



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο Καρκίνος του στόματος στην Κρήτη: Επιδημιολογικά δεδομένα του αρχείου καταγραφής καρκίνου την περίοδο 1992-2013

Φραγκιαδάκης Εμμανουήλ
Στρατιωτικός Χειρουργός Οδοντίατρος
Μεταπτυχιακός Φοιτητής ΠΙΜΣ ΔΥ/ΔΥΥ

- Επιβλέποντες:
1. **Τζανάκης Νικόλαος**,
Αναπληρωτής Καθηγητής
Πνευμονολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
 2. **Λιονής Χρήστος**, Καθηγητής
Γενικής Ιατρικής και
Πρωτοβάθμιας Φροντίδας
Υγείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης
 3. **Βλασιάδης Κων/νος**, Δρ.
Ιατρικής Παν. Κρήτης

Συμβουλευτική επιτροπή: **Σηφάκη-Πιστόλα Δήμητρα**
Επιδημιολόγος MPH, PhD(c),
Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου
Κρήτης, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηράκλειο, Νοέμβριος 2016

Μή κατόκνει μακράν οδόν πορεύεσθαι πρὸς
τούς διδάσκειν τι χρήσιμον επαγγελομένους.
Ισοκράτης

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες Καθηγητές μου κύριο Λιονή Χρήστο (Καθηγητή Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης) και κύριο Τζανάκη Νικόλαο (Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης) για τη βοήθεια που μου προσέφεραν στη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Επίσης ευχαριστώ ιδιαίτερα την κα Σηφάκη-Πιστόλα Δήμητρα (Επιδημιολόγο MPH, PhD(c), Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης) για τη μεγάλη βοήθεια και στήριξη που μου παρείχε στην προσπάθειά μου αυτή. Την επιστημονική ομάδα και το Αρχείο του Κέντρου Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης για την παραχώρηση των δεδομένων και την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων. Τον κύριο Βλασσιάδη Κων/νο (Δρ Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης) για τη βοήθεια που μου προσέφερε. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου για τη συμπαράσταση την υπομονή και την κατανόηση που έδειξε κατά τη διάρκεια συγγραφής της μεταπτυχιακής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	Σελ. 1
Περιεχόμενα	Σελ. 2
Περίληψη	Σελ. 3
Abstract	Σελ. 4
Πίνακας συντημήσεων	Σελ. 4
1. Εισαγωγή	Σελ. 4
1.1 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	Σελ. 4
1.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία ΚΣ	Σελ. 4
1.1.2 Παράγοντες κινδύνου	Σελ. 6
1.1.3 Πρόληψη του καρκίνου του στόματος	Σελ. 8
1.1.4 Διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του στόματος	Σελ. 9
1.2 Αναγκαιότητα - ερευνητικά ερωτήματα	Σελ. 10
2. Σκοπός	Σελ. 12
3. Μεθοδολογία	Σελ. 14
3.1 Περιοχή και πληθυσμός μελέτης	Σελ. 14
3.2 Το ΚΚΚ και οι πηγές πληροφορίας	Σελ. 14
3.3 Το σύστημα καταγραφής και η διαχείριση των δεδομένων	Σελ. 14
3.4 Επιδημιολογικοί δείκτες και στατιστική ανάλυση	Σελ. 15
4. Αποτελέσματα	Σελ. 18
4.1 Νοσηρότητα και θνησιμότητα από ΚΣ	Σελ. 18
4.2 Επιβίωση	Σελ. 19
4.3 Γεωγραφική κατανομή ΚΣ	Σελ. 19
4.4 Παράγοντες κινδύνου ΚΣ	Σελ. 20
5. Συζήτηση	Σελ. 22
5.1 Κύρια αποτελέσματα	Σελ. 22
5.2 Σχόλια υπό το φώς της βιβλιογραφίας	Σελ. 22
5.3 Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης	Σελ. 23
6. Συμπεράσματα	Σελ. 26
7. Βιβλιογραφία	Σελ. 28
Παράρτημα	Σελ. 34

Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας: Ο Καρκίνος του στόματος στην Κρήτη: Επιδημιολογικά δεδομένα του αρχείου καταγραφής καρκίνου την περίοδο 1992-2013

Του: **Φραγκιαδάκη Εμμανουήλ**, Στρατιωτικός χειρουργός οδοντίατρος

Υπό την επίβλεψη των: 1. **Τζανάκης Νικόλαος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2. **Λιονής Χρήστος**, Καθηγητής Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ημερομηνία: Νοέμβριος 2016

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος, Καρκίνος στόματος, Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης, επίπτωση, θνησιμότητα, νοσηρότητα, επιβίωση

Σκοπός: Ο καρκίνος είναι από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως με 8,2 εκατομμύρια θανάτους το 2012. Ο Καρκίνος του Στόματος (ΚΣ) αποτελεί την έκτη συχνότερη μορφή καρκίνου παγκοσμίως ενώ την τελευταία δεκαετία παρατηρούνται αυξητικές τάσεις σε παγκόσμιο επίπεδο ειδικά στις γυναίκες. Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμήσει το φορτίο του ΚΣ στην Κρήτη με όρους νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και να προτείνει παρεμβάσεις στους Δήμους με υψηλό κίνδυνο και σε πληθυσμούς στόχους.

Υλικό μέθοδος: Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος των μελετών του περιφερειακού Κέντρου Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης (ΚΚΚ) από το οποίο χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα για περιπτώσεις ασθενών και θανάτων από ΚΣ την περίοδο 1992-2013 για όλη την Κρήτη (8 Νοσοκομεία, 23 ληξιαρχεία Περιφέρειας Κρήτης). Υπολογίσθηκαν οι σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας (Age-Standardized Incidence Rates-ASIR/100.000/έτος, Age-Standardized Mortality Rates-ASMR/100.000/έτος). Εφαρμόστηκαν μέθοδοι κλασικής και χωρικής στατιστικής σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0,05$.

Αποτελέσματα: Ο μέσος ASIR για την περίοδο 1992-2013 ήταν 1,61/100.000/έτος (ASIR άνδρες = 2/100.000/έτος, ASIR γυναίκες 1,4/100.000/έτος), ενώ ο μέσος ASMR ήταν 0,78/100.000/έτος (ASMR άνδρες = 0,9/100.000/έτος, ASMR γυναίκες = 0,69/100.000/έτος). Στα πέντε (5) χρόνια μετά τη διάγνωση για ΚΣ, η επιβίωση του πληθυσμού ήταν 88,1%. Ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ στους καπνιστές βρέθηκε 2,9 φορές υψηλότερος σε σχέση με τους μη καπνιστές (P-value=0,02), ενώ για τους καταναλωτές αλκοόλ ήταν 1,3 φορές υψηλότερος (P-value 0,03). Σε επίπεδο Δήμων δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις, αλλά αναδείχθηκαν ορισμένοι Δήμοι υψηλότερου φορτίου.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν την εμφάνιση του ΚΣ, ο οποίος φαίνεται να έχει σταθερά αυξητικές τάσεις στην Κρήτη. Η πληροφορία αυτή μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό μελετών πεδίου καθώς και δράσεων ενημέρωσης του πληθυσμιακών ομάδων και περιοχών υψηλού κινδύνου.

Abstract

Title: The oral cancer in Crete: Epidemiological data of CRC during 1992-2013

By: Fragkiadakis Emmanouil

Supervisors: 1.Professor Tzanakis Nikolaos

2.Professor Lionis Christos

Date: November 2016

Keywords: cancer, oral cancer, epidemiology, Cancer Registry Center of Crete, incidence, mortality, morbidity, survival

Aim: Cancer is one of the leading causes of death worldwide, with 8.2 million deaths in 2012. Oral cancer (OC) is the sixth most common type of cancer worldwide and during the last decade it presents an increasing trend especially among women. The purpose of this study is to assess the oral cancer burden in Crete in terms of morbidity and mortality rates, and to propose interventions in high risk municipalities and populations.

Material-Methods: This study is part of the regional Cancer Registry of Crete (CRC) activities. Data were obtained from the CRC's database regarding new cases and deaths from oral cancer during the period 1992-2013 in Crete (8 hospitals, 23 death registries) . The Age-Standardized Incidence Rates (ASIR/ 100,000 / year) and the Age-Standardized Mortality Rates (ASMR/100,000/year) were estimated. Conventional and spatial statistics were performed at a level of significance of 0.05.

Results: The Mean ASIR for the period 1992-2013 was 1.61/100,000/year (ASIR men = 2/100,000/year, ASIR women 1.4/100,000/year), while the average ASMR was 0.78 /100,000/year (ASMR men = 0.9/100,000/year, ASMR women = 0.69 / 100,000 / year). Five (5) years after diagnosis of OC, the survival of the population was 88.1%. The risk of death in smokers was 2.9 times higher than in non-smokers (P-value = 0.02), while alcohol consumers presented 1.3 times greater risk (P-value 0.03). Among municipalities there were no significant variations, but some municipalities presented higher OC burden.

Conclusions: The findings of this study revealed factors that potentially affect the appearance of OC which seems to steadily increase in Crete. This information can contribute to the design of «field studies» and actions to inform population groups and areas in risk.

Κατάλογος συντμήσεων και ελληνικών/αγγλικών όρων

Ελληνική ορολογία	Αγγλική ορολογία	Συντμήσεις
Καρκίνος Στόματος	Oral cancer	ΚΣ
Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος		ΑΚΣ
Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης	Cancer Registry of Crete	ΚΚΚ
ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων	Human Papillomavirus	HPV
Διεθνής οργανισμός ερευνών για τον Καρκίνο	International agency for research on cancer	IARC
Ευρωπαϊκό δίκτυο μητρώων καρκίνου	European network of cancer registries	ENCR
Παγκόσμιος οργανισμός Υγείας	World Health Organization	WHO
Προτύπωση ή προτυπωποίηση	Standardization	
Άμεση και έμμεση προτύπωση	Direct and indirect standardization	
Πρωτυπωμένοι ή σταθμισμένοι δείκτες	Standardized rates	
Αδρόι δείκτες θνησιμότητας	Crude Mortality Rates	CMR
Αδρόι δείκτες επίπτωσης	Crude Incidence Rates	CIR
Σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης	Age Adjusted Incidence Rates	AAIR
Ειδικόι κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας	Age-specific Mortality Rates	ASpMR
Σταθμισμένοι ή προτυπωμένοι ως προς την ηλικία δείκτες θνησιμότητας	Age-standardized Mortality Rates	ASMR
Σταθμισμένες αναλογίες ή λόγοι ή πηλικά θνησιμότητας	Standardized Mortality Ratios	SMRs
Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας	Acquired Immune Deficiency Syndrome	AIDS
Δείκτης αυτοσυσχέτισης	Moran's Index	
Διάστημα εμπιστοσύνης	Confidence Interval	CI

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως με 8,2 εκατομμύρια θανάτους το 2012 (WHO, 2012). Ο καρκίνος του στόματος (ΚΣ) αναγνωρίζεται διεθνώς ως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας (Bosetti C. et al, 2003). Αποτελεί την έκτη συχνότερη μορφή καρκίνου (Davidson BJ. et al, 2001), ενώ μεταξύ των πολλών μορφών κακοήθειας που εμφανίζονται στη στοματική κοιλότητα, το Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα Στόματος (ΑΚΣ) παρουσιάζει την υψηλότερη συχνότητα (95%) (Chen JK. et al, 1991). Το τμήμα της στοματικής κοιλότητας με τη συχνότερη εντόπιση ΑΚΣ είναι η γλώσσα και συγκεκριμένα τα πλάγια χείλη αυτής και ακολουθεί το έδαφος του στόματος (Παπανάκου και συν., 2013). Όσον αφορά στην αιτιολογία του ΑΚΣ, έχει προταθεί ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο με τη συμμετοχή παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ αλλά και ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων Human Papillomavirus (HPV) και ορισμένα γονίδια με ογκογενετικό ρόλο (Neville BW. et al 2009).

Ανατομικά, η στοματική κοιλότητα αρχίζει από τη στοματική σχισμή με τα χείλη και φτάνει ως τον ισθμό του φάρυγγα. Τα όρια που περιβάλλουν τη στοματική κοιλότητα είναι τα χείλη (πρόσθιο), οι παρειές (πλάγια), η σκληρά και η μαλθακή υπερώα (άνω), η γλώσσα και το έδαφος του στόματος (κάτω). Η στοματική κοιλότητα χωρίζεται με τον οδοντικό φραγμό και τα ούλα σε δύο μέρη: το εξωτερικό και μικρότερο που είναι το προστόμιο, και το εσωτερικό και μεγαλύτερο μέρος που καλείται το ιδίως κούλο του στόματος. Ο καρκίνος του στόματος αναπτύσσεται οπουδήποτε μέσα στη στοματική κοιλότητα όμως το κάτω χείλος, η γλώσσα (πρόσθια 2/3) και το έδαφος του στόματος είναι οι περιοχές με τη συχνότερη εντόπισή του (Shah JP. et al, 2003, Chen JK. et al, 1990).

Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες για αντιμετώπιση και θεραπεία του ΚΣ, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης παραμένουν χαμηλά (περίπου 50%) (Jemal A. et al, 2009). Το γεγονός αυτό πιθανά οφείλεται στη μη έγκαιρη διάγνωση παρά το ότι αυτή είναι σχετικά εύκολη (κλινική εξέταση), με αποτέλεσμα ένα μικρότερο προσδόκιμο ζωής, χειρότερη θεραπευτική αντιμετώπιση και χαμηλότερη ποιότητα ζωής των ασθενών (Almangush A., 2015). Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής αλλά και σε αγροτικές περιοχές όπου βέβαια τα επιδημιολογικά δεδομένα από τις χώρες αυτές είναι ελάχιστα και πολλές φορές ανακριβή (Moore SR. et al, 2000).

Παράλληλα, το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών εκτίθενται σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να αποφευχθούν, επισημαίνει την ανάγκη εντονότερης προσπάθειας στον τομέα της πρόληψης (Mao L. et al, 2004).

1.1 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

1.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία ΚΣ.

Ο επιπολασμός του ΚΣ είναι περίπου 3,0% και 1,4% παγκοσμίως σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα (Ferlay J. et al, 2010). Την τελευταία δεκαετία παρατηρούνται αυξητικές τάσεις σε παγκόσμιο επίπεδο ειδικά στις γυναίκες. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην μεταβολή του τρόπου ζωής, όπως αύξηση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ (Curado MP. et al, 2009). Παλιότερα ο

καρκίνος τού στόματος εμφάνιζε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στους άνδρες εν συγκρίση με τις γυναίκες (9:1), ενώ σήμερα η αναλογία αυτή έχει μειωθεί στο 3:1 κατά μέσο όρο (Neville BW. et al, 2009).

Ο ΚΣ παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά κατά την 6^η-7^η δεκαετία της ζωής. Τις τελευταίες δεκαετίες επικρατεί μια σταθερά αυξανόμενη τάση συχνότερης ανάπτυξης του σε ηλικίες <40 ετών (Llewellyn CD. et al, 2003), με κύριο αίτιο την αυξημένη προσβολή από τον ιό HPV λόγω μεταβαλλόμενων σεξουαλικών πρακτικών (Curado MP. et al, 2009).

Η αθροιστική επίπτωση του καρκίνου του στόματος ποικίλλει ανά τον κόσμο. Υπερβαίνει τις 40 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμό σε περιοχές της Γαλλίας (Luce D. et al, 1988), της Φιλανδίας (Tarvainen L. et al, 2008), της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Σιγκαπούρης (Effiom OA. et al, 2008, Laronde DM. et al, 2008). Παρά το ότι η αθροιστική επίπτωση τού καρκίνου της στοματικής κοιλότητας ήταν πτωτική τα τελευταία τριάντα χρόνια, πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η πτωτική αυτή πορεία την τελευταία πενταετία αναστρέφεται, ειδικά στις έγχρωμες γυναίκες και στους λευκούς άντρες (Kingsley K. et al, 2008).

Στις ΗΠΑ το 2008 καταγράφηκαν 15.250 νέες περιπτώσεις ΑΚΣ για τους άνδρες και 7.650 για τις γυναίκες (Weijers M. et al, 2008), ενώ παρατηρήθηκε μείωση στα ποσοστά θνησιμότητας σε σχέση με αυτά του 1990. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ, πάνω από 21.500 νέες περιπτώσεις ΚΣ διαγιγνώσκονται κάθε έτος, ενώ η ετήσια θνητότητα ανέρχεται σε 6.000 (Davidson BJ. et al, 2001). Παρά το ότι ο γυναικείος πληθυσμός εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης σε σχέση με τους άνδρες, η επίπτωση στις γυναίκες έχει σημαντικά αυξητική τάση μειώνοντας τη διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (Chen JK. et al, 1990). Στη Νότια Αμερική τα ποσοστά εμφάνισης ΚΣ είναι υψηλότερα (Moore SR. et al, 2000). Η επίπτωση στη Βραζιλία είναι από τις υψηλότερες παγκοσμίως φθάνοντας στο Σάο Πάολο τα 13,2/100.000 άτομα ετησίως για τους άνδρες.(Curado MP. et al, 2009)

Στην Ασία τα ποσοστά είναι υψηλά. Η υψηλότερη επίπτωση για τους άνδρες (20,6/100,000) έχει καταγραφεί σε περιοχές του Πακιστάν (Curado MP. et al, 2007, Curado MP. et al 2009). Υψηλά ποσοστά κινδύνου στον πληθυσμό της Ινδίας έχουν αποδοθεί στη χρήση προϊόντων καπνού όπως το “betelquid” (Moore SR. et al, 2000, Sankaranarayanan R. et al 1989). Τα ποσοστά κινδύνου είναι υψηλά και στις γυναίκες όπου σε ορισμένες περιπτώσεις υπερβαίνουν ακόμη και αυτά των ανδρών (Moore SR. et al, 2000). Πάντως, τα τελευταία χρόνια ο ρυθμός εμφάνισης ΚΣ στην Κίνα και την Ινδία, εμφανίζει πτωτική τάση και για τα δύο φύλα, σε αντίθεση με την Ιαπωνία όπου παρατηρείται αύξηση των κρουσμάτων (Curado MP. et al 2009). Σύμφωνα με έρευνα των Franceschi S. et al, 2000, σε περιοχές της Ινδίας και των Φιλιππίνων παρουσιάζονται αυξημένες περιπτώσεις ΚΣ στο γυναικείο πληθυσμό.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικανικής ηπείρου σύμφωνα με Ferlay J. et al, 2010 οι άνδρες φαίνεται να έχουν υψηλότερα ποσοστά ΚΣ σε σχέση με τις γυναίκες.

Ο καρκίνος του στόματος παρουσιάζει ετερογένεια μεταξύ των ηπείρων αλλά και εντός των ίδιων των χωρών. Όσον αφορά στην Ευρώπη (χάρτης 1), υψηλά ποσοστά για τους άνδρες παρατηρούνται στις χώρες της κεντρικής και νότιας Ευρώπης, όπως η Σλοβενία (5/100.000) και η Σλοβακία (5,4/100.000), και σε περιοχές της Γερμανίας (5,3/100.000), της βόρειας Ιταλίας (8,4/100.000) και της Ισπανίας (4,9/100.000) (Moore SR. et al, 2000, Parkin DM. et al, 1997). Αντίθετα, τα χαμηλότερα ποσοστά έχουν αναφερθεί σε χώρες της βόρειας Ευρώπης, όπως Σουηδία Δανία και Μεγάλη Βρετανία, αν και τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται και σ' αυτές τις περιοχές αυξητικές τάσεις (La Vecchia C. et al, 2004, Ostman J. et al, 1995), ενώ σε χώρες με υψηλότερα ποσοστά όπως Γαλλία και Ιταλία παρατηρείται μια σχετική

ύφεση (Curado MP. et al, 2009). Στη βόρεια Γαλλία έχει καταγραφεί η υψηλότερη επίπτωση με 49,4 νέες περιπτώσεις/100.000 άνδρες ετησίως (La Vecchia C. et al, 2004). Υψηλά ποσοστά ΚΣ στους άντρες φαίνεται να έχουμε επίσης στη Ρουμανία, Μολδαβία, Ουγγαρία, Λευκορωσία και Πορτογαλία (>22,1/100.000) σύμφωνα με WHO, IARC, 2012. Όσον αφορά στις γυναίκες, στην Ευρώπη τα ποσοστά παραμένουν χαμηλά σε σχέση με τους άνδρες, αν και σχετικά υψηλά ποσοστά απαντώνται σε συγκεκριμένες περιοχές, όπως η βόρεια Γαλλία, η Σκωτία και η Ισλανδία (Moore SR. et al, 2000) αλλά και Βέλγιο, Ολλανδία, Δανία, Ελβετία, Ουγγαρία, Νορβηγία (>6,5/100.000) όπως φαίνεται στο χάρτη 1 (WHO, IARC, 2012).

Χάρτης 1. Επίπτωση καρκίνου στόματος στην Ευρώπη. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Πηγή: WHO, IARC, 2012

Δυστυχώς, στην Ελλάδα τα δημοσιευμένα επιδημιολογικά στοιχεία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Σύμφωνα με Globocan 2008, υπολογίζεται ότι η επίπτωση του ΚΣ στην Ελλάδα ανέρχεται σε 2,3 και 1,3 νέα περιστατικά/100.000 πληθυσμό/έτος για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Σύμφωνα με μελέτη των Zavras AI. et al, 2003, στην Ελλάδα παρατηρείται μια αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισης ΚΣ στον ελληνικό πληθυσμό με 5 νέα περιστατικά/100.000 άτομα ετησίως.

1.1.2. Παράγοντες κινδύνου.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι σημαντικότεροι και περισσότερο τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στόματος είναι το κάπνισμα και το αλκοόλ. Μάλιστα σύμφωνα με τις μελέτες των Effiom OA. et al, 2008, Pelucci C. et al, 2008 και Bosetti C. et al, 2008, ο καπνός και το αλκοόλ έχουν αθροιστική δράση στην πορεία της καρκινογένεσης του στόματος ενώ σύμφωνα με Neville BW. et al, 2009 η συνδυασμένη κατανάλωση οινοπνεύματος και καπνού για μεγάλο χρονικό διάστημα αυξάνει έως και δεκαπέντε φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στη στοματική κοιλότητα.

Ο ΚΣ έχει συνδεθεί άμεσα με όλες τις μορφές καπνίσματος (Neville BW. et al, 2009). Σύμφωνα με το Centers for Disease Control (CDC), 2003, το ποσοστό των καπνιστών μεταξύ των ασθενών με ΚΣ ανέρχεται στα επίπεδα του 80%. Σύμφωνα με Laronde DM. et al, 2008 και Kingsley K. et al, 2008, ο σχετικός κίνδυνος για τους βαρείς καπνιστές υπολογίζεται ότι είναι επτά φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η ποσότητα των τσιγάρων που καταναλώνεται καθώς και το χρονικό διάστημα της χρήσης καπνού αυξάνουν αναλογικά το ποσοστό του σχετικού κινδύνου (IARC, 2004:83). Η χρήση πούρου ή πίπας, όπου ο καπνός παραμένει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέσα στη στοματική κοιλότητα, έχουν συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας (Boffetta P. et al, 2008).

Στην Ασία, η απομύζηση του “betelquid”, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στόματος (Neville BW. et al, 2009) ενώ εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα άτομα που κάνουν χρήση των συγκεκριμένων ουσιών και στα οποία η πιθανότητα ανάπτυξης ΚΣ είναι 19 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Trivedy CR. et al, 2002, IARC, 2004).

Συχνά αναφερόμενος επίσης παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΣ είναι

η κατανάλωση οινοπνεύματος. Έχει υποστηριχθεί ότι η χρήση οινοπνεύματος διαδραματίζει σημαντικό επιβαρυντικό ρόλο ακόμη και σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση καπνού (Bagnardi V. et al, 2009) με το σχετικό κίνδυνο για τους βαρείς πότες να είναι 6 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη πότες. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η αιθυλική αλκοόλη από μόνη της δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα και απαιτείται συνέργεια με άλλους παράγοντες, όπως το κάπνισμα και ο υποσιτισμός για την ανάπτυξη καρκίνου (IARC, 1998). Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χρήση οινοπνεύματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου ακόμη και σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση καπνού (Bagnardi V. et al, 2001). Ένας στους τρεις ασθενείς με ΚΣ έχουν ιστορικό βαριάς κατανάλωσης οινοπνεύματος, ενώ 20% των ασθενών με ηπατική κίρρωση είναι πιθανόν να εμφανίσουν τη συγκεκριμένη κακοήθεια (Boffetta P. et al, 2001).

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα νοσηρότητας σε ηλικίες <40 ετών χωρίς τη συνύπαρξη καπνίσματος και αλκοόλ. Το γεγονός αυτό έχει στρέψει το ενδιαφέρον των ερευνητών στον ιό HPV, (Curado MP. et al, 2009). Τα στελέχη του ιού που συχνότερα απαντώνται είναι τα 16, 18, 31 και 33, τα οποία έχουν ανιχνευτεί και σε προκαρκινικές βλάβες του στόματος (Termine N. et al, 2008). Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η κωδικοποίηση των E6 και E7 πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν αποδόμηση στα ογκοκατασταλτικά γονίδια p53 και pRb, αντίστοιχα (Campisi G. et al, 2009).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για τον ΚΣ είναι η κακή διατροφή, η ακτινοβολία, οι χημικές ουσίες, οι τραυματισμοί από οδοντοστοιχίες και δόντια, η ανοσοκαταστολή και μοριακοί παράγοντες.

Κατά καιρούς, πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε πολυακόρεστα ή σε ζωικά λίπη, όπως το κόκκινο κρέας, στην ανάπτυξη καρκίνου του στόματος (Milner JA. et al, 2004). Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και κυρίως αυτών που έχουν υψηλά επίπεδα καροτίνης και βιταμίνης C σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΣ (Edefonti V. et al, 2012). Μάλιστα, αυξημένα επίπεδα βήτα καροτίνης και βιταμίνης E στο αίμα έχουν προστατευτικό ρόλο και έχει προταθεί η χρήση τους στην αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών (Nagao T. et al, 2000). Γενικότερα, υποστηρίζεται ότι η μεσογειακή δίαιτα στο πλαίσιο μιας ισορροπημένης διατροφής μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του στόματος (Bosetti C. et al, 2003). Η έλλειψη σιδήρου είτε λόγω κακής διατροφής είτε λόγω χρόνιων διαταραχών, όπως το σύνδρομο Plummer-Vinson ή αλλιώς Paterson-Kelly, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ΚΣ (Neville BW. et al, 2009).

Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία θεωρείται ο σπουδαιότερος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση ΚΣ στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων που όμως σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα μεταστάσεων και καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με ενδοστοματική εντόπιση του καρκίνου (Greene FL. et al, 2002). Ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας (Chaturvedi AK. et al, 2009). Χημικοί παράγοντες όπως τα φαινοξυακετικά οξέα, βρίσκονται μεταξύ των πιθανών παραγόντων κινδύνου (Wake M. et al, 1993). Επαγγελματίες με χρόνια έκθεση στους παράγοντες αυτούς συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του στόματος (Huebner WW. et al, 1992).

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα όσον αφορά στον καρκίνο έχει στραφεί στη μοριακή βιολογία με σκοπό την αποκωδικοποίηση της λειτουργία ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων που μέσω της υπερενεργοποίησης ή της καταστολής τους συμμετέχουν στην ανάπτυξη καρκινωμάτων (Neville BW. et al, 2009).

1.1.3. Πρόληψη του καρκίνου του στόματος.

Η πρόληψη για τον ΚΣ μπορεί να διακριθεί σε πρωτογενή και δευτερογενή. Η πρωτογενής πρόληψη αφορά στην αποφυγή των παθογενετικών διεργασιών που μπορεί να οδηγήσουν στη νόσο και αφορούν στην εξουδετέρωση των παραγόντων κινδύνου, αποφυγή έκθεσης σε αυτούς και στην ισχυροποίηση των ατόμων έναντι αυτών. Στον ΚΣ, η πρωτογενής πρόληψη εστιάζεται κυρίως στην ενημέρωση του πληθυσμού για τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος και του οινοπνεύματος, καθώς και στην καθιέρωση ισορροπημένων διατροφικών συνηθειών (Scully C., 1995). Έχει αναφερθεί ότι διακοπή του καπνίσματος στην ηλικία των 50 ετών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΣ κατά 50%, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 90% όταν η διακοπή λάβει χώρα ως την ηλικία των 30 ετών (Bosetti C. et al, 2000).

Σε πολλές χώρες, φορέας ενημέρωσης είναι το ίδιο το κράτος μέσα από επιδοτούμενα προγράμματα που αρχίζουν από τα σχολεία. Ενημερωτικά φυλλάδια και ιστοσελίδες ειδικών στο διαδίκτυο μπορούν να ευαισθητοποιήσουν το κοινό (Lozada-Nur F., 2009). Οι οδοντίατροι, ωτορινολαρυγγολόγοι και παθολόγοι οφείλουν να ενημερώνουν όλους τους ασθενείς τους σε κάθε επίσκεψη για τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΣ και να τους παρέχουν ενημερωτικά φυλλάδια, ειδικά σε αυτούς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου (Kao SY. et al 2009). Τα τελευταία χρόνια, η ανακάλυψη του εμβολίου κατά των ογκογόνων υποτύπων (κυρίως 16 και 18) του ιού HPV για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας άνοιξε νέους ορίζοντες και προοπτικές στο πεδίο της έρευνας (Bosh Fx. et al, 2002). Τέλος, έρευνα γίνεται γύρω από την προληπτική αμυγδαλεκτομή σε άτομα υψηλού κινδύνου, η οποία φαίνεται να μειώνει θεαματικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΣ και στοματοφάρυγγα και ειδικότερα του ΚΣ που σχετίζεται με τον ιό του HPV.

Η δευτερογενής πρόληψη αφορά σε ενέργειες που εφαρμόζονται όταν η νόσος έχει ήδη εγκατασταθεί και αποσκοπούν στην προσυμπτωματική διάγνωση των νοσημάτων σε πρώιμο στάδιο με σχετικά καλύτερη πρόγνωση. Στη δευτερογενή πρόληψη του ΚΣ πρέπει και οφείλει να συμβάλει η ιατρική κοινότητα καθώς πρόκειται για κακοήθεια η οποία προσβάλλει μια ανατομική περιοχή άμεσα προσβάσιμη στην επισκόπηση και στην ψηλάφηση (Speight Pm. et al, 1992). Η δυνατότητα έγκαιρης εντόπισης και διάγνωσης προκαρκινικών ή αρχόμενων καρκινικών βλαβών επισημαίνει τη σπουδαιότητα της δευτερογενούς πρόληψης (Sankaranarayanan R. et al, 1997).

Ο ΚΣ σε ένα μεγάλο ποσοστό αναπτύσσεται σε έδαφος κάποιας προϋπάρχουσας προκαρκινικής βλάβης (Lupulescu Ap. et al, 1996), επιτείνοντας την ανάγκη για συστηματικό έλεγχο του πληθυσμού με πραγματοποίηση λεπτομερούς κλινικής εξέτασης, καταγραφή των βλαβών και διαχωρισμό των ασθενών με βάση το σχετικό κίνδυνο που διατρέχουν για εμφάνιση κακοήθειας (Kao SY. et al 2009). Ο οδοντίατρος οφείλει να κάνει επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας και ψηλάφηση των επιχώριων λεμφαδένων σε κάθε επίσκεψη και να συστήνει τακτικές επανεξετάσεις, ιδίως σε καπνιστές (Epstein JB. et al, 2008).

1.1.4. Διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του στόματος.

Τα τρία βασικότερα σημάδια που υποδεικνύουν την ύπαρξη ΚΣ είναι:

1. τα κόκκινα ή λευκά σημάδια μέσα στο στόμα ή το λάρυγγα
2. κάποιο εξόγκωμα στο εσωτερικό της στοματικής κοιλότητας
3. τα στοματικά έλκη

Ειδικά όταν αυτά επιμένουν για περισσότερο από τρεις εβδομάδες.

Άλλα συνοδά συμπτώματα ΚΣ είναι:

- εμμένων πόνος στο στόμα
- δυσκολία και πόνος κατά την κατάποση
- αλλαγές στη φωνή και δυσκολίες στην ομιλία
- οίδημα στους λεμφαδένες
- ανεξήγητη απώλεια βάρους
- συχνή αιμορραγία ή μούδιασμα στο στόμα

Η διενέργεια **βιοψίας** θεωρείται απαραίτητη σε οποιαδήποτε προκαρκινική βλάβη προκειμένου να καθοριστούν οι ιστολογικοί χαρακτήρες, οι οποίοι αποτελούν μέχρι και σήμερα τον πλέον χρήσιμο δείκτη της πιθανότητας εξαλλαγής. Νέες διαγνωστικές μέθοδοι για μη επεμβατικό τρόπο ανίχνευσης ασυμπτωματικών προκαρκινικών βλαβών βρίσκονται υπό διερεύνηση χωρίς όμως να μπορούν ακόμη να υποκαταστήσουν τη διενέργεια βιοψίας (Patton LL. et al, 2008) πού παραμένει η μέθοδος αναφοράς (gold standard) στη διάγνωση δυνητικά κακοήθων βλαβών στο στοματικό βλεννογόνο. Μοριακοί δείκτες που θα μπορούν έγκυρα και αξιόπιστα να προβλέπουν την πρόγνωση μιας προκαρκινικής βλάβης βρίσκονται υπό έρευνα (Lin SC. et al, 2005).

Με τη βοήθεια σύγχρονων ερευνητικών μεθόδων, όπως είναι η PCR και ο *in situ* υβριδισμός, εντοπίζονται μεταλλαγμένα στελέχη γονιδίων και πρωτεϊνών (Shao ZM. et al, 1995, Hung KF., 2006). Πρωτεΐνες, όπως η ιντερλευκίνη IL-8, από τον ορό του αίματος ή ακόμη και από το σάλιο ίσως μπορέσουν στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες πρόγνωσης (Wong DT. et al, 2006). Τέλος συνιστώνται συστηματικές επανεξετάσεις με κλινική αξιολόγηση και αξιοποίηση των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων (Kao SY. et al, 2009).

Η **θεραπεία** του ΚΣ εξαρτάται από το μέγεθος του καρκίνου και από το κατά πόσο έχει ή δεν έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες του τραχήλου και μπορεί να περιλαμβάνει:

- Χειρουργική αντιμετώπιση
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία
- Συνδυασμό των παραπάνω θεραπειών

Η καλύτερη θεραπεία του ΚΣ είναι η χειρουργική επέμβαση ενώ για μεγαλύτερους όγκους που έχουν εξαπλωθεί στους λεμφαδένες συνιστάται συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας με στόχο τη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί κύματα υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, ώστε να μην μπορούν πλέον να πολλαπλασιαστούν ενώ παράλληλα συμβάλλει στον περιορισμό υπολειμματικών καρκινικών κύτταρων. Η χημειοθεραπεία συνίσταται στη χρήση φαρμάκων που καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα καθιστώντας τα ανίκανα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν ενώ η πρόοδος της μοριακής βιολογίας μας προσανατολίζει στην εφαρμογή νέων χημειοπροφυλακτικών μεθόδων (Feller L. et al, 2011).

Πρόσφατες κλινικές μελέτες (Mulshine JL. et al, 2004, Papadimitrakopoulou VA. et al, 2008, Kim JW. et al, 2010, Zhang X. et al, 2008, Rhodus N. et al, 2011) αφορούν στην αντινεοπλασματική δράση παραγόντων που συμμετέχουν σε μοριακές οδούς της καρκινογένεσης ενώ τέλος έχουμε ενθαρρυντικά αποτελέσματα από μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε ο ανθρώπινος αδενοϊός-p53 (ONYX-015), (Rudin CM. et al, 2003, Li Y. et al, 2009). Η ακτινοθεραπεία, όπως και η χειρουργική επέμβαση, μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικά προβλήματα. Μερικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα έμετο ή διάρροια. Άλλα προκαλούν κατακράτηση νερού και μετεωρισμό (αέρια). Οι

ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια ή την αύξηση του βάρους καθώς και άλλα διατροφικά προβλήματα.

1.2 Αναγκαιότητα- ερευνητικά ερωτήματα

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, από τη βιβλιογραφία έχει φανεί πως στις περιοχές της κεντρικής και νότιας Ευρώπης τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας από ΚΣ παρουσιάζουν αυξητικές τάσεις. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και στην Ελλάδα. Ωστόσο στην Ελλάδα και την Κρήτη τα δεδομένα αυτά είναι ελλιπή και κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη και λειτουργία ενός ολοκληρωμένου συστήματος καταγραφής καρκίνου. Ένα τέτοιο παράδειγμα στην Κρήτη είναι το περιφερειακό Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου (ΚΚΚ) που στοχεύει στην πληρέστερη καταγραφή των δεδομένων νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο. Η ολοκληρωμένη καταγραφή και ανάλυση δεδομένων που αφορούν στον ΚΣ, μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τη συχνότητα, τη φυσική του πορεία και την αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισής του καθώς και για την οργάνωση και λειτουργία των υπηρεσιών υγείας ενώ θα αναδείξουν τη σημαντικότητα ανάληψης μέτρων προαγωγής Δημόσιας Υγείας.

Η καταγραφή και ανάλυση δεδομένων μπορεί να βοηθήσει στην ανάδειξη-εξέυρεση νέων παραγόντων κινδύνου γεγονός που θα βοηθήσει στον καλύτερο σχεδιασμό πληρέστερων σχεδίων παρέμβασης για τη μείωση των ποσοστών ΚΣ στην Ελλάδα και την Κρήτη. Παράλληλα η διεξαγωγή μιας τέτοιας μελέτης θα αποτελέσει πηγή γνώσης και πληροφορίας των ειδικών υγείας για την κατάσταση που επικρατεί στην περιοχή μας όσον αφορά τον ΚΣ, ώστε να καταφέρουμε μέσω αυτών μια καλύτερη και ποιοτικότερη ενημέρωση-ευαισθητοποίηση του πληθυσμού, μια πιο πρόωπη διάγνωση των ασθενών με ΚΣ και μια καλύτερη κατ'επέκταση πρόγνωση και ποιότητα ζωής των νοσούντων από το συγκεκριμένο τύπο καρκίνου.

Σύμφωνα με τα πρώτα στοιχεία του ΚΚΚ Κρήτης και τις παρατηρήσεις των εμπειρογνομόνων στο χώρο της υγείας (ιατροί, οδοντίατροι) ο καρκίνος του στόματος αναμένεται να έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Κρήτη πιθανότατα λόγω της αλλαγής του τρόπου ζωής (διατροφή-αλκοόλ-κάπνισμα) του πληθυσμού (ΚΕΕΛΠΝΟ, ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΚΕΕΛΠΝΟ ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2014Αρ.43/ Έτος 4ο ISSN 1792-9016, ΦΩΤΙΟΥ ΣΤ. «Γυναικολογική Ογκολογία», Αθήνα, 2008).

Έτσι τίθενται τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα τα οποία θα κατευθύνουν την παρούσα εργασία:

- α. Ποιο είναι το «φορτίο» της νόσου και της θνησιμότητας στην Κρήτη;
- β. Ποια είναι η κατανομή του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου ανά νομό-δήμο και ποιες οι διαφοροποιήσεις της ανά φύλο, ηλικία και τύπο περιοχής διαμονής (αγροτικός, αστικός και ημιαστικός Δήμος);
- γ. Ποια είναι η διακύμανση της νόσου στο χρόνο (1992-2013) ποιο το ποσοστό επιβίωσης ανά πενταετία και ηλικιακή ομάδα;
- δ. Ποιες οι πληθυσμιακές ομάδες και περιοχές κινδύνου και ποιά η μελλοντική πορεία της νόσου;

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμήσει το φορτίου του ΚΣ στην Κρήτη με όρους νοσηρότητας και θνησιμότητας και στη συνέχεια να συντάξει προτάσεις παρέμβασης ή ιδέες για επόμενες μελέτες παρέμβασης στους Δήμους με υψηλό κίνδυνο και σε πληθυσμούς στόχους.

Επιπρόσθετα τέθηκαν οι ακόλουθοι επιμέρους στόχοι:

- α) Υπολογισμός προτυποποιημένων κατά ηλικία δεικτών θνησιμότητας και νοσηρότητας ανά έτος και για το σύνολο της υπό μελέτη χρονικής περιόδου
- β) Υπολογισμός κατά ηλικία προτυποποιημένων δεικτών θνησιμότητας και νοσηρότητας ανά Δήμο για το διάστημα 1992-2013 και για κάθε έτος ξεχωριστά
- γ) Υπολογισμός των προτυποποιημένων λόγων θνησιμότητας και νοσηρότητας (αναλογία φύλου: γυναίκες/άνδρες και αναλογία περιοχής: αστική/αγροτική)
- δ) Εκτίμηση του ποσοστού της επιβίωσης ανά φύλο, ηλικιακή ομάδα στην Κρήτη και τις επιμέρους γεωγραφικές μονάδες του νησιού
- στ) Ταυτοποίηση των πληθυσμιακών ομάδων και περιοχών κινδύνου και εκτίμηση των αναμενόμενων δεικτών θνησιμότητας και νοσηρότητας για την επόμενη πενταετία.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Περιοχή και πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος των μελετών του περιφερειακού Κέντρου Καταγραφής Καρκίνου της Κρήτης από το οποίο χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα για ασθενείς και αποθανόντες από καρκίνο τού στόματος 1992-2013 για όλη την Κρήτη. Επομένως το σύνολο της Κρήτης και του πληθυσμού της (**623.065** κάτοικοι) αποτελεί την περιοχή και τον πληθυσμό μελέτης (ΕΛΣΤΑΤ 2011).

3.2. Το ΚΚΚ και οι πηγές πληροφορίας

Το ΚΚΚ είναι μέλος του international agency for research on cancer (IARC) και του European network of cancer registries (ENCR). Έχει ως στόχο την συστηματική και ολοκληρωμένη καταγραφή των περιπτώσεων και των θανάτων από καρκίνο στο νησί ώστε να προτείνει έγκυρες μεθόδους πρόληψης και διαχείρισης. Ιδρύθηκε το 1992 στην Κρήτη και καλύπτει όλους τους νομούς του νησιού, με πληθυσμό περίπου 622.913 άτομα. Οι επιμέρους στόχοι του κέντρου ΚΚΚ περιλαμβάνουν τη δημοσίευση δεδομένων αναφορικά με την θνησιμότητα και τη νοσηρότητα από καρκίνο, τη συνεργασία για τον καθορισμό μεθοδολογικών προτύπων και τη δημιουργία ενός πρότυπου πλαισίου έρευνας για την προστασία των δεδομένων, τις τεχνικές συλλογής δεδομένων και την εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου ψηφιακού συστήματος ενημέρωσης καρκίνου.

Το ΚΚΚ συλλέγει δεδομένα από τα οκτώ (8) Δημόσια Νοσοκομεία της 7^{ης} ΥΠΕ Κρήτης καθώς και από τα είκοσι τρία (23) ληξιαρχεία της Περιφέρειας Κρήτης (Χάρτης 2).

Χάρτης 2: Χάρτης περιοχής μελέτης. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

3.3. Το σύστημα καταγραφής και η διαχείριση των δεδομένων

Το ΚΚΚ χρησιμοποιεί ένα σύγχρονο σύστημα καταγραφής κατευθυνόμενο από το διεθνές μεθοδολογικό πλαίσιο. Πιο συγκεκριμένα, η καταγραφή πραγματοποιείται μέσω ενός αναβαθμισμένου ψηφιακού συστήματος παρακολούθησης – καταγραφής του καρκίνου (CMS). Το ψηφιακό σύστημα (CMS) του ΚΚΚ είναι κατάλληλο για εισαγωγή και διαχείριση των “bigdata” (μεγάλου όγκου δεδομένων), σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα κωδικοποίησης της νόσου (ICD-10) και προστασίας προσωπικών δεδομένων. Στον πίνακα 1 φαίνεται η ταξινόμηση των κακώθων νεοπλασμάτων του στόματος σύμφωνα με ICD-10.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Κακώθων Νεοπλασμάτων Στόματος σύμφωνα με ICD-10

Επιπρόσθετα, σημαντικός παράγοντας στη διαχείριση των δεδομένων είναι η διασφάλιση της προστασίας των ευαίσθητων και προσωπικών δεδομένων, μέσω τεχνικών κρυπτογράφησης και κωδικοποίησης της πληροφορίας. Παράλληλα, η πρόσβαση στα πρωτογενή δεδομένα είναι περιορισμένη και επιτρέπεται μόνο σε συνεργάτες του κέντρου με ειδικά δικαιώματα «χρήστη» του συστήματος καταγραφής. Τέλος, διενεργούνται συστηματικοί έλεγχοι ποιότητας των δεδομένων οι οποίοι γίνονται σε τρία στάδια [α) από τους καταγραφείς της πληροφορίας (100% πληροφορίας), β) από τον επιδημιολόγο και διαχειριστή του συστήματος καταγραφής (100% πληροφορίας), γ) από ιατρούς-ογκολόγους (επανελέγχος του 30% των δεδομένων ανά καταγραφέα)].

Οι ποσοτικοί δείκτες ελέγχου ποιότητας αποτελούν ένα μεγάλο μέρος της ρουτίνας κάθε μητρώου καταγραφής προκειμένου να βοηθήσουν αποτελεσματικά στον έλεγχο του καρκίνου, στη χάραξη πολιτικής δημόσιας υγείας, την εκπαίδευση υγείας και την ακαδημαϊκή διδασκαλία, την έρευνα και τις επιστημονικές δραστηριότητες. Ένα σύνολο δεικτών ελέγχεται συνήθως από τα μητρώα καρκίνου για την αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων που υποβάλλονται προς δημοσίευση στο “Cancer Incidence in Five Continents”, από την IARC (Curado MP. et al, 2009). Όλοι οι ποιοτικοί δείκτες του ΚΚΚ πληρούν τα κριτήρια της IARC. Τρεις βασικοί δείκτες είναι ευρέως αναγνωρισμένοι στην ενίσχυση ελέγχου του καρκίνου: η πληρότητα, η εγκυρότητα και η επικαιρότητα (σωστός χρόνος συλλογής, επεξεργασίας και δημοσίευσης) (Bray F. et al, 2009). Οι ειδικοί της υγείας πρέπει να συμβάλλουν στην αποτελεσματική απόδοση των εν λόγω δεικτών. Στο ΚΚΚ, οι καταγραφείς από κοινού με επιδημιολόγους συμμετείχαν στην «πληρότητα» ελέγχου (ποσοστό των περιπτώσεων καρκίνου στον οριοθετημένο γενικό πληθυσμό της Κρήτης, όπως καταγράφεται στη βάση δεδομένων του ΚΚΚ). Είχαν επίσης ενεργό ρόλο στον έλεγχο «εγκυρότητας» (ποσοστό των περιπτώσεων καρκίνου με ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, π.χ. ηλικία, που έχουν πραγματικά αυτό το χαρακτηριστικό, όπως απεικονίζεται από τη βάση δεδομένων). Επιπλέον, προσφέρονται οδηγίες και συμβουλές για τη διατήρηση της «επικαιρότητας» του μητρώου (αφαίρεση και ο χρόνος για την υποβολή κάθε τύπου δεδομένων) (Parkin DM. et al, 2009).

Το ΚΚΚ πέτυχε υψηλό βαθμό αξιολόγησης της ποιότητας και στις τρεις περιπτώσεις (98%).

3.4. Επιδημιολογικοί δείκτες και στατιστική ανάλυση

Στο πλαίσιο της εκτίμησης του φορτίου της νόσου υπολογίσθηκαν οι κατάλληλοι δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας από ΚΣ στην περιοχή για όλη την Κρήτη, ανά Νομό και ανά δήμο: Αδρόι δείκτες επίπτωσης (Crude Incidence Rates, CIR), σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (Age Adjusted Incidence Rates, AAIR), Αδρόι δείκτες θνησιμότητας (Crude Mortality Rates, CMR), οι ειδικοί κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας (Age-specific Mortality Rates, ASpMR), οι σταθμισμένοι ή προτυπωμένοι ως προς την ηλικία δείκτες θνησιμότητας (Age-standardized Mortality Rates-ASMR) και οι σταθμισμένες αναλογίες ή λόγοι ή ηλίκια θνησιμότητας (Standardized Mortality Ratios- SMRs).

Οι σταθμισμένοι δείκτες θνησιμότητας υπολογίσθηκαν με την μέθοδο της άμεσης προτυποποίησης, με πρότυπο πληθυσμό τον ευρωπαϊκό του 2001 (επιλέχθηκε ως μέσο έτος απογραφής για την περίοδο 1992-2013). Οι δείκτες υπολογίσθηκαν για την ολική θνησιμότητα από το 1992 έως το 2013 (σύνολο περιπτώσεων) αλλά και ανά έτος (περιπτώσεις ανά έτος) ακολουθώντας τον ακόλουθο τύπο και διαδικασία.

$$\text{Directly standardized rate} = \frac{\sum (\text{stratum-specific rates} \times \text{standard weights})}{\sum (\text{standard weights})}$$

Αντίστοιχα για τον υπολογισμό των SMRs (%) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της έμμεσης προτύπωσης (Naing 2000).

Η ανάλυση των δεικτών έγινε μέσω της κλασικής στατιστικής αλλά και της χωρικής στατιστικής. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν οι σταθμισμένοι δείκτες ως πιο αντιπροσωπευτικοί. Για τον υπολογισμό των δεικτών και την διεξαγωγή των γραφημάτων αλλά και των πρώτων στατιστικών στοιχείων, χρησιμοποιήθηκαν οι αυτοματοποιημένες διαδικασίες που παρέχει το πληροφοριακό σύστημα του ΚΚΚ. Το σύστημα αυτό διασυνδέεται με το λογισμικό STATA και ArcGIS. Στόχος ήταν ο έλεγχος κανονικότητας των κατανομών των μεταβλητών (Kolmogorov-Smirnov και chi-square) [pvalue<0.05 για όλες τις μεταβλητές], η δημιουργία διαγραμμάτων ως προς τους Νομούς, τα έτη και το φύλο, η εκτίμηση της επιβίωσης από το 1^ο έως το 10^ο έτος από τη διάγνωση (Rich JT. et al., 2010), καθώς και ο υπολογισμός ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου παλινδρόμησης για τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου (Logistic regression, $\alpha=0,005$).

Στην συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε το χωρικό λογισμικό ArcGIS (ArcMap 10.2.3.) για τη δημιουργία χαρτών κατανομής των AAIR και ASMR (ανά Δήμο), τον έλεγχο χωρικής αυτοσυσχέτισης μέσω του δείκτη αυτοσυσχέτισης Moran's Index. Ο Moran's I είναι ένας δείκτης αυτοσυσχέτισης και εξετάζει το εάν η κατανομή των περιπτώσεων νοσηρότητας και θανάτου είναι τυχαία ή αν ακολουθεί κάποιο χωρικό πρότυπο (pattern) το οποίο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Εάν Moran's I < 0 τότε το φαινόμενο είναι τυχαίο ενώ όταν Moran's I > 0 έχουμε ομαδοποίηση (clustering). Αν η κατανομή στο χωροχρόνο δεν είναι τυχαία, πραγματοποιείται ομαδοποίηση των Δήμων σε low-low clusters (Δήμοι με χαμηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα που τείνουν να συνορεύουν με Δήμους με χαμηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα), low-high (Δήμοι με χαμηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα που τείνουν να συνορεύουν με Δήμους με υψηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα), high-low (Δήμοι με υψηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα που τείνουν να συνορεύουν με Δήμους με χαμηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα), και high-high (Δήμοι με υψηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα που τείνουν να συνορεύουν με Δήμους με υψηλή νοσηρότητα/θνησιμότητα) (Bilancia 2009, Buntix, 2003). Στην παρούσα πτυχιακή ο δείκτης Moran's I απέδειξε ότι ο ΚΣ ακολουθεί παρόμοιο (ομοιογενές) πρότυπο σε όλη την Κρήτη (Κρήτη: Moran's I= -0.71, Ν. Ηρακλείου: Moran's I= -0.69, Ν. Λασιθίου: Moran's I= -0.65, Ν. Ρεθύμνου: Moran's I= -0.72, Ν. Χανίων: Moran's I= -0.71, p-values<0.05) αλλά αντίθετα παρατηρήθηκαν συσσωρεύσεις περιπτώσεων σε ποικίλες περιοχές.

Για τις ανάγκες της χωρικής ανάλυσης, χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες δεδομένων: 1) η κύρια βάση με τους δείκτες νοσηρότητας/θνησιμότητας και τις νέες περιπτώσεις νοσούντων/θανάτου (βάσει του ακριβή τύπου διαμονής) και 2) μια χωρική βάση η οποία αποτελούνταν από τα εξής στοιχεία: α) η ακτογραμμή της Κρήτης β) τα όρια των Δήμων και Νομών γ) ο πληθυσμός ανά Δήμο και ηλικιακή ομάδα και δ) η έκταση σε τετραγωνικά χιλιόμετρα ανά Δήμο. Σε κάθε στάδιο της ανάλυσης τα δεδομένα γεωαναφέρονταν σύμφωνα με το Ελληνικό σύστημα γεωαναφοράς Greek Grid 87'. Λόγω του μικρού αριθμού δεδομένων ανά Δήμο, δεν κρίθηκε ασφαλής η εφαρμογή μοντέλων πρόβλεψης της μελλοντικής διακύμανσης της νόσου.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Νοσηρότητα και θνησιμότητα από ΚΣ

Για το διάστημα 1992-2013 στην Κρήτη διαπιστώθηκαν 438 νέες περιπτώσεις με διάγνωση ΚΣ εκ των οποίων οι 240 ήταν άνδρες και 198 γυναίκες. Στο αντίστοιχο διάστημα στην Κρήτη καταγράφηκαν 201 θάνατοι από ΚΣ εκ των οποίων οι 110 αφορούσαν άνδρες και 91 γυναίκες.

Όπως φαίνεται στο **γράφημα 1**, ο μέσος κατά ηλικία σταθμισμένος δείκτης νοσηρότητας (Age Adjusted Incidence Rates, AAIR) του πληθυσμού για τα έτη 1992-2013 ήταν 1,61/100.000 ανά έτος. Για το έτος 1992 ο κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας του πληθυσμού ήταν 1,1/100.000 ενώ ο αντίστοιχος δείκτης για το 2013 ήταν 2,4/100.000.

Πιο συγκεκριμένα οι άντρες παρουσίασαν περισσότερες νέες περιπτώσεις από τις γυναίκες (άνδρες: AAIR = 2/100.000/έτος και γυναίκες: AAIR=1,4/100.000/έτος. Για το έτος 1992 ο κατά ηλικία σταθμισμένος δείκτης νοσηρότητας για τους άντρες ήταν 1,5/100.000 ενώ για το έτος 2013 ήταν 2,6/100.000. Αντίστοιχα για τις γυναίκες για το έτος 1992 ο κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας ήταν 0,9/100.000 ενώ για το έτος 2013 ήταν 2,2/100.000.

Γράφημα 1. Νέες περιπτώσεις ΚΣ/100.000/έτος στην Κρήτη, 1992,2013 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Στο **γράφημα 2** φαίνεται πως ο ειδικός κατά ηλικιακή ομάδα δείκτης επίπτωσης παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές του κατά την 6^η και 7^η δεκαετία της ζωής τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες

Γράφημα 2. Ειδικός κατά ηλικιακή ομάδα δείκτης επίπτωσης ΚΣ/100.000 πληθυσμού (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).

Στο **γράφημα 3**, ο μέσος προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας του πληθυσμού για τα έτη 1992-2013 ήταν 0,78/100.000 ανά έτος. Ο αντίστοιχος δείκτης θνησιμότητας για τους άντρες ήταν 0,9/100.000 ενώ για τις γυναίκες 0,69/100.000 ανά έτος.

Ο προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας (ASMR) του πληθυσμού για το έτος 1992 ήταν 0,5/100.000 ενώ για το έτος 2013 ήταν 1,194/100.000. Πιο συγκεκριμένα για τους άντρες, ο προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας για το έτος 1992 ήταν 0,6/100.000 ενώ για το έτος 2013 ήταν 1,275/100.000. Αντίστοιχα στις γυναίκες και για το έτος 1992 ο προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας ήταν 0,386/100.000 ενώ για το έτος 2013 ήταν 1,165/100.000.

Γράφημα 3. Περιπτώσεις θανάτου από ΚΣ/100.000/έτος στην Κρήτη, 1992-2013 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Ο ειδικός κατά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας για τους άντρες στην Κρήτη εμφανίζει την υψηλότερη τιμή του σε άντρες ηλικίας 75-79 ετών (3,1 θάνατοι/100.000 πληθυσμό), ενώ ο αντίστοιχος δείκτης για τις γυναίκες της Κρήτης παρουσιάζει την υψηλότερη τιμή του σε γυναίκες άνω των 85 ετών (1,7

θάνατοι/100.000 πληθυσμό) όπως φαίνεται στο **γράφημα 4**.

Γράφημα 4. Ειδικός ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας/100.000 πληθυσμό. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Σύμφωνα με το **γράφημα 5** η θνησιμότητα από ΚΣ είναι 20% υψηλότερη στις αγροτικές περιοχές και στους ασφαλισμένους του ΟΓΑ από τις αστικές περιοχές και τους λοιπούς ασφαλισμένους αντίστοιχα στην Κρήτη ενώ στους συνταξιούχους και τους Χήρους της Κρήτης η θνησιμότητα από ΚΣ βρέθηκε επίσης 20% υψηλότερη από τους εργαζόμενους και έγγαμους αντίστοιχα (οι διαφοροποιήσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές). Τέλος η θνησιμότητα βρέθηκε περίπου 40% υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν δεύτερη διάγνωση καρκίνου, άλλου πέραν του ΚΣ, ή συνυπάρχουσες άλλες παθήσεις σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν.

Γράφημα 5. Επιλεγμένες αναλογίες δεικτών θνησιμότητας (SMRs) Κρήτη 1992-2013 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

4.2. Επιβίωση

Παρατηρώντας το γράφημα επιβίωσης (**γράφημα 6**), πέντε (5) χρόνια μετά τη διάγνωση για ΚΣ, η επιβίωση του πληθυσμού ήταν 88,1%. Το αντίστοιχο ποσοστό για τους άντρες ήταν 87,8% ενώ για τις γυναίκες 88,8%. Αντίστοιχα, 10 χρόνια μετά τη διάγνωση για ΚΣ η επιβίωση του πληθυσμού ήταν 79,6% ενώ πιο συγκεκριμένα για τους άντρες το αντίστοιχο ποσοστό επιβίωσης ήταν 78,3% και για τις γυναίκες 81,6%. Παρόμοιες τάσεις με την επιβίωση σε επίπεδο Κρήτης, παρατηρήθηκαν και σε επίπεδο Νομών. Σημαντικές διαφοροποιήσεις στην επιβίωση δεν παρατηρήθηκαν ούτε μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Το γράφημα ολικής επιβίωσης έχει ελεγχθεί και ως προς την ηλικία.

Γράφημα 6. Επιβίωση από ΚΣ ανά φύλο στην Κρήτη. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

4.3. Γεωγραφική κατανομή ΚΣ

Η γεωγραφική κατανομή του καρκίνου του στόματος στην Κρήτη για τα έτη 1992-2013 αποτυπώνεται στα γραφήματα που ακολουθούν. Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα της μεθοδολογίας, η κατανομή του ΚΣ στις επιμέρους περιοχές της Κρήτης φαίνεται να ακολουθεί τα πρότυπα του νησιού, παρουσιάζονται μικρές διακυμάνσεις μεταξύ Δήμων. Παρόλα ταύτα, αξίζει να παρατηρήσει κανείς τις διακυμάνσεις αυτές ώστε να εντοπίσει περιοχές που είναι περισσότερο επιβαρυνμένες.

Χάρτης 3. Μέσος κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας από ΚΣ ανά φύλο ανά Δήμο για τα έτη 1992-2013 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Όπως φαίνεται και στο **Χάρτη 3**, για τους άντρες, ο μέσος κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας για τα έτη 1992-2013 εμφάνισε τις υψηλότερες τιμές στους δήμους Κανδάνου-Σελίνου, Ρεθύμνου, Ηρακλείου, Ιεράπετρας και Σητείας (AAIR= 2,0-2,1/100.000/έτος), ενώ για τις γυναίκες τις μεγαλύτερες τιμές του ο μέσος κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας

για τα έτη 1992-2013 παρουσίασε στους δήμους Κανδάνου-Σελίνου, Χανίων, Ρεθύμνου, Φαιστού, Ηρακλείου, Αγίου Νικολάου, Ιεράπετρας και Σητείας με τιμές (AAIR= 1,5-1,6/100.000/έτος).

Για τους άντρες, τις χαμηλότερες τιμές του ο μέσος κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας για τα έτη 1992-2013 εμφάνισε στους δήμους Πλατανιά, Αποκορώνου, Αμαρίου, Γόρτυνας, Αρχανών-Αστερουσίων, Μινώα Πεδιάδος, Χερσονήσου και Οροπεδίου Λασιθίου με τιμές (AAIR= 1,3-1,5/100.000 /έτος).

Αντίστοιχα για τις γυναίκες, ο μέσος κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας για τα έτη 1992-2013 εμφάνισε τις χαμηλότερες τιμές του στους δήμους Πλατανιά, Αποκορώνου, Γόρτυνας και Αρχανών-Αστερουσίων με τιμές (AAIR= 0,8-1,0/100.000/έτος).

Χάρτης 4. Ο μέσος προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας ανά φύλο ανά δήμο για τα έτη 1992-2013 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Ο μέσος προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας για τους άντρες για τα έτη 1992-2013 παρουσίασε τις υψηλότερες τιμές του στους δήμους Κανδάνου-Σελίνου, Χανίων, Ρεθύμνου, Μυλοποτάμου, Φαιστού, Μαλεβιζίου, Ηρακλείου, Αγίου Νικολάου και Ιεράπετρας όπως φαίνεται στο **Χάρτη 4**, με τιμές ASMR=0,8-0,9/100.000/έτος.

Αντίστοιχα για τις γυναίκες, τις υψηλότερες τιμές του ο μέσος προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας για τα έτη 1992-2013 παρουσίασε στους δήμους Κανδάνου-Σελίνου, Χανίων, Ρεθύμνου, Μυλοποτάμου, Ανωγειών, Φαιστού, Μαλεβιζίου, Ηρακλείου, Οροπεδίου Λασιθίου, Αγίου Νικολάου, Ιεράπετρας και Σητείας με τιμές ASMR=0,5-0,7/100.000/έτος.

4.4. Παράγοντες κινδύνου ΚΣ

Όπως φαίνεται από τον **πίνακα 2**, ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ για τους άντρες βρέθηκε να είναι 1,2 φορές υψηλότερος (95% CI= 1,072-1,328, P-value 0,01) σε σχέση με τον αντίστοιχο κίνδυνο για τις γυναίκες.

Όσον αφορά στο στάδιο του καρκίνου κατά τη διάγνωση του ΚΣ, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ όταν αυτός έχει διαγνωσθεί σε στάδιο III είναι 1,4 (95% CI= 1,198-1,601, P-value<0,001) ενώ όταν αυτός έχει διαγνωσθεί σε στάδιο IV ο κίνδυνος είναι 1,9 φορές υψηλότερος (95% CI= 1,327-2,473, P-value<0,001) σε σχέση με τον αντίστοιχο κίνδυνο, όταν διαγιγνώσκεται ΚΣ σταδίου I.

Αντίστοιχα ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ όταν είχαμε 2^η διάγνωση καρκίνου ήταν 1,2 φορές υψηλότερος (95% CI= 1,061-1,340, P-value 0,04) σε σχέση με το να ήταν πρώτη διάγνωση καρκίνου ενώ όταν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, ο κίνδυνος θανάτου από ΚΣ παρατηρήθηκε να είναι 1,2 φορές υψηλότερος (95% CI= 0,725-1,647, P-value 0,173) σε σχέση με το να μην γνωρίζαμε την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού καρκίνου.

Ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ σε καπνιστές βρέθηκε να είναι 2,9 φορές μεγαλύτερος (95% CI=1,629-4,530, P-value 0,02) σε σχέση με μη καπνιστές ενώ ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ όταν ο ασθενής κατανάλωνε αλκοόλ βρέθηκε να είναι 1,3 φορές υψηλότερος (95% CI= 1,152-1,449, P-value 0,03) σε σχέση με απουσία αυτού.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για θάνατο από ΚΣ (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Κύρια αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας θεωρούνται σημαντικά για την επιδημιολογία του καρκίνου του στόματος στην Κρήτη.

Η μελέτη κατάφερε να εκτιμήσει το φορτίο της νόσου στην Κρήτη αλλά και σε κάθε Δήμο και Νομό ξεχωριστά. Μεταξύ των κυρίων ευρημάτων ήταν το ομοιογενές γεωγραφικό πρότυπο της νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των δήμων του νησιού. Επιπρόσθετα, ο ΚΣ στην Κρήτη την περίοδο 1992-2013 είχε αυξητική τάση ενώ τα ποσοστά επιβίωσης ακολούθησαν μια ελαφρώς πτωτική πορεία με το πέρασ των ετών από τη διάγνωση. Τέλος, ως υψηλές ομάδες κινδύνου αναδείχθηκαν οι καπνιστές, οι καταναλωτές αλκοόλ και όσοι είχαν άλλη διάγνωση καρκίνου (πλην του ΚΣ), ή άλλα χρόνια νοσήματα.

Ο καρκίνος του στόματος σε ένα μεγάλο ποσοστό αναπτύσσεται σε έδαφος κάποιας προϋπάρχουσας προκαρκινικής βλάβης (Lupulescu AP. 1996, Scherpan KP. et al, 1999). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), προκαρκινική βλάβη ορίζεται ο μορφολογικά τροποποιημένος ιστός που έχει περισσότερες του φυσιολογικού ιστού πιθανότητες να εξελιχθεί σε κακόηθες νεόπλασμα (Kramer IR. et al 1978). Οι βλάβες αυτές μπορεί είτε να παραμείνουν αμετάβλητες για μακρό χρονικό διάστημα είτε να υποστραφούν είτε να εξαλλαχθούν σε καρκίνο σύμφωνα με Αγγελόπουλος ΑΠ. και συν, 2000. Οι συνηθέστερες και περισσότερο τεκμηριωμένες προκαρκινικές βλάβες του στόματος είναι η Λευκοπλακία, η Ερυθροπλακία και η υποβλεννογόνια ίνωση. Οι βλάβες αυτές ενώ εύκολα διαγιγνώσκονται παρ'όλα αυτά παρατηρείται απουσία ενός πρωτοκόλλου αποτελεσματικής αντιμετώπισης τους, γεγονός που αποτελεί μείζον πρόβλημα (Lozada-Nur F. 2009).

5.2. Σχόλια υπό το φώς της βιβλιογραφίας

Τα αποτελέσματα της έρευνας σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν ότι η Κρήτη φαίνεται να έχει σχετικά χαμηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας, χαμηλότερους από άλλες χώρες της κεντρικής και νότιας Ευρώπης και ανάλογους με αυτούς της βόρειας Ευρώπης. Ενώ σε αρκετές περιοχές της Ευρώπης, όπως για παράδειγμα στη Γαλλία (La Vecchia C. et al, 2004) Γερμανία, Ιταλία (Moore SR. et al, 2000, Parkin DM. et al, 1997), είχαμε αποκλίσεις στους δείκτες νοσηρότητας ανάλογα με την περιοχή διαμονής, στην Κρήτη παρατηρήθηκε μια ομοιογενής γεωγραφική κατανομή.

Όπως παρατηρήθηκε στη διεθνή βιβλιογραφία, έτσι και στη δική μας μελέτη ο ειδικός κατά ηλικιακή ομάδα δείκτης επίπτωσης παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές του κατά την 6^η και 7^η δεκαετία της ζωής τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες

Παρά τους χαμηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας στην Κρήτη, οι δείκτες αυτοί για την Κρήτη είναι σταθερά ανοδικοί από το 1992-2013 για κάθε διαδοχικό έτος. Όπως παρατηρούμε στη διεθνή βιβλιογραφία έτσι και στον πληθυσμό που μελετήθηκε (Κρήτη), παρουσιάζεται μια μεγαλύτερη αύξηση της θνησιμότητας και νοσηρότητας στο γυναικείο φύλο σε σχέση με το αντρικό. Όπως και στον υπόλοιπο κόσμο (Neville BW. et al, 2009) έτσι και στην Κρήτη, αλλά όχι σε μεγάλο βαθμό, η αναλογία ανδρών/γυναικών με ΚΣ έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, πιθανά

λόγω αύξησης του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ από τις γυναίκες αλλά και της ενοχοποίησης και αύξησης προσβολής των γυναικών από τον ιο HPV. Στην Κρήτη παρατηρήθηκαν πιο ομοιογενή και κατά τι υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης από ΚΣ σε σχέση με αυτά παγκοσμίως (περίπου 50%) (Jemal A. et al, 2009). Παρόμοια πρότυπα με την επιβίωση σε επίπεδο Κρήτης, παρατηρήθηκαν και σε επίπεδο Νομών.

Ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ σε καπνιστές βρέθηκε να είναι 2,9 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με μη καπνιστές ενώ ο κίνδυνος για θάνατο από ΚΣ όταν ο ασθενής κατανάλωνε αλκοόλ βρέθηκε να είναι 1,3 φορές υψηλότερος σε σχέση με απουσία αυτού. Αυτό έχει φανεί και από ποικίλες μελέτες ανά τον κόσμο όπου ο ΚΣ έχει συνδεθεί άμεσα με όλες τις μορφές καπνίσματος (Neville BW. et al, 2009). Σύμφωνα με το Centers for Disease Control (CDC), 2003, το ποσοστό των καπνιστών μεταξύ των ασθενών με ΚΣ ανέρχεται στα επίπεδα του 80%. Σύμφωνα με Laronde DM. et al, 2008 και Kingsley K. et al, 2008, ο σχετικός κίνδυνος για τους βαρείς καπνιστές υπολογίζεται ότι είναι επτά φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η ποσότητα των τσιγάρων που καταναλώνεται καθώς και το χρονικό διάστημα της χρήσης καπνού αυξάνουν αναλογικά το ποσοστό του σχετικού κινδύνου (IARC, 2004:83). Έχει υποστηριχθεί ότι η χρήση οινόπνευματος διαδραματίζει σημαντικό επιβαρυντικό ρόλο ακόμη και σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση καπνού (Bagnardi V. et al, 2009) με το σχετικό κίνδυνο για τους βαρείς πότες να είναι 6 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη πότες. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η αιθυλική αλκοόλη από μόνη της δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα και απαιτείται συνέργεια με άλλους παράγοντες, όπως το κάπνισμα και ο υποσιτισμός για την ανάπτυξη καρκίνου (IARC, 1998). Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χρήση οινόπνευματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου ακόμη και σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση καπνού (Bagnardi V. et al, 2001). Ένας στους τρεις ασθενείς με ΚΣ έχουν ιστορικό βαριάς κατανάλωσης οινόπνευματος, ενώ 20% των ασθενών με ηπατική κίρρωση είναι πιθανόν να εμφανίσουν τη συγκεκριμένη κακοήθεια (Boffetta P. et al, 2001). Άλλες πληθυσμιακές ομάδες που φάνηκαν να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου είναι άτομα με συνυπάρχουσες νόσους ή με δεύτερη διάγνωση για άλλο καρκίνο.

Οι χαμηλές τιμές στους δείκτες θνησιμότητας στην Κρήτη, ειδικά στα πρώτα χρόνια της μελέτης πιθανά οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες ή επίκτητους παράγοντες που χαρακτηρίζουν τους κρητικούς. Τέτοιοι είναι η μεσογειακή διατροφή (Bosetti C. et al, 2003), περιβαλλοντικές εκθέσεις όπως τη χαμηλή έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους και η καθημερινή άσκηση (περπάτημα, χειρονακτικές εργασίες).

5.3. Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη που γίνεται για την επιδημιολογία και θνησιμότητα τού ΚΣ στην Κρήτη καταγράφοντας μέτρα συχνότητας, δείκτες θνησιμότητας του πληθυσμού ανά φύλο, ηλικία, δήμο και επαγγελματική δραστηριότητα και μάλιστα για χρονική περίοδο άνω των είκοσι (20) ετών. Επιπρόσθετα, αποτελεί το πρώτο βήμα για την μελέτη της νόσου σε επίπεδο Κρήτης και προσέφερε χρήσιμες πληροφορίες για το φόρτιο της νόσου σε επίπεδο Δήμων.

Παρόλα ταύτα, τα αποτελέσματα της παρούσας πτυχιακής δεν μπορούν να γενικευτούν σε επίπεδο Ευρώπης ή επικράτειας. Αφορούν αποκλειστικά τον πληθυσμό της Περιφέρειας της Κρήτης. Επίσης, λόγω του μικρού αριθμού

περιπτώσεων ΚΣ ανά Δήμο, δεν κατέστη δυνατή η διενέργεια επιπρόσθετων μεθόδων στατιστικής και χωρικής ανάλυσης όπως hotspots, και έτσι μείναμε στην περιγραφική μελέτη. Θα πρέπει επίσης να επισημάνουμε την πιθανότητα σφάλματος πληροφορίας κατά τη μεταφορά δεδομένων από τα αρχεία των νοσοκομείων και ληξιαρχείων καθώς και του σφάλματος ταξινόμησης των περιπτώσεων με ΚΣ. Το ποσοστό βέβαια των σφαλμάτων αυτών δεν αναμένεται να είναι μεγάλο (<5%) καθώς όπως έχει αναφερθεί αναλυτικότερα στη μεθοδολογία, όλοι οι ποιοτικοί δείκτες του ΚΚΚ πληρούν τα κριτήρια της IARC σε ποσοστό 98%.

Προκειμένου να περιορισθούν οι αδυναμίες και τα πιθανά σφάλματα της μελέτης, έγινε χρήση των σταθμισμένων δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας σε όλα τα στάδια της ανάλυσης, αφού πρώτα είχε πραγματοποιηθεί ένας ολοκληρωμένος έλεγχος ποιότητας και ταξινόμησης των δεδομένων.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας συμπεραίνουμε ότι είναι σημαντικό να δοθεί βαρύτητα σε αυτή τη μελέτη και να αξιοποιηθούν τα αποτελέσματά της σε επίπεδο Κρήτης. Θα πρέπει στα επόμενα χρόνια να συνεχιστεί και να ενισχυθεί η λειτουργία του ΚΚΚ και να γίνουν παρεμβάσεις στον πληθυσμό της Κρήτης (ενημερώσεις) ειδικά στους Δήμους με την υψηλότερη θνησιμότητα (πχ. Ηρακλείου, Ρεθύμνου κα.). Αυτό απαιτεί τη στήριξη της 7^{ης} Υ.ΠΕ. και της Περιφέρειας Κρήτης σε συνεργασία με δομές Υγείας και επαγγελματίες υγείας (Οδοντίατροι ΩΡΛ και ιατροί-οδοντιατρικοί σύλλογοι) του νησιού.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας ανέδειξαν την ανάγκη διοργάνωσης παρεμβάσεων δημόσιας υγείας για τον περιορισμό και αναστροφή της κατάστασης με την ενημέρωση του πληθυσμού. Κυρίαρχο ρόλο σ' αυτό θα πρέπει να έχει το ΚΚΚ με τη συνεχή καταγραφή και ανάλυση των δεδομένων για την 7^η Υ.ΠΕ. Επιπρόσθετα, αναγκαία κρίνεται η άμεση διενέργεια ημερίδων ενημέρωσης σε Δήμους με υψηλή θνησιμότητα σε ΚΣ (Ηρακλείου, Ρεθύμνου κα) καθώς και προληπτικών ελέγχων στις γυναίκες των δήμων Κανδάνου-Σελίνου, Χανίων, Ρεθύμνου, Μυλοποτάμου, Ανωγείων, Φαιστού, Μαλεβιζίου, Ηρακλείου, Οροπεδίου Λασιθίου, Αγίου Νικολάου, Ιεράπετρας και Σητείας όπως και σε άνδρες στους δήμους Κανδάνου-Σελίνου, Χανίων, Ρεθύμνου, Μυλοποτάμου, Φαιστού, Μαλεβιζίου, Ηρακλείου, Αγίου Νικολάου και Ιεράπετρας καθώς παρουσιάζουν τους υψηλότερους δείκτες θνησιμότητας ΚΣ στα δύο φύλα αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με την ενεργοποίηση των κέντρων υγείας-ΚΥ και με τη συμμετοχή κινητών μονάδων της περιφέρειας Κρήτης.

Το ΚΚΚ είναι μια μονάδα η οποία εκτελεί σπουδαίο έργο στην καταγραφή του καρκίνου στην Κρήτη και είναι ανάγκη να αξιοποιηθεί για την ενίσχυση τού ταχύτερου και εγκυρότερου ελέγχου του ΚΣ. Η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για περαιτέρω έρευνα στην ανάδειξη παραγόντων κινδύνου του ΚΣ αλλά και αιτιών της σταθερής αυξητικής τάσης τού ΚΣ στην Κρήτη όπως για παράδειγμα ο ιός HPV, η διατροφή, η άσκηση ενώ αντίστοιχα θα μπορούσε να αποτελέσει σταθμό σε μελλοντικές μελέτες του ΚΚΚ για αποτύπωση αναστροφής της κατάστασης μέσω των παρεμβάσεων που προτάθηκαν από την παρούσα μελέτη.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ALMANGUSH A., Histopathological predictors of early stage oral tongue cancer 2015, p4-5
2. BAGNARDI V., BLANGIARDOM, LA VECCHIA C, CORRAO G. A metaanalysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001, 85:1700–1705
3. Bilancia M., Fedespina A (2009), Geographical clustering of lung cancer in the province of Lecce, Italy: 1992-2001. *Int J Health Geogr.* 8 p. 40
4. BOFFETTA P., HECHT S, GRAY N, GUPTA P, STRAIF K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008, 9:667–675
5. BOFFETTA P., YE W, ADAMI HO, MUCCI LA, NYRÉN O. Risk of cancers of the lung, head and neck in patients hospitalized for alcoholism in Sweden. *Br J Cancer* 2001, 85:678–682
6. BOSETTI C., GALLUS S, TRICHOPOULOU A, TALAMINI R, FRANCESCHI S, NEGRI E ET AL. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12:1091–1094
7. BOSETTI C., FRANCESCHI S, LEVI F, NEGRI E, TALAMANI R, LA VECCHIA C. Smoking and drinking cessation and the risk of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2000, 83:689–69152
8. BOSH FX., LORINCZ A, MUÑOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *JClinPathol* 2002, 55:244–265
9. BRAY F., Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):747-55.
10. Buntinx F., Geys H., Lousbergh D., et al (2003), Geographical differences in cancer incidence in the Belgian province of Limburg. *European Journal of Cancer.* 39 p. 2060-2065.
11. CAMPISI G., GIOVANNELLI L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *HeadNeckOncol* 2009, 1:8
12. CHATURVEDI AK., MADELEINE MM, BIGGAR RJ, ENGELS EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101:1120–1130
13. CHEN JK., EISENBERG E, KRUTCHKOFF DJ, KATZ RV. Changing trends in oral cancer in the United States, 1935 to 1985: A Connecticut study. *JOralMaxillofacSurg* 1991, 49:1152–1158
14. CHEN JK., KATZ RV, KRUTCHKOFF DJ. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 1990, 66:1288–1296
15. CURADO MP., HASHIBE M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009, 21:194–200
16. CURADO MP., EDWARDS B, SHIN HR. Cancer incidence in five continents. Vol IX, IARC scientific publication no 160, 2007 (available at: <http://www.dep-iarc.fr/>)
17. DAVIDSON BJ. Epidemiology and Etiology. In: Shah JP, Patel SG, editors. *Cancer of the Head and Neck.* London, BCDeckerInc, 2001

18. EDEFONTI V., HASHIBE M, AMBROGI F, PARPINEL M, BRAVI F, TALAMINI R ET AL. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol* 2012, 23:1869–1880
19. EFFIOM OA., Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1595-9
20. EPSTEIN JB., GORSKY M, CABAY RJ, DAY T, GONSALVES W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: Role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008, 54:870–875
21. FELLER L., LEMMER J. Cell transformation and the evolution of a field of precancerization as it relates to oral leukoplakia. *Int J Dent* 2011, 2011:321750
22. FERLAY J., SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base no 10, Lyon, France, 2010 (available at: <http://globocan.iarc.fr>)
23. FRANCESCHI S., BIDOLI E, HERRERO R, MUÑOZ N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: Etiological clues. *Oral Oncol* 2000, 36:106–115
24. GREENE FL., PAGE DL, FLEMING ID. Lip and oral cavity. In: *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Springer-Verlag, New York, 2002:23–32
25. HUEBNER WW., SCHOENBERG JB, KELSEY JL, WILCOX HB, McLAUGHLIN JK, GREENBERG RS ET AL. Oral and pharyngeal cancer and occupation: A case-control study. *Epidemiology* 1992, 3:300–309
26. HUNG KF., CHANG CS, LIU CJ, LUI MT, CHENG CY, KAO SY. Differential expression of Ecadherin in metastatic lesions comparing to primary oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2006, 35:589–594
27. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press, Lyon, 2004:83
28. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Betelquid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines. IARC Press, Lyon, 2004:85
29. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Alcohol drinking. IARC Press, Lyon, 1998:40
30. JEMAL A., SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009, 59:225–249
31. JOHNSON N. Tobacco use and oral cancer: A global perspective. *J Dent Educ* 2001, 65:328–339
32. KAO SY., CHU YW, CHEN YW, CHANG KW, LIU TY. Detection and screening of oral cancer and pre-cancerous lesions. *J Chin Med Assoc* 2009, 72:227–233
33. KIM JW., AMIN AR, SHIN DM. Chemoprevention of head and neck cancer with green tea polyphenols. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010, 3:900–909
34. KINGSLEY K., O'Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals statespecific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health* 2008; 8:87

35. KRAMER IR., Lucas RB, Pindborg JJ, et al. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *OralSurgOralMedOralPathol* 1978;46:518-39
36. LARONDE DM., Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP. Oral cancer: just the facts. *J Can Dent Assoc* 2008; 74:269-72
37. LA VECCHIA C., LUCCHINI F, NEGRI E, LEVI F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 2004, 40:433-439
38. LI Y., LI LJ, ZHANG ST, WANG LJ, ZHANG Z, GAO N ET AL. In vitro and clinical studies of gene therapy with recombinant human adenovirus-p53 injection for oral leukoplakia. *ClinCancer Res* 2009, 15:6724-6731
39. LIN SC., LIU CJ, KO SY, CHANG HC, LIU TY, CHANG KW. Copy number amplification of 3q26-27 oncogenes in microdissected oral squamous cell carcinoma and oral brushed samples from areca chewers. *J Pathol* 2005, 206:417-422
40. LLEWELLYN CD., LINKLATER K, BELL J, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: A descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* 2003, 39:106-114
41. LOZADA-NUR F. A treatment for oral precancerous lesions: Why do we not yet have a treatment? *MedOralPatolOralCirBucal* 2009, 14:E159-E162
42. LUCE D., Guenel P, Leclerc A, Brugere J, Point D, Rodriguez J. Alcohol and tobacco consumption in cancer of the mouth, pharynx, and larynx: a study of 316 female patients. *Laryngoscope* 1988; 98:313-6
43. LUPULESCU AP. Control of precancer cell transformation into cancer cells: Its relevance to cancer prevention. *CancerDetectPrev* 1996, 20:634-647
44. MAO L., HONG WK, PAPADIMITRAKOPOULOU VA. Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell* 2004, 5:311-316
45. MILNER JA. Molecular targets for bioactive food components. *JNutr* 2004 134:2492S-2498S
46. MOORE SR., JOHNSON NW, PIERCE AM, WILSON DF. The epidemiology of mouth cancer: A review of global incidence. *Oral Dis* 2000, 6:65-74
47. MULSHINE JL, ATKINSON JC, GREER RO, PAPADIMITRAKOPOULOU VA, VAN WAES C, RUDY S ET AL. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia. *Clin Cancer Res* 2004, 10:1565-1573
48. NAGAO T., IKEDA N, WARNAKULASURIYA S, FUKANO H, YUASA H, YANO M ET AL. Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol* 2000, 36:466-470
49. NAING N. (2000) Easy way to learn Standardization: Direct and Indirect Methods. *Malaysian Journal of Medical Service*. 7 (1) p. 10-15.
50. NEVILLE BW., DAMM DD, ALLEN CM, BOUQUOT JE. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed. Saunders Elsevier, St Louis, 2009:362-452
51. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, et al. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989-an epidemiological study. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995;31B:106-112. doi: 10.1016/0964-1955(94)00018-Y
52. PAPADIMITRAKOPOULOU VA., WILLIAM WN Jr, DANNENBERG AJ, LIPPMAN SM, LEE JJ, ONDREY FG ET AL. Pilot randomized phase II study of celecoxib in oral premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2008, 14:2095-2101

53. PARKIN DM., Cancer Incidence in Five Continents, Volume VII ,1997
54. PARKIN DM., Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):756-64.
55. PATTON LL. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2003, 39:708–723
56. PATTON LL., EPSTEIN JB, KERR AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: A systematic review of the literature. *JAmDentAssoc* 2008, 139:896–905
57. PELUCCHI C., Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:340-4
58. RHODUS N., ROHRER M, PAMBUCCIAN S, KEEL S, BLISS R, SZABO E ET AL. Phase IIa chemoprevention clinical trial of pioglitazone for oral leukoplakia. *J Dent Res* 2011, 90(A):945
59. RICH JT., Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW (2010). "A practical guide to understanding Kaplan–Meier curves.". *Otolaryngol Head Neck Surg*
60. RUDIN CM., COHEN EE, PAPADIMITRAKOPOULOU VA, SILVERMAN S Jr, RECENT W, ELNAGGAR AK ET AL. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003, 21:4546–4552
61. SANKARANARAYANAN R., DUFFY SW, DAY NE, NAIR MK, PADMAKUMARY G. A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. *Int J Cancer* 1989, 44:617–621
62. SANKARANARAYANAN R. Health care auxiliaries in the detection and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997, 33:149–154
63. SCHEPMAN KP., van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 1999;5:206-9
64. SCULLY C. Oral precancer: Preventive and medical approaches to management. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, 31B:16–26
65. SHAH JP., Johnson NW, Batsakis JG, From: Oral cancer, Clinical pathology of oral cancer. Martin Dunitz, Taylor & Francis Group, 2003, pp 77-98
66. SHAO ZM., DAWSON MI, LI XS, RISH AK, SHEIKH MS, HAN QX ET AL. p53 independent G0/G1 arrest and apoptosis induced by a novel retinoid in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995, 11:493–504
67. SPEIGHT PM., ZAKRZEWSKA J, DOWNER MC. Screening for oral cancer and precancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992, 28B:45–48
68. TARVAINEN L., Kyyronen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. *Int J Cancer* 2008; 123:653-9
69. TRIVEDI CR., CRAIG G, WARNAKULASURIYA S. The oral health consequences of chewing areca nut. *AddictBiol* 2002, 7:115–125
70. TERMINE N., PANZARELLA V, FALASCHINI S, RUSSO A, MATRANGA D, LO MUZIO L ET AL. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: A metaanalysis (1988–2007). *Ann Oncol* 2008, 19:1681–1690

71. WAKE M. The urban/rural divide in head and neck cancer –the effect of atmospheric pollution. *ClinOtolaryngolAlliedSci* 1993, 18:298–302
72. WEIJERS M., Ten Hove I, Allard RH, Bezemer DP, van der Waal I. Patients with oral cancer developing from pre-existing oral leukoplakia: do they do better than those with de novo oral cancer? *J Oral Pathol Med* 2008; 37:134-6
73. WONG DT. Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer “oral fluid (saliva), which is the mirror of the body, is a perfect medium to be explorer for health disease surveillance”. *Expert Rev Mol Diagn* 2006, 6:267–272
74. World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical activity and the prevention of cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007
75. World Health Organization, IARC, Cancer of lip, oral cavity and pharynx, 2012
76. ZAVRAS AL., LASKARIS C, KITTAS C, LASKARIS G. Leukoplakia and intraoral malignancies: Female cases increase in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003, 17:25–27
77. ZHANG X., ZHANG H, TIGHIOUART M, LEE JE, SHIN HJ, KHURI FR ET AL. Synergistic inhibition of head and neck tumor growth by green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate and EGFR tyrosine kinase inhibitor. *Int J Cancer* 2008, 123:1005–1014
78. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΑΠ., ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΣΤ, ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ε, Σύγχρονη στοματική και γναθοπροσωπική παθολογία. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 3^η έκδοση, 2000
79. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ, Απογραφή Πληθυσμού-Κατοικιών 2011, Πειραιάς 12 Σεπτεμβρίου 2014
80. ΠΑΠΑΝΑΚΟΥ Σ. και συν. 2013, «Επιδημιολογία, αιτιολογία και πρόληψη του καρκίνου του στόματος»
81. ΦΩΤΙΟΥ ΣΤ., «Γυναικολογική Ογκολογία», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2008, ISBN: 978-960-399-775-7

Παράρτημα

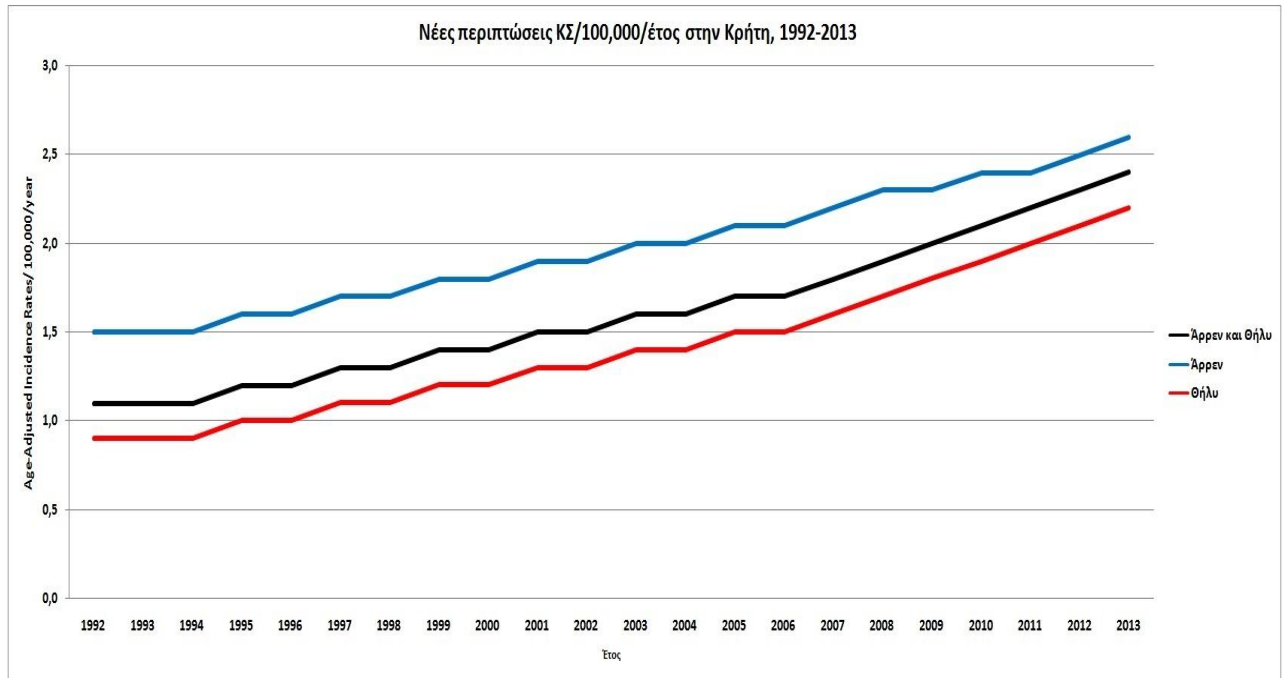
Πίνακας 1: Ταξινόμηση Κακόηθων Νεοπλασμάτων Στόματος σύμφωνα με ICD-10

C00	Malignant neoplasm of lip	Κ.Ν. Χείλους
C01	Malignant neoplasm of base of tongue	Κ.Ν. Βάσης γλώσσας
C02	Malignant neoplasm of other and unspecified parts of tongue	Κ.Ν. Άλλων και μη καθορισμένων τμημάτων της γλώσσας
C03	Malignant neoplasm of gum	Κ.Ν. Ούλων
C04	Malignant neoplasm of floor of mouth	Κ.Ν. Εδάφους στόματος
C05	Malignant neoplasm of palate	Κ.Ν. Υπερώας (Ουρανίσκου)
C06	Malignant neoplasm of other and unspecified parts of mouth	Κ.Ν. Άλλων και μη καθορισμένων τμημάτων του στόματος
C09	Malignant neoplasm of tonsil	Κ.Ν. Αμυδαλών
C10	Malignant neoplasm of oropharynx	Κ.Ν. Στοματοφάρυγγα
C12	Malignant neoplasm of pyriform sinus	Κ.Ν. Απιοειδών κόλπων
C13	Malignant neoplasm of hypopharynx	Κ.Ν. Υποφάρυγγα
C14	Malignant neoplasm of other and ill-defined sites in the lip, oral cavity and pharynx	Κ.Ν. Άλλων και αφαδώς καθορισμένων εντοπίσεων στο χείλος, στοματική κοιλότητα και φάρυγγα
Oral Cancer (C00-C06, C09-C10, C12-C14)		

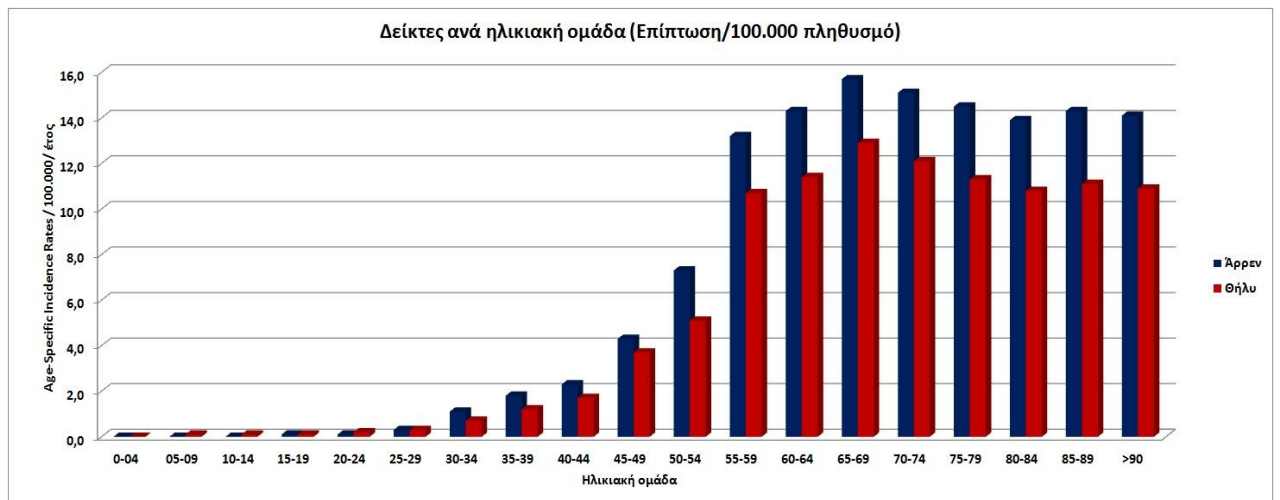
Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για θάνατο από ΚΣ

Παράμετροι	N (%)	RR (95%CI)	Pvalue
Φύλο			0,01
<i>Θήλυ</i>	91 (45,3)	1	
<i>Άρρεν</i>	110 (54,7)	1,2 (1,072-1,328)	
Στάδιο κατά τη διάγνωση			<0,001
<i>0</i>	-	-	
<i>I</i>	2 (1)	1	
<i>II</i>	23 (11,3)	1,1 (1,053-1,148)	
<i>III</i>	61 (30,4)	1,4 (1,198-1,601)	
<i>IV</i>	115 (57,2)	1,9 (1,327-2,473)	
Δεύτερη διάγνωση καρκίνου (πλην ΚΣ)			0,04
<i>Άγνωστο</i>	5 (2,5)	-	
<i>Όχι</i>	72 (35,8)	1	
<i>Ναι</i>	124 (61,7)	1,2 (1,061-1,340)	
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου			0,173
<i>Άγνωστο</i>	10 (5)	-	
<i>Όχι</i>	87 (43,3)	1	
<i>Ναι</i>	104 (51,7)	1,2 (0,725-1,647)	
Κάπνισμα			0,02
<i>Άγνωστο</i>	4 (2)	-	
<i>Όχι</i>	45 (22,4)	1	
<i>Ναι</i>	152 (75,6)	2,9 (1,629-4,530)	
Αλκοόλ			0,03
<i>Άγνωστο</i>	13 (6,5)	-	
<i>Όχι</i>	69 (34,3)	1	
<i>Ναι</i>	119 (59,2)	1,3 (1,152-1,449)	

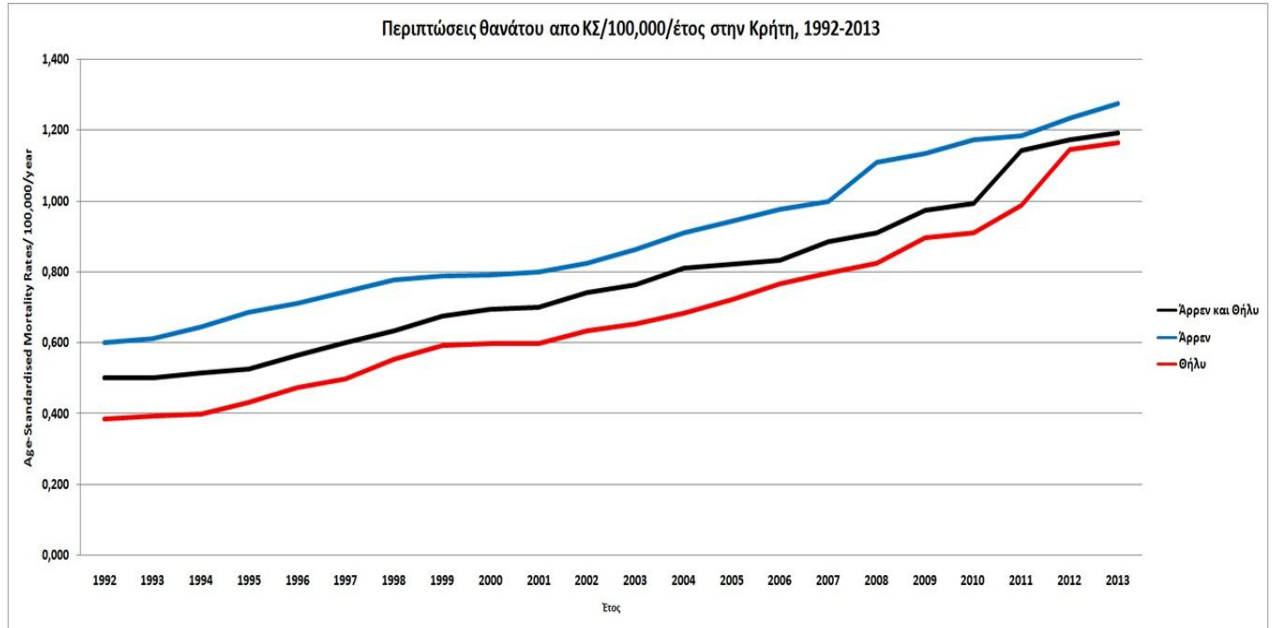
Γράφημα 1. Νέες περιπτώσεις ΚΣ/100.000/έτος, Κρήτη 1992-2013



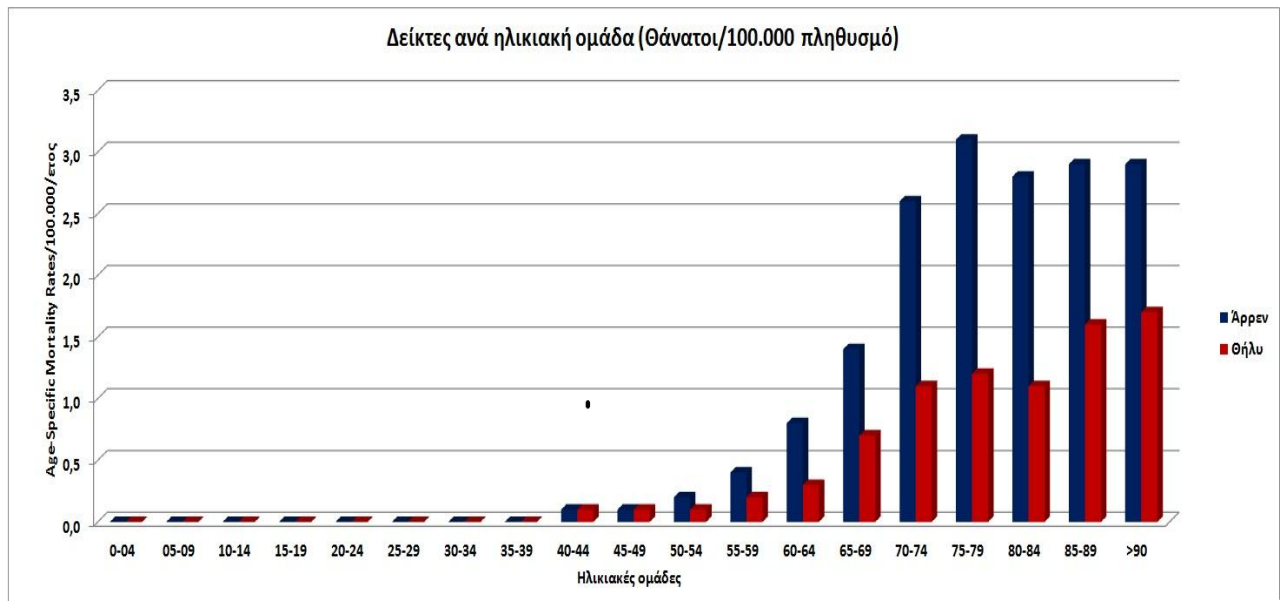
Γράφημα 2: Ειδικός κατά ηλικιακή ομάδα δείκτης επίπτωσης ΚΣ/100.000 πληθυσμού.



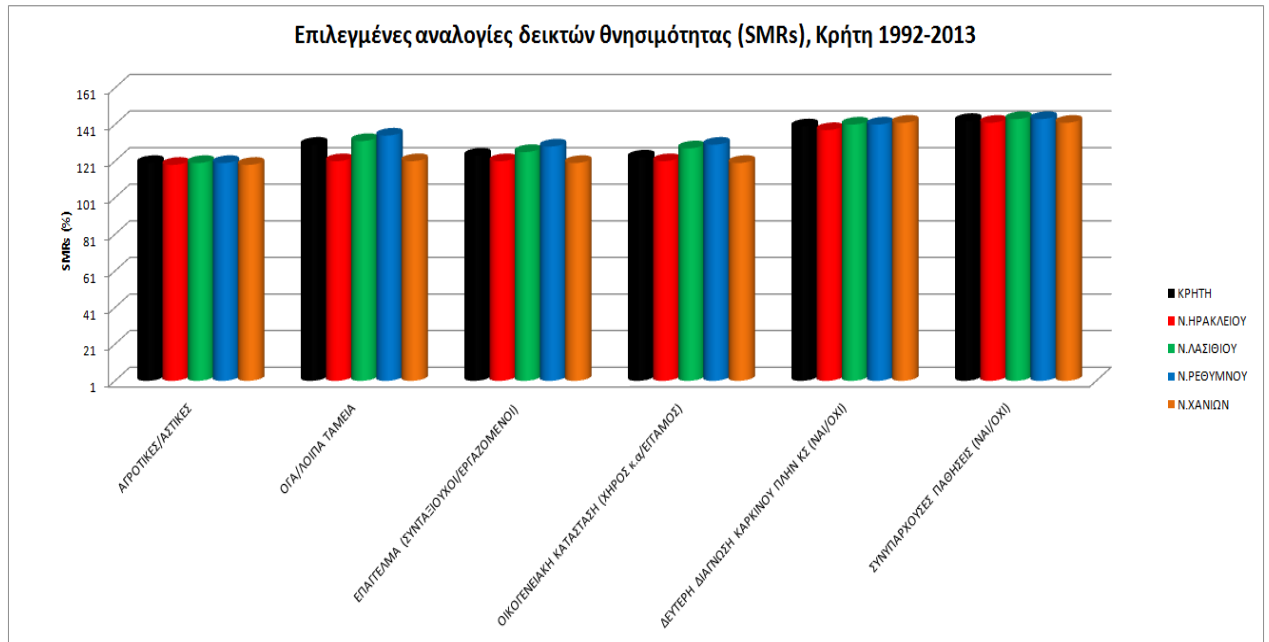
Γράφημα 3. Περιπτώσεις θανάτου από ΚΣ/100.000/έτος, Κρήτη 1992-2013



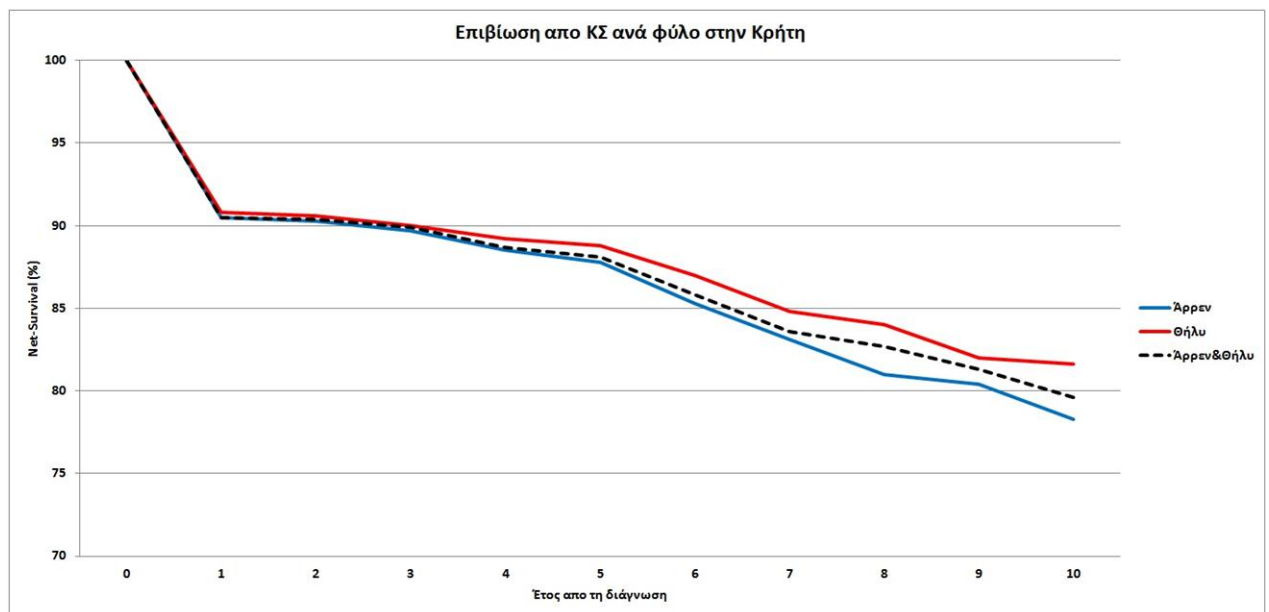
Γράφημα 4: Ειδικός ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας/100.000 πληθυσμού.



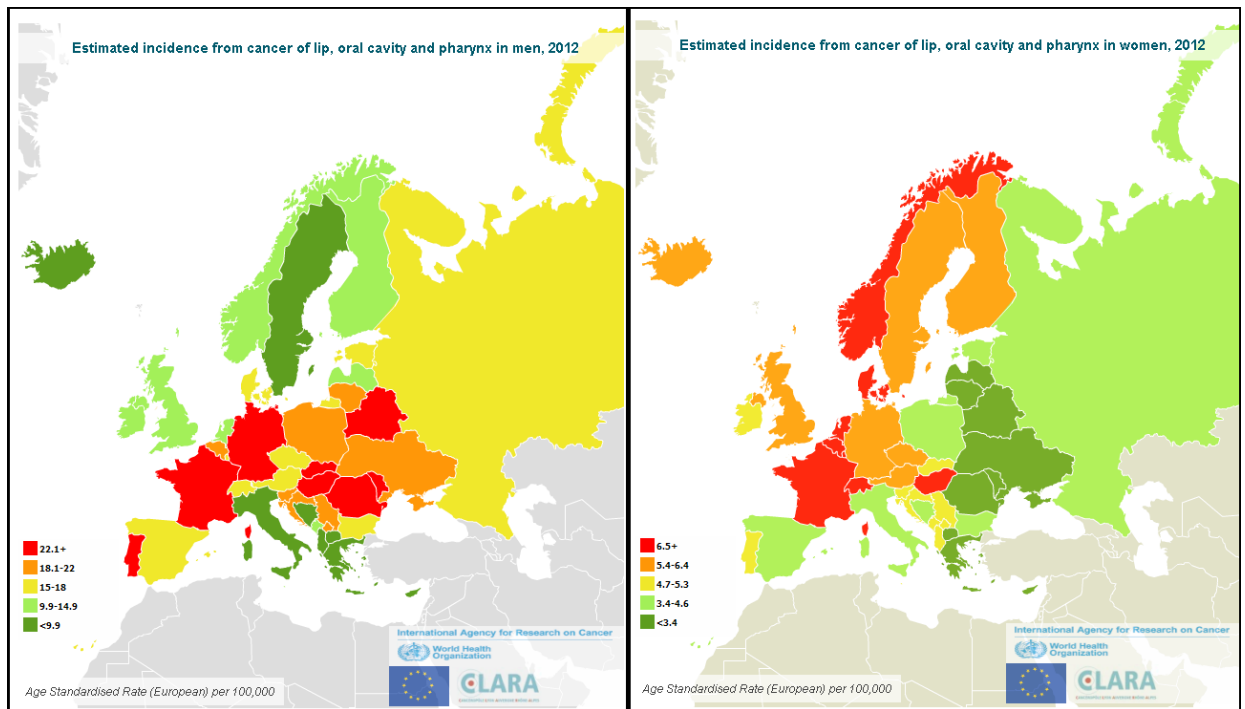
Γράφημα 5. Αναλογίες δεικτών θνησιμότητας (SMRs), Κρήτη 1992-2013



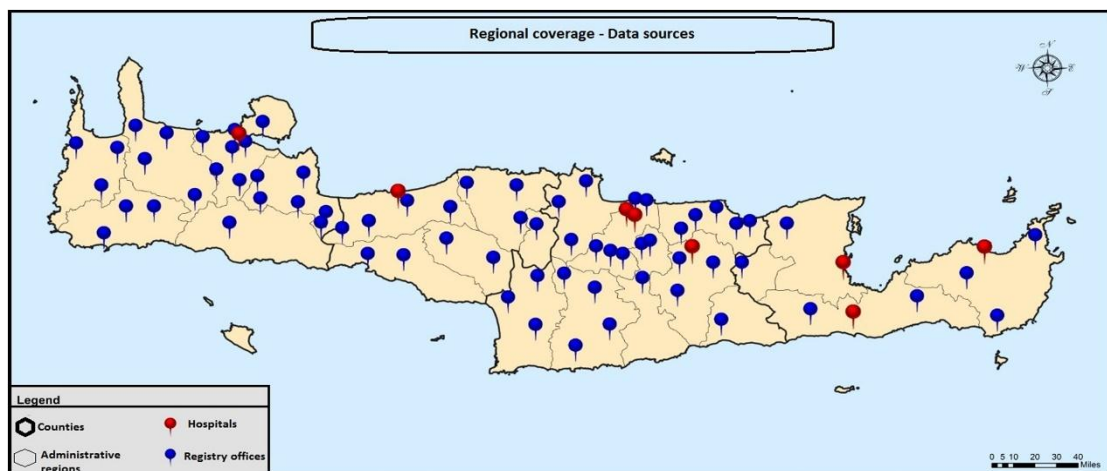
Γράφημα 6. Επιβίωση από ΚΣ ανά φύλο στην Κρήτη



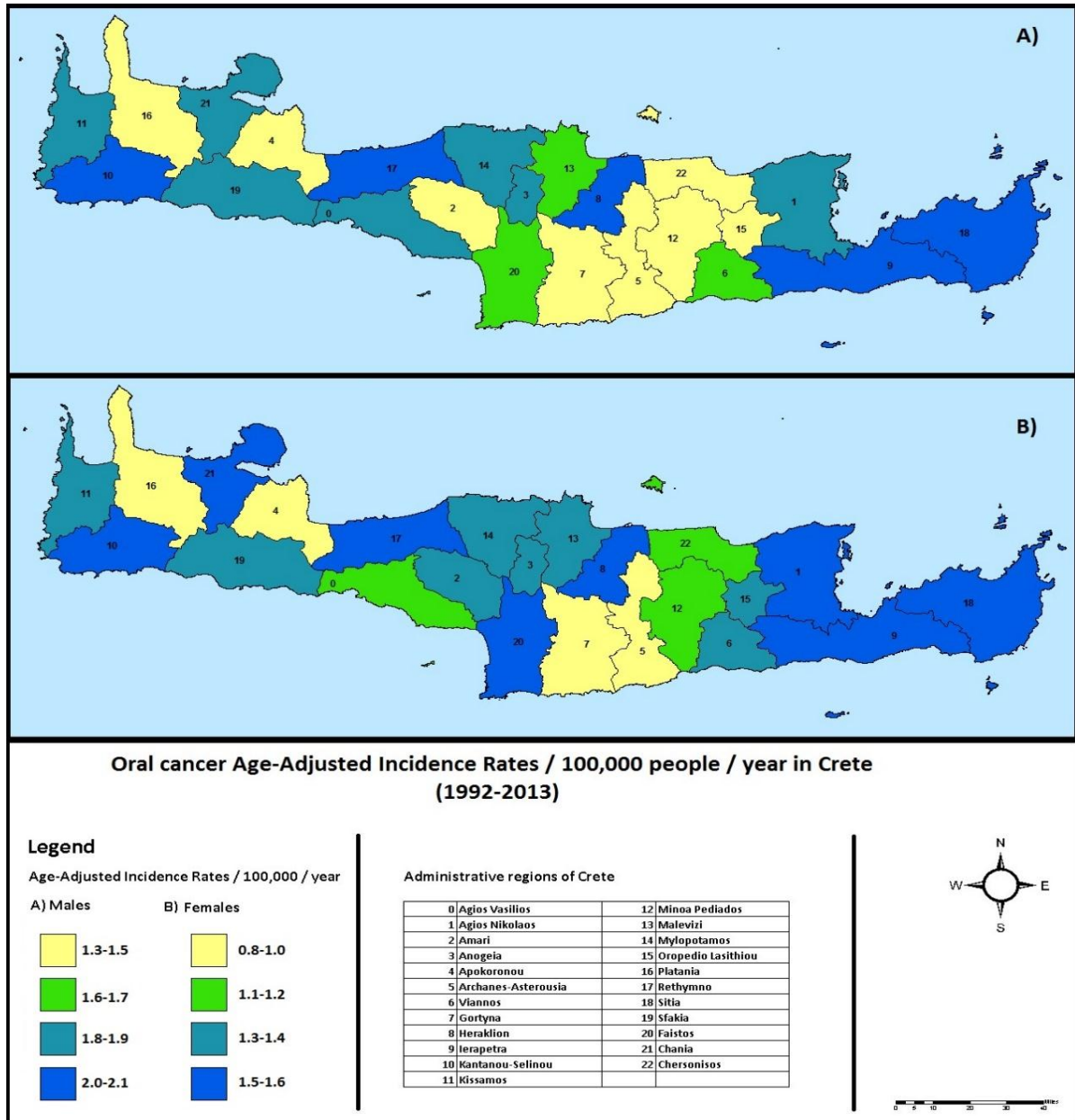
Χάρτης 1. Επίπτωση καρκίνου στόματος στην Ευρώπη. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)
 Πηγή: WHO, IARC, 2012



Χάρτης 2. Χάρτης περιοχής μελέτης.



Χάρτης 3. Μέσος κατά ηλικία προσαρμοσμένος δείκτης νοσηρότητας ανά φύλο ανά Δήμο για τα έτη 1992-2013.



Χάρτης 4. Μέσος προτυποποιημένος ανά ηλικιακή ομάδα δείκτης θνησιμότητας ανά φύλο ανά δήμο για τα έτη 1992-2013

