik életükben soha nem fogyasztottak dohányterméket [196]. Hasonló mondható el az alkoholfogyasztásról is. *Mangalath és mtsai* bebizonyították, hogy a fogorvosok 2-3 percnyi prevencióra fordított

tevékenysége is jelentősen megváltoztatta a páciensek rákkal kapcsolatos tudatosságát [197]. Erős dohányosok esetén szükség lehet pszichoterápiás szaksegítségre is. A szakirodalom nem zárja ki a lehetőségét, hogy a magas rizikócsoportba tartozó HPV szerotípus perzisztáló fertőzése szájrákot okozhat, mivel ezt a feltevést a szájgarat carcinoma esetén sikerült alátámasztani [118]. A megfertőződés elkerülése szempontjából fontos a védekezés a szexuális együttlétek során. Napjainkban nemtől függetlenül mindenki számára elérhető a HPV elleni vakcina. A Nemzeti Népegészségügyi Központ közleménye alapján Magyarországon a védőoltás térítésmentesen azok a 12 éves lányok és fiúk kaphatják meg, akik az általános iskola 7. osztályát végzik [198]. Az oltás felvétele fiatal korban, a nemi élet megkezdése előtt ajánlott [111]. A másodlagos prevenció a szájüregi malignóma korai felismerését célzó szűrővizsgálatokat jelenti. A klinikai vizsgálat mellett a daganatgyanús lézióból történő mintavétel is a megelőzés ezen formájához kapcsolható. A *gold standard* a mai napig, a fogorvosi viziteken elvégzett stomato-onkológiai szűrővizsgálat, illetve a magas rizikócsoportba tartozó pácienseknél, a beteg saját szájüregének vizsgálata (erős fénynél, tükör előtt), melyhez segítségül számos formában és minőségben érhető el információ a világhálón [199]. A másodlagos prevenció bizonyult a leghatékonyabbnak, melynek hatására a túlélés növekszik és a daganat magasabb stádiumba kerülése megelőzhető [200]. A harmadlagos prevenció a kezelt tumoros páciensek utánkövetését foglalja magában, mely segítségével a recidíva időben diagnosztizálható, és az egyes szövődmények kialakulása megelőzhető. Kimutatták, hogy a daganat kiújulásának esélye nagyobb azoknál a pácienseknél, akik a tumor eltávolítását követően sem hagytak fel a dohányzással. A megelőzés a daganatos megbetegedések hosszútávú leküzdésének legköltséghatékonyabb módszere [201]. A kutatók mind egyetértenek abban, hogy a szájrák korai diagnózisa nagymértékben növeli a gyógyulás valószínűségét és segítségével csökkenthető a daganat eltávolításával járó szöveti deformitás mértéke, illetve a kiváltott pszicho-szociális teher. Az epidemiológiai és etiológiai adatok ismeretében egyértelműen kijelenthető, hogy a strukturáltabb megelőző programok csökkentenék a szájrakkal összefüggő morbiditási és mortalitási arányt.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az általunk vizsgált tumoros betegcsoport páciensei lényegesen nagyobb mértékben fogyasztottak alkoholt, ezzel is alátámasztva az alkohol carcinogenesis indukáló hatását. A kontroll csoportnál a gyakoribb zöldség-, hal-, valamint a teljes kiőrlésű ételek fogyasztását figyeltük meg. Vizsgált eredményeink is igazolják a helyes táplálkozás, illetve a mediterrán diéta protektív hatását a szájrakkal szemben. Nem elhanyagolandó a tény, hogy azok a páciensek, akik egészségesen táplálkoznak, nagy valószínűséggel fokozottabb figyelmet fordítanak az általános egészségükre. A szexuális szokások tekintetében, a regisztrált különbségek az egyes alcsoportokon belül minimálisak voltak és bár egy-egy esetben szignifikáns összefüggést láttunk, az alcsoportok alacsony betegszámai mellett nem tekinthetjük az eredményt relevánsnak, amelyből helytálló következtetést tudnánk levonni.
2. A klasszikus etiológiai faktorokat elemezve láthattuk, hogy az alkohol, mint önálló etiológiai faktor szerepel a tumor kialakulásának hátterében. Egyértelmű, hogy a gyakrabban alkoholt fogyasztó pácienseket a szájrák kialakulásának szempontjából magas rizikójú egyéneknek kell tekintenünk. A vizsgált beteganyagban a dohányzás és a szájüregi laphámcarcinoma kialakulása között nem fedeztünk fel összefüggést, melyből arra a következtetésre jutottunk, hogy az alkoholnak, önálló etiológiai tényezőként, fokozottabb carcinogen hatása van, mint a dohányzásnak. A dohányzás és az alkohol szinergista hatását vizsgálva láthatjuk, hogy az alkoholt gyakrabban fogyasztó páciensek körében magasabb volt a daganat prevalenciája, amennyiben a páciens dohányzott. A dohányzás és az alkoholfogyasztás szinergista hatása megnöveli a szájrák incidenciáját.
3. A klasszikus etiológiai faktorok mellett a daganat kialakulása szempontjából a férfi nem jelölhető meg egyértelműen önálló rizikófaktorként. A tumoros betegcsoport elemzése alapján azonban az is látható, hogy az aktívan dohányzó és több alkoholt fogyasztó női pácienseknél nagyobb százalékban jelentkezett szájüregi daganat. Kiemelten fontos tehát az önpusztító életmódot folytató férfiak szigorúbb stomato-onkológiai szűrése mellett az alkoholt fogyasztó és dohányzó, menopauza utáni

nőbetegek szűrése. Az alacsonyabb iskolai végzettség és a tumor előfordulása között fellelhető összefüggés miatt fontosnak tartjuk ezt a populációt rizikócsoporthoz tekinteni. Esetükben megfigyelhető a megfelelő szájhigiéne hiánya, így ennek okán szigorúbb szekunder prevenció alkalmazását látjuk szükségesnek.

4. A két csoport orális státuszának regisztrálásakor szembetűnő különbséget tapasztaltunk a megtartott fogak számában. A fog elvesztés/teljes fogatlanság a szájjüregi carcinoma markere lehet. Fontos, hogy ezeknél a pácienseknél fokozottabb figyelmet fordítsunk a szájjüregi rákszűrésre és a szájjüregi potenciálisan malignus rendellenességek feltérképezésére. A hibásan illeszkedő pótlások mihamarabbi korrekciója a daganat kialakulásának kockázatát csökkentheti. Egyértelmű eltérés adódott a szájhigiéne fokában. Annak regisztrálására használt *Silness-Löe plakk index* értékei a tumoros betegcsoportban messze meghaladták a kontrollcsoport regisztrált értékeit. Kétségtelen a szájhigiéne kulcsfontosságú szerepe az OC kialakulásában, mely a rossz szájhigiénevel rendelkező betegeket egy kiemelt rizikócsoporthoz helyezi. Mindemellett láthatjuk, hogy a tömött fogak aránya a kontroll csoport betegeinél magasabb. Ez arra enged következtetni, hogy ezek a betegek gyakrabban jelennek meg fogorvosi kontrollvizsgálaton, ez lehetőséget ad az OPMD kiszűrésére, illetve az OSCC korai diagnosztizálására. A fogágybetegség és az OC összefüggéseit külön pontokban tárgyaljuk.
5. A 200 páciens parodontális státuszának regisztrálása és az elvégzett statisztikai elemzések alapján elmondható, hogy a fogágybetegség az OC kialakulásának önálló etiológiai tényezője.
6. Az általunk vizsgált beteganyagban egyértelműen látható, hogy minél súlyosabb a páciens parodontális állapota, annál gyakrabban jelenik meg a szájjüregi laphámrák. A tumoros betegcsoportban mért magas PPD és CAL értékek vitathatatlanul az OC rizikócsoporthoz határozzák meg a parodontálisan érintett pácienseket. Ezek alapján a krónikus fogágybetegség kezelésére nagy hangsúlyt

kell fektetnünk, hiszen nem csak a páciens fogainak prognózisát javíthatjuk, de csökkenthetjük az OC esetleges kialakulásának lehetőségét.

Az általunk végzett kutatás alapján megállapítható, hogy az alábbi etiológiai faktorok figyelembevétele mellett szükséges a szájrákos betegek rizikócsoportjának meghatározása:

- **férfinem**
- **menopauza utáni női betegcsoport**, főként amennyiben anamnézisükben krónikus alkoholizmus és aktív dohányzás szerepel
- **krónikus alkoholfogyasztás**, különös tekintettel a hosszan tartó dohányzási expozícióra
- **alacsony iskolai végzettség**
- **rossz szájhigiéné**
- **fogágybetegség** (annak súlyosságával exponenciálisan nő a daganat kialakulásának kockázata)

Új megállapítások:

A kapott eredményeink alapján leírható, hogy a fogágybetegség statisztikailag önmagában is etiológiai faktora az OC kialakulásának.

A fogágybetegség súlyosságával növekszik a szájrák előfordulásának kockázata.

A parodontitis gyakorisága, illetve súlyossága a dohányzástól és alkoholfogyasztástól függetlenül is statisztikailag szignifikáns maradt OC jelenléte esetén.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásom során összehasonlítottam a szájüregi daganatok előfordulásának, incidenciájának és mortalitásának földrajzi megoszlását, illetve globálisan, majd európai viszonylatban rávilágítottam a magyarországi szájüregi laphámcarcinomás populáció epidemiológiai helyzetére. Hazánk magas halálozási mutatói alapján elmondható, hogy az ajak- és szájüregi malignómák még mindig későn kerülnek diagnosztizálásra. Ez felveti a célzott prevenciós tevékenységek hiányát, illetve annak valószínűségét, hogy továbbra is hiányoznak olyan etiológiai faktorok, amelyek segítségével a szájüregi rosszindulatú daganatos populáció pontosabb rizikócsoportja definiálható. A szájüregi malignómák megjelenése számos esetben nem köthető a klasszikusnak mondható rizikótényezőkhez, hiszen azok jelenléte a páciensek anamnézisében egyáltalán nem igazolható. A kiemelkedően rossz hazai helyzet miatt az alapellátásban dolgozó orvosoknak tisztában kell lenniük a szájüregi rák magas előfordulásának lehetőségével a veszélyeztetett népességcsoport körében, valamint ismerniük kell a rizikót növelő etiológiai faktorokat. Eset-kontroll vizsgálatunk segítségével, 200 páciens magába foglaló betegcsoport karakterisztikáját vizsgáltunk meg. Elmondhatjuk, hogy a szájüregi daganatok kialakulása szempontjából a férfi nem, illetve nőknél a menopauza utáni periódus emelkedett kockázatot jelent. Annak ellenére, hogy fiatalabb korban enyhe növekedést mutat a szájüregi daganatok incidenciája, a szájrák még mindig időskori megbetegedésnek számít, amely a carcinogen tényezők huzamosabb expozíciójának szerepét feltételezi. Vizsgálatunkban a krónikus alkoholfogyasztás nagymértékben indukálta a szájüregi laphámrák kialakulását, főként akkor, ha az aktív dohányzással párosult. Kvantitatív vizsgálat segítségével alátámasztottuk a hipotézist, miszerint a fogágybetegség a szájrák önálló rizikótényezőjeként szerepel. A fogágybetegség súlyossága egyenes arányosságban áll a szájrák prevalenciájával. Az alacsonyabb iskolai végzettséggel összefüggésbe hozható rossz szájhigiéné, a daganatos páciensek esetén gyakrabban fordult elő. Emiatt szükségesnek látjuk a prevenciós oktatások masszívabb integrálását az általános iskolások körében. Hangsúlyoznunk kell a páciensek számára a megfelelő szájhigiéné fontosságát, a rendszeres fogorvosi vizitek szükségét. Fontosnak látjuk, hogy a fogorvosok nagyobb figyelmet fordítsanak a fogágybetegség kezelésére, hiszen ezzel nem csak a betegek fogainak prognózisát javíthatják, de csökkenthetik a szájüregi daganatok kialakulásának lehetőségét is.

9. SUMMARY

This study evaluated the geographical distribution of oral cancer prevalence, incidence, and mortality rate. The epidemiologic status of the Hungarian oral squamous cell cancer population was highlighted and compared to the global and European data. As is shown, in Hungary, the mortality rate of oral cancer still overpasses the registered data of many countries, which can be related to the late-stage diagnosis of oral malignancies. Portraying the absence of aimed preventive care and the lack of various etiologic factors may ensure a more precise definition of the at-risk population of oral cancer. In most cases, the appearance of oral malignancies is not related to the classical etiologic factors, as their presence in patients' medical history cannot be confirmed. Because of the saddening Hungarian situation, dentists and general practitioners should be aware of the high incidence rate of oral cancer among the at-risk population. Furthermore, they should be familiar with the factors that may increase the risk of oral cancer development. In our case-control study, we examined the characteristic of a population comprising 200 patients. The results showed that the male sex and the postmenopausal period among women increase the risk for oral cancer development. Although oral cancer appears more frequently among younger patients lately, the named disease should still be declared as a disease of the elderly, which presumes an extended period of exposition of different carcinogenic agents. Our study shows that chronic alcohol consumption strongly influences oral cancer formation, even more so if combined with heavy smoking. Quantitative measurements proved the hypothesis that periodontitis could be an independent risk for oral cancer. We found that the severity of periodontitis is directly proportional to the prevalence of oral cancer. In addition, poor oral hygiene, related to the lower education level, was observed more often among patients with oral malignancies. For this reason, oral health education must be integrated mostly into elementary school. Furthermore, the importance of good oral hygiene and regular dental visits should be stressed. In addition, we suggest that the overall periodontal health and the treatment of periodontitis must be emphasized in everyday dental practice as this may decrease the possibility of developing oral cancer.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Dhull AK, Atri R, Dhankhar R, Chauhan AK, Kaushal V. (2018) Major Risk Factors in Head and Neck Cancer: A Retrospective Analysis of 12-Year Experiences. *World J Oncol*, 9: 80–84.
2. “Oral Cancer | National Institute of Dental and Craniofacial Research.” Oral Cancer | National Institute of Dental and Craniofacial Research, www.nidcr.nih.gov, 1 July 2018, <https://www.nidcr.nih.gov/health-info/oral-cancer>. Accessed 21 Aug. 2022.
3. Choi S, Myers JN. (2008) Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma: Implications for Therapy. *J Dent Res*, 87: 14–32.
4. Pereira MC, Oliveira DT, Landman G, Kowalski LP. (2007) Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: Prognostic relevance. *J Can Dent Assoc (Tor)*, 73: 339–44.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71: 209–49.
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 144: 1941–53.
7. Inchingolo F, Santacroce L, Ballini A, Topi S, Dipalma G, Haxhirexha K, Bottalico L, Charitos IA. (2020) Oral cancer: A historical review. *Int J Environ Res Public Health*, 17(9): 3168.
8. Kane G, Petrosyan V, Ameerally P. (2019) Oral Cancer Treatment Through the Ages: Part 1. *J Oral Maxillofac Surg*, 77: 1480–83.

9. Pestle WJ, Colvard M. A Disease Without History? Evidence for the Antiquity of Head and Neck Cancers. In: Radisevich J (ed.), *Head & Neck Cancer: Current Perspectives, Advances, and Challenges*. Springer Netherlands, Dordrecht, 2013: 5–36.
10. Hajdu SI. (2004) Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*, 100: 2048–51.
11. Mylonas AI, Poulakou-Rebelakou E-F, Androustos GI, Seggas I, Skouteris CA, Papadopoulou EC. (2014) Oral and cranio-maxillofacial surgery in Byzantium. *J Cranio-Maxillofacial Surg*, 42: 159–68.
12. Staub PO, Casu L, Leonti M. (2016) Back to the roots: A quantitative survey of herbal drugs in Dioscorides' *De Materia Medica* (ex Matthioli, 1568). *Phytomedicine*, 23: 1043–52.
13. Ramoutsaki IA, Papadakis CE, Helidonis ES. (2002) Therapeutic Methods Used for Otolaryngological Problems during the Byzantine Period. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 111: 553–57.
14. Forrai J. A fájdalomcsillapítás és érzéstelenítés új fejezete. In: Forrai J (szerk.), *Fejezetek a fogorvoslás és eszközeinek történetéből*. Dental Press Hungary Kft, Budapest, 2005: 149-60
15. Karamanou M, Liappas J, Pertidou E, Androustos G. (2010) Simon-Emmanuel Duplay (1836-1924) and the conceptions on epithelial cancers in the 19th century. *J BUON*, 15:400–04.
16. Folz BJ, Ferlito A, Weir N, Pratt LW, Rinaldo A, Werner JA. (2007) A historical review of head and neck cancer in celebrities. *J Laryngol Otol*, 121: 511–20.
17. Aziz SR. (2000) Sigmund Freud: Psychoanalysis, cigars, and oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*, 58: 320–23.

18. Shedd DP. (1997) The Work of Henry T. Butlin, an Early Head and Neck Surgeon. *Am J Surg*, 173: 234–36.
19. Silver CE, Rinaldo A, Ferlito A. (2007) Crile's Neck Dissection. *Laryngoscope*, 117: 1974–77.
20. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suárez C, Medina JE, Kowalski EP, Johnson JT, Strome M, Rodrigo JP, Werner JA, Takes RP, Towpik E, Robbins KT, Leemans CR, Herranz J, Gavilán J, Shaha AR, Wei WI. (2006) Neck dissection: Then and now. *Auris Nasus Larynx*, 33: 365–74.
21. McGurk M, Goodger NM. (2000) Head and neck cancer and its treatment: historical review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 38: 209–20.
22. Neville BW, Day TA. (2002) Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin*, 52: 195–215.
23. Yardimci G. (2014) Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*, 2(12):866-72.
24. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. (2001) Tobacco Use and Oral Leukoplakia. *J Dent Educ*, 65: 322–27.
25. Feng J-Q, Xu Z-Y, Shi L-J, Wu L, Liu W, Zhou Z-T. (2013) Expression of cancer stem cell markers ALDH1 and Bmi1 in oral erythroplakia and the risk of oral cancer. *J Oral Pathol Med*, 42: 148–53.
26. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, Pigmatelli P, Lajolo C. (2019) Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis*, 25: 693–709.
27. Wang Y-Y, Tail Y-H, Wang W-C, Chen C-Y, Kao Y-H, Chen Y-K, Chen C-H. (2014)

Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health*, 14: 99.

28. Rivera C. (2015) Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8: 11884–94.

29. IARC. Tobacco Smoke. In: World Health Organization International Agency for Research on Cancer (szerk.), *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC Press, 2004: 51-94.

30. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. (2004) An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol*, 40: 304–13.

31. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LMD. (2008) Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer*, 122: 2811–19.

32. Moreno-López L, Esparza-Gómez G, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández M, Domínguez-Rojas V. (2000) Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol*, 36: 170–74.

33. Chen F, Yan L, Liu F, Huang J, Liu F, Wu J, Qiu Y, Zheng X, Cai L, Lin L, He B. (2016) Oral human papillomavirus infection, sexual behaviors and risk of oral squamous cell carcinoma in southeast of China: A case-control study. *J Clin Virol*, 85: 7–12.

34. Perea-Milla López E, Miñarro-del Moral RM, Martínez-García C, Zanetti R, Rosso S, Serrano S, Aneiros JF, Jimenez-Puente A, Redondo M. (2003) Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer*, 88: 1702–07.

35. GBD Tobacco Collaborators (2017) Smoking prevalence and attributable disease

burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 389: 1885–906.

36. “Current Tobacco Use, Tobacco Smoking and Cigarette Smoking.” Current Tobacco Use, Tobacco Smoking and Cigarette Smoking, www.who.int, <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/gho-tobacco-control-monitor-current-tobaccouse-tobaccosmoking-cigarrettesmoking-agestd-tobagestdcurr>. Accessed 21 Aug. 2022.

37. “Smoking Rates by Country 2022.” Smoking Rates by Country 2022, worldpopulationreview.com, <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/smoking-rates-by-country>. Accessed 21 Aug. 2022.

38. “Európai Lakossági Egészségfelmérés, 2019.” Európai Lakossági Egészségfelmérés, 2019, www.ksh.hu, <https://www.ksh.hu/elef>. Accessed 21 Aug. 2022.

39. “A Népesség Megoszlása Dohányzási Szokások Szerint (2009–)” A Népesség Megoszlása Dohányzási Szokások Szerint (2009–), www.ksh.hu, https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_fek009.html Accessed 21 Aug. 2022.

40. Chaturvedi P, Singh A, Chien C-Y, Warnakulasuriya S. (2019) Tobacco related oral cancer. *BMJ*, 365: l2142.

41. “Established List of HPHCs in Tobacco Products and Tobacco Smoke.” U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov, 7 Oct. 2019, <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>. Accessed 21 Aug. 2022.

42. Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. (2015) *Surg Oncol Clin N Am*, 24: 491–508.

43. Hecht SS. (2003) Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*, 3:733–44.
44. Jiang X, Wu J, Wang J, Huang R. (2019) Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways. *Tob Induc Dis*, 17(1): A67
45. Mc Bride SM, Ali NN, Margalit DN, Chan AW. (2012) Active Tobacco Smoking and Distant Metastasis in Patients With Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol*, 84: 183–88.
46. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz S, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart Jr P, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, de Carvalho M, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. (2013) Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*, 178: 679–90.
47. Chang CM, Corey CG, Rostron BL, Apelberg BJ. (2015) Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC Public Health*, 15: 390.
48. Dinardo P, Rome ES. (2019) Vaping: The new wave of nicotine addiction. *Cleve Clin J Med*, 86: 789–98.
49. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. (2014) The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century?. *J Bras Pneumol*, 40: 564–72.
50. Bernat D, Gasquet N, Wilson KO, Porter L, Choi K. (2018) Electronic Cigarette Harm and Benefit Perceptions and Use Among Youth. *Am J Prev Med*, 55: 361–67.

51. Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. (2017) Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *J Periodontal Res*, 52: 813–23.
52. Cooke A, Fergeson J, Bulkhi A, Casale TB. (2015) The Electronic Cigarette: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3: 498–505.
53. Nagy LB. (2019) Mit tudunk az e-cigaretta káros hatásairól? *Orv Hetil*, 160: 1767–73.
54. Kopa PN, Pawliczak R. (2020) IQOS – a heat-not-burn (HnB) tobacco product – chemical composition and possible impact on oxidative stress and inflammatory response. A systematic review. *Toxicol Mech Methods*, 30: 81–87.
55. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, Blanc N, Bosilkovska M, Donelli A, Picavet P, Baker G, Haziza C, Peitsch M, Weitkunat R. (2019) Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 28: 1934–43.
56. Noonan D, Kulbok PA. (2009) New tobacco trends: Waterpipe (hookah) smoking and implications for healthcare providers. *J Am Acad Nurse Pract*, 21: 258–60.
57. Khabour OF, Alsatari ES, Azab M, Alzoubi KH, Sadiq MF. (2011) Assessment of genotoxicity of waterpipe and cigarette smoking in lymphocytes using the sister-chromatid exchange assay: A comparative study. *Environ Mol Mutagen*, 52: 224–28.
58. Patil S, Awan KH, Arakeri G, Aljabab A, Ferrari M, Gomes CC, Gomez RS, Brennan PA. (2019) The relationship of “shisha” (water pipe) smoking to the risk of head and neck cancer. *J Oral Pathol Med*, 48: 278–83.

59. Gupta S, Gupta R, Sinha D, Mehrotra R. (2018) Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review. *Indian J Med Res*, 148: 56-76.
60. Gupta B, Johnson NW. (2014) Systematic Review and Meta-Analysis of Association of Smokeless Tobacco and of Betel Quid without Tobacco with Incidence of Oral Cancer in South Asia and the Pacific. *PLoS One*, 9(11): e113385.
61. Niaz K, Maqbool F, Khan F, Bahadar H, Ismail Hassan F, Abdollahi M. (2017) Smokeless tobacco (paan and gutkha) consumption, prevalence, and contribution to oral cancer. *Epidemiol Health*, 39: e2017009.
62. Asthana S, Labani S, Kailash U, Sinha DN, Mehrotra R. (2019) Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res*, 21: 1162–71.
63. Warnakulasuriya S, Straif K. (2018) Carcinogenicity of smokeless tobacco: Evidence from studies in humans & experimental animals. *Indian J Med Res*, 148: 681-86.
64. Arain SS, Kazi TG, Afridi HI, Talpur FN, Kazi AG, Brahman KD, Naeemullah, Panhwar AH, Kamboh MA. (2015) Correlation of Arsenic Levels in Smokeless Tobacco Products and Biological Samples of Oral Cancer Patients and Control Consumers. *Biol Trace Elem Res*, 168: 287–95.
65. Lee PN. (2011) Summary of the epidemiological evidence relating snus to health. *Regul Toxicol Pharmacol*, 59: 197–214.
66. Roosaar A, Johansson ALV, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axéll T. (2006) A long-term follow-up study on the natural course of snus-induced lesions among Swedish snus users. *Int J Cancer*, 119: 392–7.
67. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H. (1992) Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig*, 70(3-4): 320-27.

68. “Alcohol Consumption by Country 2022.” Alcohol Consumption by Country 2022, worldpopulationreview.com, <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/alcohol-consumption-by-country>. Accessed 21 Aug. 2022.
69. “Alcohol, Total per Capita (15+) Consumption (in Litres of Pure Alcohol) (SDG Indicator 3.5.2).” Alcohol, Total per Capita (15+) Consumption (in Litres of Pure Alcohol) (SDG Indicator 3.5.2), www.who.int, [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-\(recorded-unrecorded\)-alcohol-per-capita-\(15-\)-consumption](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-(recorded-unrecorded)-alcohol-per-capita-(15-)-consumption). Accessed 21 Aug. 2022.
70. “European Commission. Regulation (EU) 2019/787 of the European Parliament and of the Council of 17 April 2019 on the definition, description, presentation and labelling of spirit drinks, the use of the names of spirit drinks in the presentation and labelling of other foodstuff.” *EUR-Lex - 32019R0787 - EN - EUR-Lex*, eur-lex.europa.eu, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0787>. Accessed 21 Aug. 2022.
71. Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. (2019) Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab Rev*, 51: 545–61.
72. Howie N, Trigkas T, Cruchley A, Wertz P, Squier C, Williams D. (2001) Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. *Oral Dis*, 7: 349–54.
73. Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang ZF. (2010) Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: An update. *Eur J Cancer Prev*, 19: 431–65.
74. Jovanovic A, Schulten EAJM, Kostense PJ, Snow GB, Waal I. (1993) Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*,

22: 459–62.

75. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Bosch X. (2004) The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*, 108: 741–49.

76. Gillison ML. (2007) Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck*, 29: 779–92.

77. Gaonkar P, Patankar S, Tripathi N, Sridharan G. (2018) Oral bacterial flora and oral cancer: The possible link?. *J Oral Maxillofac Pathol*, 22(2) :234-38.

78. Wang L, Ganly I. (2014) The Oral Microbiome and Oral Cancer. *Clin Lab Med*, 34: 711–19.

79. Gera I. (2016) A magyar lakosság orális egészségügyi ismeretei és szájhigiéniai szokásai egy kérdőíves reprezentatív felmérés alapján. *Magyar Fogorvos*, 25(2): 92–98.

80. Börnigen D, Ren B, Pickard R, Li J, Ozer E, Hartmann EM, Xiao W, Tickle T, Rider J, Gevers D, Franzosa EA, Davey ME, Gillson ML, Huttenhower C. (2017) Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep*, 7(1): 17686.

81. Nagy KN, Sonkodi I, Szöke I, Nagy E, Newman HN. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*, 34: 304–8.

82. Bolz J, Dosá E, Schubert J, Eckert AW. (2014) Bacterial colonization of microbial biofilms in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*, 18: 409–14.

83. Mager D, Haffajee A, Devlin P, Norris C, Posner M, Goodson J. (2005) The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study

of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*, 3:27.

84. Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, Rosenthal M, Migliacci J, Kelly D, Tseng W, Hu J, Li H, Brown S, Pei Z. (2019) Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer*, 145: 775–84.

85. Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. (2011) Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*, 3:209–15.

86. Salazar CR, Sun J, Li Y, Francois F, Corby P, Perez-Perez G (2013) Association between Selected Oral Pathogens and Gastric Precancerous Lesions. *PLoS One*, 8:e51604.

87. Sakamoto H, Naito H, Ohta Y, Tanakna R, Maeda N, Sasaki J, Nord CE. (1999) Isolation of bacteria from cervical lymph nodes in patients with oral cancer. *Arch Oral Biol*, 44: 789–93.

88. Chen Z, Cai J, Chen Y, Wei J, Li H, Lu Y, Zhou Z, Chen X-L. (2019) A meta-analysis of the association between the presence of *Helicobacter pylori* and periodontal diseases. *Medicine (Baltimore)*, 98(22): e15922.

89. Sayehmiri F, Sayehmiri K, Asadollahi K, Soroush S, Bogdanovic L, Jalilian FA, Emaneini M, Taherikalani M. (2015) The prevalence rate of *Porphyromonas gingivalis* and its association with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 28: 160–67.

90. Bent R, Moll L, Grabbe S, Bros M. (2018) Interleukin-1 Beta—A Friend or Foe in Malignancies?. *Int J Mol Sci*, 19: 2155.

91. Chen Q-L, Zeng X-T, Luo Z-X, Duan X-L, Qin J, Leng W-D. (2016) Tooth loss is associated with increased risk of esophageal cancer: evidence from a meta-analysis with

dose-response analysis. *Sci Rep*, 6:18900.

92. Könönen E, GURSOY M, GURSOY U. (2019) Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*, 8: 1135.

93. Yang J, Zhu Y, Duan D, Wang P, Xin Y, Bai L, Liu Y, Xu Y. (2018) Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis. *Arch Oral Biol*, 96: 234–42.

94. Hormia M, Willberg J, Ruokonen H, Syrjänen S. (2005) Marginal Periodontium as a Potential Reservoir of Human Papillomavirus in Oral Mucosa. *J Periodontol*, 76(3): 358-63.

95. Döbrössy L, Budai A. (2020) Szájüregi szűrés 2018. *Fogorv Sz*, 111(1): 16-23.

96. Manoharan S, Nagaraja V, Eslick GD. (2014) Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncol*, 50: 1058–61.

97. Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P. (2017) The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 38: 44–50.

98. Meurman JH. (2010) Infectious and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Oncol*, 46: 411–3.

99. Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. (2009) Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol*, 45:461–7.

100. Gellrich N-C, Handschel J, Holtmann H, Krüskemper G. (2015) Oral Cancer Malnutrition Impacts Weight and Quality of Life. *Nutrients*, 7: 2145–60.

101. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. (2006) Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*, 83: 1126–34.

102. Cirimi S, Navarra M, Woodside J V., Cantwell MM. (2018) Citrus fruits intake and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*, 133: 187–94.
103. Wang W, Yang Y, Zhang W, Wu W. (2014) Association of tea consumption and the risk of oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncol*, 50: 276–81.
104. Nagao T, Ikeda N, Warnakulasuriya S, Fukano H, Yuasa H, Yano M, Miyazaki H, Ito Y. (2000) Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol*, 36: 466–70.
105. Yuan J, Li W, Sun W, Deng S. (2019) Milk and dairy products consumption and the risk of oral or oropharyngeal cancer: A meta-analysis. *Biosci Rep*, 39: 1–8.
106. Kafouris D, Koukkidou A, Christou E, Hadjigeorgiou M, Yiannopoulos S. (2020) Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in traditionally smoked meat products and charcoal grilled meat in Cyprus. *Meat Sci*, 164: 108088.
107. Filomeno M, Bosetti C, Garavello W, Levi F, Galeone C, Negri E, La Vecchia C. (2014) The role of a Mediterranean diet on the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer*, 111: 981–6.
108. Suba Z, Ujpal M. (2006) Correlations of insulin resistance and neoplasms. *Magy Onkol*, 50: 127–35.
109. D’Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. (2009) Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis*, 199: 1263–69.
110. Pillai MR, Nair MK. (2000) Development of a Condemned Mucosa Syndrome and Pathogenesis of Human Papillomavirus-Associated Upper Aerodigestive Tract and Uterine Cervical Tumors. *Exp Mol Pathol*, 69: 233–41.

111. Országos Tisztifőorvosi Hivatal. Megelőzés. In: Országos Tisztifőorvosi Hivatal (szerk.), Átfogó Méhnyakrák-Megelőzési Program Magyarországon 2014-ben. ÁNTSZ, 2014: 12-18.
112. Hemminki K, Dong C, Frisch M. (2000) Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev*, 9: 433–37.
113. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. (2016) Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Heal*, 4: 609–16.
114. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. (1983) Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*, 12: 418–24.
115. King EM, Gilson R, Beddows S, Soldan K, Panwar K, Young C, Jit M, Edmus WJ, Sonnenberg P. (2015) Oral human papillomavirus (HPV) infection in men who have sex with men: prevalence and lack of anogenital concordance. *Sex Transm Infect*, 91: 284–86.
116. Sathish N, Wang X, Yuan Y. (2014) Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Dent Res*, 93(7): 29S-36S.
117. Martin-Hernan F, Sanchez-Hernandez J, Cano J, Campo J, del Romero J. (2013) Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*, 18(3): 439–44.
118. Herrero R. (2003) Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *CancerSpectrum Knowl Environ*, 95: 1772–83.

119. Antoniadis DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G. (1995) Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol*, 31: 333–39.
120. Molho-Pessach V, Lotem M. (2007) Ultraviolet Radiation and Cutaneous Carcinogenesis. *Curr Probl Dermatol*, 35: 14–27.
121. Raskob GE, Zitsch RP, Park CW, Renner GJ, Rea JL. (1995) Outcome Analysis for Lip Carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg*, 113: 589–96.
122. Califano L, Zupi A, Massari PS, Giardino C. (1994) Lymph-node metastasis in squamous cell carcinoma of the lip. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 23: 351–55.
123. Leffell DJ. (2000) The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 42: 18–22.
124. Németh Zs, Holló P, Pónyai Gy, Barabás J, Bogdán S. (2012) Cheilitisek differenciál-diagnosztikája. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szle*, 88: 19–26.
125. Patterson JW. Tumors Of The Epidermis. In: Patterson JW (szerk) *Weedon's skin pathology*. Elsevier, Edinburgh, 5th edition, 2019: 825-81.
126. “Global Health Estimates: Leading Causes of Death.” *Global Health Estimates: Leading Causes of Death*, www.who.int, <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death>. Accessed 21 Aug. 2022.
127. Johnson NW, Gupta B, Ariyawardana A, Amarasinghe H. Epidemiology and Site-Specific Risk Factors for Oral Cancer. In: Kuriakose MA (szerk.), *Contemporary Oral Oncology*. Springer International Publishing, Svájc, 2017: 103-155
128. Das A. (2009) *Cancer Registry Databases: An Overview of Techniques of Statistical*

Analysis and Impact on Cancer Epidemiology. *Methods Mol Biol*, 471: 31-49.

129. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, Kryshtalskyj E, Chiang C-p, Shin H-I, Choi S-Y, Lee S-S, Aminishakib P. (2017) Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*, 23(1): 23-9.

130. Zhang J, Gao F, Yang AK, Chen WK, Chen SW, Li H, Zhang X, Yang Z-Y, Chen X-l, Song M. (2016) Epidemiologic characteristics of oral cancer: Single-center analysis of 4097 patients from the Sun Yat-sen University Cancer Center. *Chin J Cancer*, 35: 1–6.

131. Sundermann BV., Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. (2018) The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Cranio-Maxillofacial Surg*, 46: 177–82.

132. Zhang SZ, Xie L, Shang ZJ. (2022) Burden of Oral Cancer on the 10 Most Populous Countries from 1990 to 2019: Estimates from the Global Burden of Disease Study. *Int J Environ Res Public Health*, 19(2): 875.

133. “China Population 1950-2022 | MacroTrends.” *China Population 1950-2022 | MacroTrends*, www.macrotrends.net, www.macrotrends.net/countries/CHN/china/population. Accessed 24 Aug. 2022.

134. “Cancer Today.” *Cancer Today*, gco.iarc.fr, gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=20&. Accessed 24 Aug. 2022.

135. “Cancer Today.” *Cancer Today*, gco.iarc.fr, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&populat

ion_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=20&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D Accessed 03 Mar. 2023.

136. "Cancer Today." *Cancer Today*, gco.iarc.fr, gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=1&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&gr. Accessed 24 Aug. 2022.

137. "European Cancer Information System." Data Explorer | ECIS, ecis.jrc.ec.europa.eu, ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\$0-0\$1-HU\$2-All\$4-1,2\$3-All\$6-0,85\$5-2020,2020\$7-7\$CEstByCancer\$X0_8-3\$CEstRelativeCanc\$X1_8-3\$X1_9-AE27\$CEstBySexByCancer\$X2_8-3\$X2_-1-1. Accessed 24 Aug. 2022.

138. "European Cancer Information System." Data Explorer | ECIS, ecis.jrc.ec.europa.eu, ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\$0-0\$1-AE28E\$4-1,2\$3-All\$6-0,85\$5-2020,2020\$7-7\$2-All\$CEstByCancer\$X0_8-3\$CEstRelativeCanc\$X1_8-3\$X1_9-AE27\$CEstBySexByCancer\$X2_8-3\$X2_-1-1. Accessed 24 Aug. 2022.

139. Amarasinghe H, Jayasinghe RD, Dharmagunawardene D, Attygalla M, Scuffham PA, Johnson N, Kularatna S. (2019) Economic burden of managing oral cancer patients in Sri Lanka: a cross-sectional hospital -based costing study. *BMJ Open*, 9(7) :e027661.

140. Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J, Alonso JE, Arshi A, St John MA. (2016) Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*, 142: 1216-1223.

141. "Cancer Today." *Cancer Today*, gco.iarc.fr, gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D. Accessed 24 Aug. 2022.

142. "Cancer Today." *Cancer Today*, gco.iarc.fr, gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&grou. Accessed 24 Aug. 2022.

143. "Cancer Today." *Cancer Today*, gco.iarc.fr, gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&grou. Accessed 24 Aug. 2022.

144. Kásler M, Ottó S, Kenessey I. (2017) A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil*, 158: 84–9.

145. "Cancer Today." *Cancer Today*, gco.iarc.fr, gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=1&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&g. Accessed 24 Aug. 2022.

146. "National Cancer Registry Programme. Development of an Atlas of cancer in India: World Health Organization", www.canceratlasindia.org, www.canceratlasindia.org/chapter1_1.aspx. Accessed 24 Aug. 2022.

147. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. (2003) Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol*, 40: 433–9.
148. “European Cancer Information System.” *Data Explorer | ECIS*, ecis.jrc.ec.europa.eu, ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-1%1-PL%2-138%4-1,2%3-8%6-20,85%5-2001,2010%7-2%CAgeSpecificRates%\$X0_14-\$X0_12-\$X0_13-\$X0_16-N%CTrendsByAge%\$X1_14-\$X1_12-\$X1_18-6%\$X1_16-N%CTrendsByPeriod%\$X2_14-\$X2_12-\$X2_10-ASR_EU_NEW%\$X2_16-N%CTrendsByCohort%\$. Accessed 24 Aug. 2022.
149. Suba Z. (2007) Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res*, 13: 195–202.
150. Lipsky MS, Su S, Crespo CJ, Hung M. (2021) Men and Oral Health: A Review of Sex and Gender Differences. *Am J Mens Health*, 15(3): 15579883211016361.
151. Honorato J, Rebelo MS, Dias FL, Camisasca DR, Faria PA, Azevedo e Silva G, Lorenzo SQ. (2015) Gender differences in prognostic factors for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44: 1205–11.
152. Curado MP, Johnson NW, Kerr AR, Silva DRM e, Lanfranchi H, Pereira DL, Fonseca FP, Lopes MA, Kowalski LP, Vargas PA. (2016) Oral and oropharynx cancer in South America. *Transl Res Oral Oncol*, 1: 1-7.
153. Santos-Silva AR, Ribeiro ACP, Soubhia AMP, Miyahara GI, Carlos R, Speight PM, Hunter KD, Torres-Rendon A, Vargas PA, Lopes MA. (2011) High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: an international collaborative study. *Histopathology*, 58: 1127–35.
154. E M Iype, M Pandey, A Mathew, G Thomas, P Sebastian MKN. (2001) Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgr Med*, 47: 171–76.

155. Scully C, Bedi R. (2000) Ethnicity and oral cancer. *Lancet Oncol*, 1: 37–42.
156. Sarode G, Maniyar N, Sadore SC, Choudhary N, Mehta V, Gopalakrishnan D, Yerwadekar S, Joshi S, Pendyala G, Patil S. (2021) Oral Cancer in Young vs Old Individuals: A Systematic Review. *J Contemp Dent Pract*, 22: 435–51.
157. Zhao D, Xu Q gan, Chen X ming, Fan M wen. (2009) Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer. *Int J Oral Sci*, 1: 119–25.
158. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. (2018) The changing epidemiology of oral cancer: Definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J*, 225(9): 867-73.
159. Shrestha AD, Vedsted P, Kallestrup P, Neupane D. (2020) Prevalence and incidence of oral cancer in low- and middle-income countries: A scoping review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 29(2): e13207.
160. Marquez-Arrico C, Almerich-Silla J, Montiel-Company J. (2019) Oral health knowledge in relation to educational level in an adult population in Spain. *J Clin Exp Dent*, 11(12): 1143-50.
161. Johnson S, McDonald JT, Corsten M. (2012) Oral cancer screening and socioeconomic status. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 41: 102–07.
162. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68: 394–424.
163. Auluck A, Walker BB, Hislop G, Lear SA, Schuurman N, Rosin M. (2016) Socio-economic deprivation: a significant determinant affecting stage of oral cancer diagnosis and survival. *BMC Cancer*, 16: 569.

164. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Maley BL, Papanou PN, Sanz M, Tonetti MS. (2018) A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 89: S1–8.
165. Warnakulasuriya S. (2010) Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol*, 46: 407–10.
166. Kademani D. (2007) Oral Cancer. *Mayo Clin Proc*, 82: 878–87.
167. Papadiochou S, Papadiochos I, Perisanidis C, Papadogeorgakis N. (2020) Medical practitioners' educational competence about oral and oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 58: 3–24.
168. Meisel P, Holtfreter B, Biffar R, Suemig W, Kocher T. (2012) Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia. *Oral Oncol*, 48: 859–63.
169. Bhat M, Bhat S, Roberts-Thomson K, Giang Do L. (2019) Is Periodontitis Independently Associated with Potentially Malignant Disorders of the Oral Cavity? *Asian Pacific J Cancer Prev*, 20: 283–87.
170. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. (2008) The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis*, 6: 65–74.
171. Dahlgren L, Dahlstrand H (Mellin), Lindquist D, Högmö A, Björnestål L, Lindholm J, Lundberg B, Dalianis T, Munck-Wikland E. (2004) Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int J Cancer*, 112: 1015–19.
172. Gupta B, Johnson NW. (2014) Emerging and Established Global Life-Style Risk Factors for Cancer of the Upper Aero-Digestive Tract. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 15:

5983–91.

173. Maruccia M, Onesti MG, Parisi P, Cigna E, Troccola A, Scuderi N. (2012) Lip cancer: a 10-year retrospective epidemiological study. *Anticancer Res*, 32: 1543–46.

174. Radoi L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Schmaus A, Cénée S, Menvielle G, Carton M, Lapotre-Ledoux B, Delafosse P, Stücker I, Luce D. (2013) Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite. *Eur J Cancer Prev*, 22: 268–76.

175. Irani S, Barati I, Badiei M. (2020) Periodontitis and oral cancer - current concepts of the etiopathogenesis. *Oncol Rev*, 14(1): 465

176. de Moraes RC, Dias FL, Figueredo CM da S, Fischer RG. (2016) Association between chronic periodontitis and oral/ oropharyngeal cancer. *Braz Dent J*, 27: 261–66.

177. Albandar JM. (2005) Epidemiology and Risk Factors of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am*, 49: 517–32.

178. Németh Z, Turi K, Léhner G, Veres SD, Csurgay K. (2013) The prognostic role of age in oral cancer. A clinical study. *Magy Onkol*, 57: 166–72.

179. Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. (2011) Oral cancer in men and women: are there differences? *Oral Maxillofac Surg*, 15: 51–5.

180. Jain A, V. Bhavsar N, Baweja A, Bhagat A, Ohri A, Grover V. (2022) Gender-Associated Oral and Periodontal Health Based on Retrospective Panoramic Radiographic Analysis of Alveolar Bone Loss. *Clinical Concepts and Practical Management Techniques in Dentistry*, 1: 3-36.

181. Gan L-L, Zhang H, Guo J-H, Fan M-W. (2014) Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma: a Case-control Study in Wuhan, China.

Asian Pacific J Cancer Prev, 15:5 861–65.

182. Shi X, Zhang T, Hu W, Ji Q. (2017) Marital status and survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: a population-based study. *Oncotarget*, 8: 28526–43.

183. Seymour RA. (2010) Is Oral Health a Risk for Malignant Disease?. *Dent Update*, 37: 279–83.

184. Chung M, York BR, Michaud DS. (2019) Oral Health and Cancer. *Curr Oral Heal Reports*, 6: 130–37.

185. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30: 1073–81.

186. Gopinath D, Menon RK, Veettil SK, Botelho MG, Johnson NW. (2020) Periodontal diseases as putative risk factors for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancers*, 12: 1–15.

187. Geng F, Zhang Y, Lu Z, Zhang S, Pan Y. (2020) *Fusobacterium nucleatum* Caused DNA Damage and Promoted Cell Proliferation by the Ku70/p53 Pathway in Oral Cancer Cells. *DNA Cell Biol*, 39: 144–51.

188. Javed F, Warnakulasuriya S. (2016) Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*, 97: 197–205.

189. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. (2005) Is Periodontitis Associated With Oral Neoplasms? *J Periodontol*, 76: 406–10.

190. Qian Y, Yu H, Yuan W, Wu J, Xu Q, Mei N, Wang X, Wang C. (2020) Alveolar bone loss, tooth loss and oral cancer mortality in older patients: A retrospective cohort

study. *Clin Interv Aging*, 15: 1419–25.

191. Tsai S-T, Wong T-Y, Ou C-Y, Fang S-Y, Chen K-C, Hsiao J-R, Huang C-C, Lee W-T, Lo H-I, Yang M-W, Lin F-C, Chang J-Y, Chang K-Y, Wu S-Y, Liao H-C, Lin C-L, Wang Y-H, Weng Y-L, Yang H-C, Chang JS. (2014) The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer*, 135: 2424–36.

192. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. (2010) A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*, 46: 497–503.

193. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. (2019) The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 23: 2849–59.

194. Tachi K, Tetteh J, Yawson AE, Agyei-Nkansah A, Archampong T. (2020) Alcohol consumption and fruits and vegetable intake among older adults in Ghana: a cross-sectional survey based on WHO-SAGE Wave 2 data. *BMJ Nutr Prev Heal*, 3: 220–28.

195. Foy J-P, Bertolus C, William WN, Saintigny P. (2013) Oral Premalignancy. *Otolaryngol Clin North Am*, 46: 579–97.

196. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. (2008) Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*, 122: 155–64.

197. Mangalath U, Mikacha MK, Abdul Khadar AH, Aslam S, Francis P, Kalathingal J. (2014) Recent trends in prevention of oral cancer. *J Int Soc Prev Community Dent*, 4:131-38.

198. "Nemzeti Népegészségügyi Központ." *Nemzeti Népegészségügyi Központ*,
www.nnk.gov.hu, 13 Oct. 2020,
<https://www.nnk.gov.hu/index.php/component/content/article/181-projektek/efop-1-8-1/sajtohirek-az-efop-1-8-1-projekten-belul/860-iden-osztol-a-7-osztalyos-fiuk-is-megkaphatjak-a-hpv-elleni-oltast>.
199. Walsh T, Liu JL, Brocklehurst P, Glenny A-M, Lingen M, Kerr AR, Ogden G, Warnakulasuriya S, Scully C. (2013) Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013(11): CD010173
200. Brocklehurst P, Kujan O, Glenny A-M, Oliver R, Sloan P, Ogden G, Shepherd S. (2010) Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Databasa Syst Rev*, 2013(11): CD004150
201. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. (2008) Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*, 9: 667–75.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények jegyzéke:

Komlós G, Csurgay K, Horváth F, Pelyhe L, Németh Z (2021) Periodontitis as a risk for oral cancer: a case-control study. BMC Oral Health 21:640. doi: 10.1186/s12903-021-01998-y (IF: 3.747)

Csurgay K, Zalatnai A, Benczik M, Csomó BK, Horváth F, Lőrincz Á, **Komlós G**, Németh Z (2021) A Study Of Prognostic Factors in Young Patients with Non-HPV Oral Cancer in Central Europe. Pathology and Oncology Research 27:1609991. doi: 10.3389/pore.2021.1609991 (2.874)

11.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények jegyzéke:

Körmöczi K, **Komlós G**, Papócsi P, Horváth F, Joób-Fancsaly Á. The early loading of different surface-modified implants: a randomized clinical trial. BMC Oral Health. 2021;21:207. doi:10.1186/s12903-021-01498-z (3.747)

Komlós Gy, Körmöczi K, Miklya I, Joób-Fancsaly Á. A várandós nők gyógyszeres kezelésének irányelvei a fogorvosi gyakorlatban. Fogorv. Szle. 2013;106.1pp 39-44.

Komlós Gy, Joób-Fancsaly Á, Pataky L, Shkolnik T, Bogdán S: A dentin dysplasia differenciáldiagnosztikai nehézségei, Esetbemutató. Fogorv. Szle. 2015; 108. 53-56. doi: 10.33891/FSZ.108.2.53-56

Miklós R, Forgó K, **Komlós Gy**, Joób-Fancsaly Á, Ács N: Várandósság és gyógyszerek: Hogyan kezeljük állapotos pácienseket a fogászati rendelőben? Fogorv. Szle. 2019; 112. 3 pp 94-101. doi: 10.33891/FSZ.112.3.94-101

Komlós Gy. Várandós páciensek fogászati ellátása. In: Joób-Fancsaly Á (szerk.), Fogászati páciensek ellátását befolyásoló állapotok és betegségek. Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, Budapest, 2022: 33-49.

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, **Dr. Németh Zsolt** docens Úrnak, hogy bevezetett a kutatás világába. Kivételes hozzáértésével és számomra igen rokonszenves humorával vezetett végig fokozatszerzésem minden eddigi állomásán. Köszönöm, hogy tudásával hozzájárult ahhoz, hogy ez a tudományos munka megszülethessen. Szerencsésnek érzem magam, amiért részesülhetek baráti és szakmai támogatásában.

Köszönöm másik témavezetőmnek, **Prof. Dr. Cseh Károlynak** a munkám során nyújtott rengeteg segítséget és szakmai tanácsot.

Hálával tartozom **Dr. Joób-Fancsaly Árpád** docens Úrnak, munkám kezdete óta nyújtott fáradhatatlan segítségéért. Barátsága és hozzám való jósága nélkül ma biztosan nem tarthatnék itt.

Szerencsének érzem magam, amiért tanulhatok **Dr. Bogdán Sándor** docens Úrtól, akinek kimagasló szaktudása számomra mindig is példaértékű lesz. Köszönöm, hogy segítségére mindig számíthatok.

Hálás vagyok **Prof. Dr. Szabó Györgynek** amiért hatalmas tudásával nap, mint nap ösztönöz.

Köszönöm korábbi munkahelyi vezetőmnek **Prof. Dr. Barabás Józsefnek**, hogy segítette tudományos előmeneteletemet.

Külön köszönöm **Dr. Pelyhe Lizának**, hogy segítségemre volt a statisztikai vizsgálatok elvégzésében és kivételes természetével mindig támaszul szolgált.

Köszönöm **Dr. Horváth Ferencnek** a kérdőív megszerkesztésében nyújtott segítségét.

Köszönöm **Dr. Csurgay Katalin** és **Dr. Körmöczy Kinga** kollégáimnak, egyben barátaimnak, amiért nem hagytak eltévedni a fokozatszerzés útvesztőjében, és amiért szakmai hozzáértésükkel segítettek a dolgozat elkészítést.

Köszönettel tartozom rezidensemnek, **Dr. Iványi Attilának**, amiért rendkívüli hozzáállásával és munkabíráásával segíti klinikai munkámat.

Hálás vagyok a Semmelweis Egyetem, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika minden dolgozójának, akik lehetővé tették, hogy a betegellátás mellett legyen időm a tudományos munkám elkészítéséhez.

Köszönöm barátaim töretlen, feltétel nélküli támogatását!

És végül, de nem utolsósorban ajánlom ezt a dolgozatot családom minden tagjának, kiváltképp édesanyámnak, édesapámnak és testvéremnek, akik végtelen szeretetükkel kísérik minden lépésem.

ÁBRAJEGYZÉK

- 1. ábra:** A dohányosok százalékos megoszlása a világon, 2021-ben (forrás: <https://worldpopulationreview.com>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 2. ábra:** Az alkoholfogyasztók százalékos megoszlása a világon, 2021-ben (forrás: <https://worldpopulationreview.com>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 3. ábra:** A világ daganatos megbetegedéseinek 2020-as rangsorolása **férfiak** esetében, az életkor-standardizált mortalitási- és incidencia mutatók alapján (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 4. ábra:** A világ daganatos megbetegedéseinek 2020-as rangsorolása **nők** esetében, az életkor-standardizált mortalitási- és incidencia mutatók alapján (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 03 Mar.. 2023.
- 5. ábra:** A világon előforduló ajak- és szájüregi daganatok 5 éves prevalenciájának kortól és nemtől független becült értékei (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 6. ábra:** Az ajak- és szájüregi daganatos megbetegedések 2020-as incidencia- és mortalitásmegoszlása az EU27 országaiban (forrás: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 7. ábra:** 2020-ban a leggyakoribb daganatos mortalitást okozó rákos megbetegedések megoszlása a világon a férfiak körében, AS mortalitási index (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 8. ábra:** 2020-ban a leggyakoribb daganatos incidenciát mutató rákos megbetegedések megoszlása a világon a férfiak körében, AS incidencia index (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 21 Aug. 2022.
- 9. ábra:** Az ajak- és szájüregi daganatok 2020-as AS incidencia értékei a világon (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 21 Aug. 2022.

10. ábra: Az ajak- és szájüregi daganatok 2020-as AS mortalitás értékei a világon (forrás: <https://gco.iarc.fr>) Accessed 21 Aug. 2022.

11. ábra: Az ajak- és szájüregi daganatok nemek szerinti megoszlása Lengyelországban, 2001 és 2010 között (forrás: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>) Accessed 21 Aug. 2022.

12. ábra: A tumoros és nem tumoros páciensek életkor szerinti megoszlása (saját ábra)

13. ábra: Az orális szex gyakorlásának megoszlása férfiak és nők között (saját ábra)

14. ábra: A PPD és a CAL megoszlása a tumoros és a kontroll csoport betegeinél (saját ábra)

15. ábra: A fogágybetegség gyakorisága iskolai végzettség szerint (saját ábra)

16. ábra: A szájhygiénés index megoszlása az iskolai végzettség alapján (saját ábra)

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. táblázat: Kritériumok a fogáymbetegség súlyosságának meghatározásához, a World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions 2017-ben létrehozott osztályozása szerint (forrás: Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Maley BL, Papanou PN, Sanz M, Tonetti MS. (2018) A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol, 89: S1–8.)

2. táblázat: Az orális laphámcarcinoma lokalizáció szerinti előfordulási gyakorisága (saját táblázat)

3. táblázat: A vizsgált társadalmi-gazdasági kockázati tényezők és életmódbeli szokások különbségei a tumoros és a kontroll csoportban (saját táblázat)

4. táblázat: A férfi és női pácienseknél látható tumoros prevalencia, az alkoholfogyasztási- és dohányzási szokások függvényében (saját táblázat)

5. táblázat: Az eset- és a kontrollcsoport orális státuszának összehasonlítása (saját táblázat)

6. táblázat: A 200 beteg szájhigiénés státusza a dohányzás és az alkoholfogyasztás függvényében (saját táblázat)