

Etiological factors in the formation of squamous cell carcinoma – literature review

Czynniki etiologiczne w powstawaniu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa

Magdalena Sawczuk¹, Beata Sawczuk², Agnieszka Miąsko³,
Izabela J. Szarmach¹

¹ Zakład Ortodoncji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Department of Orthodontics, Medical University of Białystok, Poland
Head: dr hab. I.J. Szarmach

² Zakład Protetyki Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Department of Prosthodontics, Medical University of Białystok, Poland
Head: prof. M. Gołębowska

³ Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Department of Histology and Embryology, Medical University of Białystok
Head: dr hab. W. Niklińska

Abstract

Squamous cell carcinomas constitute the largest group of upper gastrointestinal tract malignancies. The development of the disease depends on many factors. It usually affects people over 50 years of age, as well as those exposed to numerous carcinogens. The effects of smoking, alcohol abuse, hygienic neglect, nutritional deficiencies and genetic disorders are among the best known. Numerous studies have also confirmed the impact of EBV and HPV infections on the development of malignancies, but research on the viral factor is still ongoing. **Aim of the study.** To present etiological factors responsible for the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Materials and methods.** A review of the literature from 1990 to February 2017 was performed using the PubMed database with the following keywords: squamous cell carcinoma of the oral cavity, squamous cell carcinoma in the head and neck, etiological factors of squamous cell carcinoma, oncogenic factors, oncogenic viruses and genetic disorders in oral cancers and squamous cell carcinoma. **Results.** Twelve studies meeting specific criteria for the selection of literature were qualified for the review. The comparative features were defined to find a common denominator of the research

Streszczenie

Najliczniejszą grupą nowotworów w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego stanowią raki płaskonabłonkowe. Rozwój choroby zależy od wielu czynników. Najczęściej dotyczy osób po 50 roku życia, jak również narażonych na kontakt z licznymi czynnikami kancerogennymi. Do najlepiej poznanych należy wpływ palenia tytoniu, nadużywania alkoholu, zaniedbania higieniczne, dieta uboga w składniki odżywcze oraz zaburzenia genetyczne. Wiele opracowań potwierdza również wpływ infekcji wirusami EBV i HPV na rozwój nowotworów, jednakże badania nad czynnikiem wirusowym prowadzone są do dnia dzisiejszego. **Cel pracy.** Celem pracy była prezentacja czynników etiologicznych w rozwoju raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej. **Materiały i metody.** Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa z lat 1990 – luty 2017 wykorzystując bazę PubMed używając słów kluczowych: rak płaskonabłonkowy w jamie ustnej, rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi, czynniki etiologiczne raka płaskonabłonkowego, czynniki onkogenne, wirusy onkogenne, zaburzenia genetyczne w rakach jamy ustnej oraz squamous cell carcinoma of the oral cavity, etiological factors of oral squamous cell carcinoma, genetic disorders in

KEYWORDS:

squamous cell carcinoma, etiological factors of cancer of the mouth, oncogenic viruses

HASŁA INDEKSOWE:

rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, czynniki etiologiczne raka jamy ustnej, wirusy onkogenne

results. **Discussion.** Research aimed at identifying the most common factor leading to oral malignancies is ongoing. Many researchers have identified mucosal exposure to compounds contained in tobacco smoke and alcohol as a primary carcinogen. However, viral infections, most commonly EBV and HPV, as well as hygienic neglect, dietary deficiencies and genetic defects, are equally dangerous carcinogens. The diversity of the cited studies proves the need for the development of modern diagnostic methods and popularization of anti-cancer prophylaxis information. **Summary.** The oral epithelium is constantly exposed to many harmful factors, including those potentially carcinogenic. The knowledge of the factors that pose a risk of cancer is extremely important because it gives a chance of their quick elimination.

Introduction

The dentist should be one of the first doctors to participate in the early diagnosis of cancerous lesions in the oral cavity. The effectiveness of detecting lesions is connected with the promotion of the information about cancer prevention, including the knowledge of etiological factors of carcinogenesis.

Squamous cell carcinomas are the largest group of upper gastrointestinal tract malignancies. They are derived from the *non-keratinized stratified squamous epithelium*. Dysplastic lesions in epithelial cells are associated with disorders in maturation. The process of carcinogenesis, which can take years, is reversible at an early stage.

The disease usually affects people over 50 and older; men are more often affected than women. The highest proportion of patients with squamous cell carcinoma was reported in men between the 6th and 7th decade of life.¹

The most common location of oral squamous cell carcinoma is the mucous membrane of the cheeks, gums, hard palate, oral part of the tongue and the bottom of the oral cavity. Due to the location of the malignancy, its development

oral cancer **Wyniki.** Do przeglądu zakwalifikowano 12 prac spełniających określone kryteria doboru piśmiennictwa. Określenie cech porównawczych miało na celu znalezienie wspólnego mianownika wyników badań. **Dyskusja.** W dalszym ciągu trwają badania nad określeniem najpowszechniejszego czynnika prowadzącego do rozwoju nowotworów w obrębie jamy ustnej. Jako podstawowy czynnik rakotwórczy wielu badaczy uznało ekspozycję błon śluzowych na związki zawarte w dymie tytoniowym oraz alkohol. Jednakże do równie groźnych kancerogenów coraz częściej zalicza się wpływ infekcji wirusowej, w tym najczęściej wirusem EBV i HPV oraz zaniedbania higieniczne, dietetyczne i czynniki genetyczne. Różnorodność przytoczonych badań wskazuje na dalszą potrzebę rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych oraz wskazuje potrzebę szerzenia informacji o profilaktyce przeciwnowotworowej. **Podsumowanie.** Nabłonek jamy ustnej jest stale narażony na działanie wielu szkodliwych czynników, w tym tych potencjalnie kancerogennych. Znajomość tych, które niosą ryzyko rozwoju nowotworów jest niezwykle istotna z uwagi na szybszą możliwość ich eliminacji.

Wstęp

Stomatolog jest jednym z pierwszych lekarzy, którzy powinni brać udział we wczesnej diagnostyce zmian o charakterze nowotworowym w jamie ustnej. Skuteczność wykrywania zmian ma związek z promocją wiedzy na temat profilaktyki przeciwnowotworowej, w oparciu na znajomości czynników etiologicznych powstawania nowotworów.

Najliczniejszą grupą nowotworów w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego stanowią raki płaskonabłonkowe. Wywodzą się one z nierogowaciejącego nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Zmiany dysplastyczne zachodzące w komórkach nabłonka związane są z zaburzeniami w dojrzewaniu. Proces nowotworzenia może przebiegać latami, na wczesnym etapie będąc odwracalnym.

Najczęściej chorują osoby po 50 roku życia, w tym mężczyźni znacznie częściej niż kobiety. Największy odsetek pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odnotowano u mężczyzn między 6. a 7. dekadą życia.¹

Najczęstszą lokalizacją raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej są: błona śluzowa

may interfere with proper functioning since the impairment may impact the ability to breathe, eat and speak. The dysfunctionality may also be a consequence of treatment and subsequent disfigurement or tissue defects.²

The knowledge of neoplastic risk factors, including those causing squamous cell carcinoma, is extremely important because it gives a chance of their quick elimination.

The most common causes of squamous cell carcinoma of the oral cavity include carcinogens contained in tobacco smoke, alcohol, insufficient oral hygiene, mechanical mucosal irritation, genetic disorders and viral infections: Epstein-Barr, human *papillomavirus* (HPV) and herpes simplex.^{2,3}

Objective

The aim of the study was to present etiological factors responsible for the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity, based on the literature from 1990 to February 2017.

Material and methods

A review of the literature from 1990 to February 2017 was performed using the PubMed database and the following keywords: squamous cell carcinoma of the oral cavity, squamous cell carcinoma in the head and neck, etiological factors of squamous cell carcinoma, oncogenic factors, oncogenic viruses and genetic disorders in oral cancers and squamous cell carcinoma. The study was supplemented with the works that were not included in the Pub Med database. The research used publications written both in Polish and English. Only original studies into the factors responsible for the development of oral squamous cell carcinoma were taken into account.

Results

The detailed evaluation of the publications qualified for the review revealed differences between the study populations, making it impossible to quantify individual works. Twelve papers meeting specific criteria for the selection of literature were qualified. The selected studies were compared based on the following characteristics

policzków, dziąseł, podniebienia twardego, ustnej części języka i dna jamy ustnej. W związku z umiejscowieniem nowotworu jego rozwój może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie. Upośledzeniu ulegają oddychanie, odżywianie i mowa. Dysfunkcyjność może być także następstwem podjętego leczenia i związanych z nim zniekształceń lub ubytków tkanek.²

Znajomość czynników niosących ryzyko rozwoju nowotworów, w tym raka płaskonabłonkowego jest niezwykle istotna z uwagi na szybszą możliwość ich eliminacji.

Wśród najczęstszych przyczyn rozwoju płaskonabłonkowych raków jamy ustnej wyróżnia się: kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym, alkohol, niedostateczną higienę jamy ustnej, mechaniczne drażnienie błony śluzowej, zaburzenia genetyczne oraz infekcje wirusami: Ebsteina-Barr, brodawczaka ludzkiego (HPV) i *herpes simplex*.^{2,3}

Cel pracy

Celem pracy była prezentacja czynników etiologicznych w rozwoju raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej, na podstawie piśmiennictwa z lat 1990 – luty 2017.

Materiał i metody

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa z lat 1990 – luty 2017 wykorzystując bazę PubMed i używając słów kluczowych: rak płaskonabłonkowy w jamie ustnej, rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi, czynniki etiologiczne raka płaskonabłonkowego, czynniki onkogenne, wirusy onkogenne, zaburzenia genetyczne w rakach jamy ustnej oraz squamous cell carcinoma of the oral cavity, etiological factors of oral squamous cell carcinoma, genetic disorders in oral cancer. Badania uzupełniono o opracowania, które nie zostały ujęte w bazie Pub Med. Uwzględniono publikacje napisane w języku polskim oraz angielskim. Włączone zostały tylko oryginalne prace badawcze opisujące wyniki z badań nad czynnikami warunkującymi rozwój raka płaskonabłonkowego w jamie ustnej.

Wyniki

Szczegółowa ocena publikacji zakwalifikowanych do przeglądu wykazała różnice między bada-

Table 1. Evaluation of homogeneity of the studies – Part 1

Author	Year of publication	Size of the study group (people)	Age of patients	Risk factors assessed
<i>Andrade J.</i> [7]	2015	Study group: 127 Control group: 254	min. 23 years max. 96 years	Tobacco, alcohol
<i>Chen X.</i> [12]	2017	Study group: 616 Control group: 770	min. 20 max. 75	Oral hygiene
<i>Dholam K.</i> [5]	2016	Study group: 85 Control group: 85	min. 18 max. 45	Stress, diet, oral hygiene
<i>Franceschi S.</i> [9]	1999	Study group: 598 Control group: 1491	min. 22 max. 77	Diet (product groups, fats)
<i>Gillison M.</i> [16]	2008	Study group: 240 Control group: 322	-	Viral infections. HPV virus
<i>Huang J.</i> [11]	2015	Study group: 414 Control group: 870	min. 20 max. 80	Oral hygiene
<i>Jiang R.</i> [18]	2015	Study group: 91	-	Viral infections, HPV, EBV
<i>Lewin F.</i> [6]	1998	Study group: 605 Control group: 756	min. 40 max. 79	Tobacco, alcohol
<i>Levi F.</i> [10]	1998	Study group: 156 Control group: 284	min. 26 max. 72	Diet (product groups)
<i>Phusingha P.</i> [15]	2016	Study group: 80	-	Viral infections, HPV virus
<i>Solomon M.</i> [20]	1991	Study group: 178 (paraffin blocks)	-	Epidermal growth factor (EGFR)
<i>Talamini R.</i> [4]	1990	Study group: 336 Control group: 572	min. 20 max. 68	Tobacco, alcohol

of the populations: the size of the study group, age of patients and the examined risk factor. The comparative features were defined to find a common denominator of the research results (Table 1).

The size of the study groups was as follows: the largest study group involving 616 cases was examined by *Chen X* et al., the smallest number of studies (80 cases) were included in the study by *Phusingha* et al. The number of control groups ranged from 770 cases in the study by *Chen* to 85 cases in the research of *Dholam K.* Eight researchers provided the information on the age range of their subjects.^{4,6-12}

The maximum age was 96 years,⁷ and the minimum 18 years.⁸ In six works, the maximum age of the subjects was 70 years, which demonstrates

nymi populacjami, uniemożliwiając zsumowanie ilościowe poszczególnych prac. Zakwalifikowano 12 prac spełniających określone kryteria doboru piśmiennictwa. Wybrane prace porównano uwzględniając następujące cechy badanych populacji: wielkość badanej grupy, wiek pacjentów, badany czynnik ryzyka. Określenie cech porównawczych miało na celu znalezienie wspólnego mianownika wyników badań. (Tab. 1).

Wielkość badanych grup kształtowała się w sposób następujący: najliczniejszą grupę badawczą stanowiły badania *Chen X* i wsp. na 616 przypadkach, najmniej liczne badania *Phusingha* i wsp. dotyczyły grupy 80 przypadków. Rozpiętość grup kontrolnych zawarta była między 770 przypadkami w badaniach *Chen X* a 85 wg badań *Dholam K.* Ośmiu badaczy podało przedział wie-

Table 2. Evaluation of the homogeneity of the studies – Part 2 (comparison of risk factors)

Author	Tobacco	Alcohol	Diet	Oral hygiene	HPV infection	EBV infection	EGFR
Andrade J [7]	+	+	-	-	-	-	-
Chen X [12]	-	-	-	+	-	-	-
Dholam K [8]	-	-	+	+	-	-	-
Franceschi S [9]	-	-	+	-	-	-	-
Gillison M [16]	-	-	-	-	+	-	-
Huang J [11]	-	-	-	+	-	-	-
Jiang R [18]	-	-	-	-	+	+	-
Lewin F [6]	+	+	-	-	-	-	-
Levi F [10]	-	-	+	-	-	-	-
Phusingha P [15]	-	-	-	-	+	-	-
Solomon M [20]	-	-	-	-	-	-	+
Talamini R. [4]	+	+	-	-	-	-	-

the predisposition to cancer in patients of advanced age.^{6,7,9,10,11,12} Seven works, however, indicated the minimum age of subjects under the 3rd decade of life.^{4,7-12} In this age group, hygiene neglect, nutritional deficiencies and tobacco abuse were the most frequently assessed risk factors of cancer.^{4,7-12}

Three researchers have listed the effects of tobacco and alcohol as the primary risk factor responsible for the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity.^{4,6,7} It has been demonstrated that combined use of alcohol and tobacco or used separately have a high carcinogenic potential, especially towards the mucous membrane of the oral cavity. Three studies, which evaluated the impact of oral hygiene on the process of oncogenesis, confirmed the neglect of oral hygiene as a risk factor of cancerous lesions.^{8,11,12} One study examined the effects of epidermal growth factor (EGFR) on the process of carcinogenesis.²⁰ Three consecutive studies examined the impact of viral infection on the development of cancer. The most common types of oncogenic viruses were EBV and HPV (Table 2).^{15,16,18}

kowy pacjentów.⁴⁻¹² Maksymalny wiek wynosił 96 lat,⁷ minimalny 18 lat.⁸ W sześciu pracach maksymalny wiek badanych przekraczał 70 lat, co wskazuje na predylekcję do procesów nowotworowych u pacjentów w zaawansowanym wieku.^{6,7,9-12} W siedmiu pracach wskazano jednakże na minimalny wiek pacjentów poniżej 3 dekady życia.^{4,7-12} Wśród tej grupy wiekowej najczęstszym poddanym ocenie czynnikiem ryzyka choroby nowotworowej były zaniedbania higieniczne, dietetyczne oraz nadużywanie tytoniu.^{4,7-12}

Trzech badaczy jako główny czynnik ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej poddało ocenie wpływ tytoniu oraz alkoholu.^{4,6,7} Dowiedziono, że alkohol i tytoń stosowane w połączeniu lub osobno mają wysoki potencjał nowotworowy. szczególnie w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Trzy prace oceniały wpływ higieny jamy ustnej na proces onkogenezy, potwierdzając zaniedbania w higienie jamy ustnej jako ryzyko rozwoju zmian o charakterze nowotworowym.^{8,11,12} W jednym z opracowań zbadano wpływ naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) na procesy nowotworzenia.²⁰ W trzech kolejnych

Discussion

The research on etiological factors responsible for the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity is ongoing. The review of literature indicates the importance and diversity of these agents. The analysis of the available data has confirmed that most works implicated tobacco, alcohol, hygienic and dietary neglect, genetic factors and viral infections.

Tobacco smoke and alcohol

The main carcinogens of squamous cell carcinoma are mucosal exposure to tobacco smoke and strong liquor. Smoked or chewed tobacco is undoubtedly a dangerous compound with carcinogenic properties. The risk of cancer increases with the number of smoked cigarettes and the frequency and duration of smoking. The detrimental effect of the exposure to carcinogens contained in tobacco smoke grows in combination with strong liquor, which acts as a specific solvent. An increased tendency to smoke was also observed while drinking alcohol.^{4,5}

The study conducted by *Lewin* et al. in a group of 605 patients showed a higher risk of squamous cell carcinoma associated with the consumption of more than 50 g of pure alcohol per day. It has also been shown that the moderate alcohol intake in the range of 10 to 19 g per day carries a low risk of cancer; similar conclusions were made in relation to oral snuffing. Swedish researchers also found a positive correlation in the process of carcinogenesis between the simultaneous smoking and alcohol consumption.⁶

In their study of 127 patients with histologically diagnosed squamous cell carcinoma of the oral cavity, *Andrade* et al. found a positive correlation between the incidence of the tumour and tobacco and alcohol abuse. It has been shown that smoking more than twenty cigarettes a day, and consuming an increased amount of alcohol, carries a high risk of cancer transformation.⁷

Hygienic and dietary neglect

Many researchers have demonstrated the effect of hygienic and dietary neglect on the health of patients, including the initiation of the process of

pracach oceniono wpływ infekcji wirusowej na rozwój nowotworów. Najczęstszym typem spotykanych wirusów onkogennych były EBV oraz HPV (Tab. 2).^{15,16,18}

Dyskusja

Wciąż trwają badania nad poszukiwaniem czynników etiologicznych powstawania raka płaskonabłonkowego w jamie ustnej. Dokonany przegląd piśmiennictwa wskazuje istotność i różnorodność tych czynników. Analiza dostępnych danych potwierdziła, że najczęściej prace dotyczyły takich czynników, jak: dym tytoniowy, alkohol, zaniedbania higieniczne i dietetyczne, czynniki genetyczne oraz infekcje wirusowe.

Dym tytoniowy i alkohol

Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi w przypadku raka płaskonabłonkowego jest ekspozycja błon śluzowych na dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol. Tytoń palony lub żuty jest niewątpliwie groźnym związkiem o właściwościach kancerogennych. Ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta wraz z liczbą wypalanych papierosów oraz częstotliwością i czasem trwania palenia. Szkodliwy wpływ na ekspozycję kancerogenów zawartych w dymie tytoniowym wzrasta w połączeniu z alkoholem wysokoprocentowym, który działa jak swoisty rozpuszczalnik. Stwierdzono również zwiększoną tendencję do palenia tytoniu podczas konsumpcji alkoholu.^{4,5}

W badaniu przeprowadzonym przez *Lewin* i wsp. w grupie obejmującej 605 przypadków stwierdzono wzrost ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego towarzyszący spożyciu ponad 50g dziennie czystego alkoholu. Wykazano również, że umiarkowane spożycie alkoholu w przedziale 10 do 19 g dziennie niesie ze sobą niskie ryzyko rozwoju nowotworu, podobne wnioski dotyczyły doustnego przyjęcia tabaki. Szwedzcy badacze zaobserwowali ponadto dodatnią zależność w procesie kancerogenezy związaną z jednoczesnym paleniem tytoniu i konsumpcją alkoholu.⁶

Andrade i wsp. w swoim badaniu przeprowadzonym na grupie 127 pacjentów ze zdiagnozowanym histologicznie rakiem płaskonabłonkowym w obrębie jamy ustnej, stwierdzili dodatnią korela-

oncogenesis. *Dholam* et al. conducted the study in 85 patients aged 18-45 years with squamous cell carcinoma of the oral cavity and the throat. The medical history taken in the study group considered the impact of hygienic neglect, injury, nutritional deficiencies, stress and body mass index (BMI). 45% of patients had poor oral hygiene, and 33% were afraid of going to the dentist, which limited the frequency of visits to check on the health of the oral cavity.⁸

A diet low in nutrients, including vitamins and antioxidants contained in fruits and vegetables, is a factor increasing the risk of cancer. Citrus fruits and vegetable oils in particular have protective properties.^{9,10}

Hygienic neglect poses a high risk of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Huang* et al. demonstrated a relationship between the decreased frequency of tooth brushing, the use of other oral hygiene agents and carcinogenesis. Of the 414 cases diagnosed with oral squamous cell carcinoma, the dental history showed tooth brushing less frequently than once a day, poorly constructed prosthetic restorations and the associated mucosal irritation, as well as absence of regular follow-up visits to the dentist for the period of up to 5 years.¹¹

Loss of teeth, especially in the 7th decade of life, can increase the risk of cancer. The studies conducted by *Chen* et al. in a group of 616 cases have shown that the risk of neoplastic transformation was increased in patients who had lost more than six teeth, most often due to hygienic neglect. The problem of poor oral hygiene usually concerned individuals over 70 years of age, which is associated with the change of oral microflora and worse manual skills. In the study group, the influence of alcohol and tobacco smoke was excluded.¹²

Viral infections

In recent years, the possible oncogenic effects of EBV and HPV viruses have been increasingly reported.

Ebstein-Barr virus infects more than 90% of adults. The virus mainly occurs in cells, such as B cells and epithelial cells of the nasopharynx.

cję między występowaniem nowotworu a nadużywaniem tytoniu oraz alkoholu. Wykazano, iż palenie powyżej 20 papierosów dziennie oraz spożywanie zwiększonych ilości alkoholu niesie za sobą wysokie ryzyko transformacji nowotworowej.⁷

Zaniedbania higieniczne oraz dietetyczne

Wielu badaczy dowiodło wpływ zaniedbań higienicznych oraz dietetycznych na zdrowie pacjentów, w tym inicjację procesu onkogenezy. *Dholam* i wsp. przeprowadzili badania na grupie 85 pacjentów w wieku 18-45 lat chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła. W wywiadzie przeprowadzonym w badanej grupie uwzględniono wpływ zaniedbań higienicznych, urazów, diety ubogiej w składniki odżywcze, stresu oraz indeksu masy ciała (BMI). U 45% chorych stwierdzono niski poziom higieny jamy ustnej, a u 33% badanych występował strach przed wizytami u stomatologa, ograniczający znacznie częstotliwość wizyt kontrolujących stan zdrowia jamy ustnej.⁸

Dieta uboga w składniki odżywcze, w tym witaminy oraz antyoksydanty zawarte w owocach i warzywach stanowi zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów. Szczególnie protekcyjne działanie posiadają owoce cytrusowe oraz oleje roślinne.^{9,10}

Zaniedbania higieniczne niosą za sobą wysokie ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej. *Huang* i wsp. wykazali związek między zmniejszoną częstotliwością szczotkowania zębów oraz użycia innych środków do higieny jamy ustnej a inicjacją kancerogenezy. Wśród 414 przypadków ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej stwierdzono w wywiadzie szczotkowanie zębów rzadziej niż raz dziennie, źle skonstruowane uzupełnienia protetyczne i związane z tym drażnienie błony śluzowej oraz brak systematycznych wizyt kontrolnych u stomatologa, przez okres sięgający nawet 5 lat.¹¹

Utrata zębów zwłaszcza w 7 dekadzie życia może przyczynić się do zwiększenia ryzyka zapadania na nowotwory. Badania *Chen* i wsp. na grupie 616 przypadków dowiodły, iż ryzyko transformacji nowotworowej wzrasta u pacjentów, którzy utracili powyżej 6 zębów, najczęściej z powodu zaniedbań higienicznych. Problem niewłaściwej

EBV infections are usually characterized by the expression of latent genes, including: EBNA1, LMP1, LMP2 and EBER. The expression of these genes is responsible for neoplastic translocation in oral epithelial cells. Studies conducted in Asian populations have demonstrated the presence of EBV in all patients with *nasopharyngeal cancer*, including a significant percentage of squamous cell carcinoma of the oral cavity.¹³

EBV virus occurs in two types: A and B. Type A dominates in West European countries, while type B is predominant in the regions of equatorial Africa. There is no clear evidence which type is more oncogenic.¹⁴

The HPV virus is also an important factor in the oncogenesis of oral malignancies. HPV types 16, 18, 31, 33, 35 have a particularly high carcinogenic potential. HPV 16 and HPV 18 are the most commonly found types in cancers of the oral cavity, throat and larynx.¹⁴

Phusingha et al. conducted research into the increasing tendency for the HPV infection in the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity in the inhabitants of Northeastern Thailand. A total of 80 specimens of the neoplastic tissue were examined using the PCR. The increased relationship was found between the development of squamous cell carcinoma and the HPV infection. The highest percentage was reported for the material obtained in the years 2005-2010, with women forming the largest group.¹⁵

One of the most common routes of the HPV infection is sexual intercourse, including oral sex. *Gillison et al.* examined 240 diagnosed cases of squamous cell carcinoma of the head and neck with 92 specimens showing the presence of HPV-16. The data demonstrated a positive correlation between the increasing number of sexual partners and the presence of HPV infection.¹⁶

The role of HPV in the oncogenesis of oral cancer is different in various populations. It has been reported that Asian patients with cancer of the oral cavity were excessively exposed to the HPV. However, dietary habits and genetic predispositions leading to neoplastic transformations are also relevant. The least relevant impact of the HPV

hygiene of the oral cavity concerns most people after 70 years of age, which is related to changes in the oral microflora and a decrease in manual skills. In the studied group, the influence of alcohol and tobacco smoke was excluded.¹²

Infekcje wirusowe

In recent years, there has been an increasing concern about the potential oncogenic influence of EBV and HPV.

Epstein-Barr virus infects over 90% of adults. The virus is found mainly in B lymphocytes and epithelial cells of the nasopharynx. EBV infections are characterized by the expression of latent genes, including: EBNA1, LMP1, LMP2 and EBER. The expression of these genes is responsible for the transformation of normal cells into cancer cells in the oral cavity. Studies conducted in Asian populations have demonstrated the presence of EBV in all patients with *nasopharyngeal cancer*, including a significant percentage of squamous cell carcinoma of the oral cavity, throat and larynx.¹³

EBV virus occurs in two types: A and B. Type A dominates in Western Europe, while type B is predominant in the regions of equatorial Africa. There is no clear evidence which type is more oncogenic.¹⁴

An important factor in the oncogenesis of oral malignancies is the HPV virus. HPV types 16, 18, 31, 33, 35 have a particularly high carcinogenic potential. HPV 16 and HPV 18 are the most commonly found types in cancers of the oral cavity, throat and larynx.¹⁴

Phusingha et al. conducted research into the increasing tendency for the HPV infection in the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity in the inhabitants of Northeastern Thailand. A total of 80 specimens of the neoplastic tissue were examined using the PCR. The increased relationship was found between the development of squamous cell carcinoma and the HPV infection. The highest percentage was reported for the material obtained in the years 2005-2010, with women forming the largest group.¹⁵

One of the most common routes of the HPV infection is sexual intercourse, including oral sex. *Gillison et al.* examined 240 diagnosed cases of squamous cell carcinoma of the head and neck with 92 specimens showing the presence of HPV-16. The data demonstrated a positive correlation between the increasing number of sexual partners and the presence of HPV infection.¹⁶

The role of HPV in the oncogenesis of oral cancer is different in various populations. It has been reported that Asian patients with cancer of the oral cavity were excessively exposed to the HPV. However, dietary habits and genetic predispositions leading to neoplastic transformations are also relevant. The least relevant impact of the HPV

virus on the development of squamous cell carcinoma of the nasopharynx has been reported in the African population.¹⁷

It is also possible to infect the same cell simultaneously with both EBV and HPV. *Jiang et al.* have concluded that the infection with two viruses has a significantly higher carcinogenic potential. The study material consisted of the specimens containing squamous cell carcinoma collected from different areas of the oral cavity, as well as from the sites not affected by the disease. The highest percentage of the virus was detected in tongue cancer; however, these cases generally displayed the high degree of disease progression.¹⁸

Genetic factors

Disorders in the repair of damaged DNA may initiate the process of carcinogenesis. The genetic material is damaged by carcinogens. As a result of damage to the genome, defective proteins are created impacting cell signaling and angiogenesis, among others.

Common genetic disorders in oral cancer cells include mutations of suppressor genes, overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and protooncogene activation. The mutation of *ras* gene was also reported in oral cancers.^{3,19}

The study conducted by *Solomon et al.* in a group of indigenous American Indians suffering from squamous cell carcinoma of the oral cavity identified epidermal growth factor receptor (EGFR) as its most common biomarker (in 84% of the studied material).²⁰

However, *Precht et al.* question EGFR as a biomarker of squamous cell carcinoma of the oral cavity. The study of 91 patients demonstrated that EGFR was unable to serve as a biomarker for white inhabitants of Europe with squamous cell carcinoma of the oral cavity.²¹

Research into the identification of biomarkers of squamous cell carcinoma of the oral cavity is ongoing. The lack of coherence of the available results creates the need for further research and development of research methods.

seks oralny. *Gillison i wsp.* poddali badaniu 240 zdiagnozowanych przypadków z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. W 92 preparatach stwierdzono obecność wirusa HPV-16. Na podstawie ustalonych danych dowiedziano dodatnią korelację między wzrastającą liczbą partnerów seksualnych a infekcją HPV.¹⁶

Rola wirusa HPV w onkogenezie nowotworów jamy ustnej jest różna w poszczególnych populacjach. Zbadano, iż u pacjentów z krajów azjatyckich, chorych na nowotwory w obrębie jamy ustnej występuje powszechny kontakt z wirusem HPV. Jednakże nie bez wpływu pozostają zwyczajnie dietetyczne oraz predyspozycje genetyczne, prowadzące do transformacji nowotworowej. Najmniejszy wpływ wirusa HPV na rozwój raka płaskonabłonkowego nosogardzieli odnotowano u mieszkańców Afryki.¹⁷

Możliwe jest również zainfekowanie tej samej komórki zarówno wirusem EBV, jak i HPV. *Jiang i wsp.* w przeprowadzonych badaniach uzyskali wnioski, iż infekcja dwoma wirusami ma znacznie większy potencjał kancerogeny. Materiał badawczy stanowiły wycinki raka płaskonabłonkowego pochodzące z różnych rejonów jamy ustnej, jak również wycinki obszarów nieobjętych chorobą. Największy odsetek wirusa wykryto w raku języka, zaznaczając, że dotyczy to głównie przypadków z wysokim zaawansowaniem choroby.¹⁸

Czynniki genetyczne

Zaburzenia w procesach naprawy uszkodzonego DNA mogą być przyczyną inicjacji procesu nowotworzenia. Do uszkodzenia materiału genetycznego dochodzi w wyniku działania kancerogenów. W wyniku uszkodzenia genomu powstają wadliwe białka, wpływające m.in. na przekazywanie sygnałów komórkowych lub angiogenezę.

Często występującymi zaburzeniami genetycznymi w komórkach raka jamy ustnej są mutacje genów supresorowych, nadekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – epidermal growth factor receptor) oraz aktywacja protoonkogenów. Obserwowano również mutację genu *ras* w nowotworach jamy ustnej.^{3,19}

Solomon i wsp. prowadząc badania na grupie rdzennych Indian chorujących na raka płasko-

Summary

The high incidence of malignant tumours of the oral cavity and neck is a good argument to search for their etiological factors.

The complex etiopathogenesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity compels to examine thoroughly each of the oncogenesis initiating agents. In-depth understanding of all factors having an influence on the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity is a key to create more effective methods of cancer prevention, better diagnostics and improved quality of treatment for patients already suffering from cancer.

nabłonkowego jamy ustnej stwierdzili obecność jako najczęstszego biomarkera (w 84% badanego materiału) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).²⁰

Jednakże badania *Precht* i wsp. poddają w wątpliwość obecność EGFR jako biomarkera w nowotworach jamy ustnej. Na podstawie badania grupy 91 pacjentów stwierdzono, iż EGFR nie jest w stanie służyć jako biomarker u białych mieszkańców Europy chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.²¹

Trwają badania nad identyfikacją biomarkerów w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej. Brak spójności dotychczasowych wyników wskazuje na potrzebę dalszego prowadzenia badań oraz doskonalenia metod badawczych.

Podsumowanie

Wysoka zapadalność na nowotwory w obrębie jamy ustnej i szyi skłania do poszukiwania czynników etiologicznych rozwoju procesu nowotworowego.

Złożona etiopatogeneza raka płaskonabłonkowego jamy ustnej zmusza do wnikliwego zbadania każdego z czynników inicjujących onkogenezę. Dogłębne poznanie każdego z czynników wpływających na powstawanie raka płaskonabłonkowego w jamie ustnej jest kluczem do lepszych metod profilaktyki przeciw temu nowotworowi, lepszej diagnostyki oraz poprawy jakości leczenia pacjentów już chorujących.

References

1. British Dental Association: Opportunistic oral cancer screening. Occasional paper. 2000;6:1-36 available at: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2017/01/screening-17.pdf>
2. Gliński B, Ząbek M, Urbański J: Podstawowe zasady postępowania z chorymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. *Współcz Onkol* 2006; 10: 263-267.
3. Steele C, Shillitoe E: Viruses and oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2: 153-175.
4. Talamini R, Franceschi S, Barra S, La Vecchia C: The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. *Int J Cancer* 1990; 46: 391-393.
5. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, et al.: Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990; 50: 6502-6507.
6. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson

- P, Wennerberg J, Biörklund A, et al.*: Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82: 1367-1375.
7. *Andrade, Santos C, Oliveira M*: Associated factors with oral cancer: a study of case control in a population of the Brazil's Northeast. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18: 894-905.
 8. *Dholam K, Chouksey G*: Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients aged 18-45 years: A case-control study to evaluate the risk factors with emphasis on stress, diet, oral hygiene, and family history. *Indian J Cancer* 2016; 53: 244-251.
 9. *Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E*: Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer* 1999; 80: 614-620.
 10. *Levi F, Pasche C, La Vecchia, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P*: Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998; 77: 705-709.
 11. *Huang J, He B, Chen F, Liu F, Yan L, Hu Z, et al.*: Association between oral hygiene, chronic diseases, and oral squamous cell carcinoma. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2015; 49: 688-692.
 12. *Chen X, Yuan Z, Lu M, Zhang Y, Jin L, Ye W*: Poor oral health is associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma – a population-based case-control study in China. *Int J Cancer* 2017; 140: 626-635.
 13. *Al Moustafa AE, Chen D, Ghabreau L, Akil N*: Association between human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in human oral carcinogenesis. *Med Hypotheses* 2009; 73: 184-186.
 14. *Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska D*: Zakażenie EBV – cykl życiowy, metody diagnostyki, chorobotwórczość. *Postepy Hig Med Dosw* 2011; 65: 286-298.
 15. *Phusingha P, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, Loyha K, Promthet S, Kongyingyoes B, et al.*: Human papillomavirus (HPV) infection in a case-control study of oral squamous cell carcinoma and its increasing trend in northeastern Thailand. *J Med Virol* 2017; 89: 1096-1101. doi: 10.1002/jmv.24744.
 16. *Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al.*: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 19, 100: 407-420. doi: 10.1093/jnci/djn025
 17. *Termine N, Panzarella V, Falashini S*: PV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol* 2008; 19: 1681-190.
 18. *Jiang R, Ekshyyan O, Moore-Medlin T, Rong X, Nathan S, Gu X, et al.*: Association between human papilloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med* 2015; 44: 28-36.
 19. *Rusin P, Markiewicz L, Majsterek I*: Uwarunkowania genetyczne nowotworów głowy i szyi. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 490-501.
 20. *Solomon M, Vidyasagar M, Fernandes D, Guddattu V, Mathew M, Shergill A, Carnelio S, Chandrashekar C*: The prognostic implication of the expression of EGFR, p53, cyclin D1, Bcl-2 and p16 in primary locally advanced oral squamous cell carcinoma cases: a tissue microarray study. *Med Oncol* 2016; 33: 138.
 21. *Precht C, Blessmann M, Kluwe L, Scheld T, Schön G, Henningsen A, et al.*: Lack of evidence for prognostic value of epidermal growth factor receptor intron-1 CA repeats for oral carcinomas. *Eur J Oral Sci* 2017; 125: 95-101.
- Address: 15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 15A
Tel.: +4885 7450964, Fax: +4885 7450963
e-mail: orthod@umb.edu.pl
- Received: 19th April 2017
Accepted: 12th November 2017