



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الاسنان
قسم طب الفم

دراسات وبائية وسيرية-نسيجية وتشخيصية للآفات الفموية السرطانية
وقبيل السرطانية

Oral Cancerous and Precancerous Lesions:
Epidemiological, Clinico-pathologic and
Diagnostic Studies

أطروحة قُدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الدكتوراه في طب الفم

إعداد

عصام حلوب

المشرف المشارك

الأستاذ الدكتور / أحمد المنديلي

إشراف

الأستاذ الدكتور / محمود عبدالحق

1433هـ/2012 م



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا هَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة الآية 32

صورة عن قرار مجلس الشؤون العلمية بتشكيل لجنة الحكم

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /٢٠٤٥/ المتخذ

بالجلسة رقم /١٦/ تاريخ ٢٠١٢/٥/٧

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية طب الأسنان رقم /٤٠٧/ تاريخ ٢٠١٢/٤/٥

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم /٢٥٠/ لعام ٢٠٠٦ .
قرار مجلس جامعة دمشق رقم /١٢٠٤٧/ص تاريخ ٢٠٠٨/١١/١٠ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة الطالب

قرار مجلس جامعة دمشق رقم /١١٢٩٠/ص تاريخ ٢٠٠٩/٩/١ بشأن الموافقة على تعديل عنوان رسالة الطالب

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الدكتوراه في قسم طب الفم التي أعدها الطالب عصام حلبوب بعنوان : ((دراسات وبائية وسريية نسيجية وتشخيصية للآفات الفموية السرطانية وقبيل السرطانية)) بكلية طب الأسنان من السادة الأساتذة :

د. محمود عبد الحق	الأستاذ في قسم طب الفم	كلية طب الأسنان
جامعة دمشق	الاختصاص: طب الفم	عضواً مشرفاً
د. عمار مشلح	الأستاذ المساعد في قسم طب الفم	كلية طب الأسنان
جامعة دمشق	الاختصاص: طب الفم	عضواً
د. فيصل السراج	الأستاذ المساعد في قسم طب الفم	كلية طب الأسنان
جامعة حلب	الاختصاص: طب الفم	عضواً
د. نبيل قوشجي	الأستاذ المساعد في قسم النسيج والتشريح المرضي للفم والأسنان	كلية طب الأسنان
جامعة دمشق	الاختصاص: النسيج والتشريح المرضي للفم والأسنان	عضواً
د. عمر حمادة	المدرس في قسم طب الفم	كلية طب الأسنان
جامعة دمشق	الاختصاص: طب الفم	عضواً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،،

ملاحظة: يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب

نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

تصريح

” لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه

بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول

على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أية

جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي ”

كلمة شكر

فلو كان يستغني عن الشكر
لما ندب الله العباد لشكره
ماجدٌ لعزة مُلكٍ أو علوِّ مكان
فقال اشكروني أيها الثقلان
فاللهم ربي لك الحمدُ والشكر على ما أسبغت من العطاء، وأسبلت من النعم، ولك الحمد والشكر بأنَّ
جعلت أيادٍ بيضاء كريمةً تمتد إليَّ تعليمًا ونصحاً وتوجيهاً ليُرى هذا العمل النور...

فجزيل شكري وعظيم امتناني وأجلُّ تقديري لوالدي، قبل أن يكون مُشرفي، الأستاذ الدكتور/محمود
عبدالحق، أستاذ طب الفم بكلية طب الأسنان بجامعة دمشق، الذي لم يبخل عليَّ بتوجيهاته ونصحه
ورعايته خلال سنوات دراستي بدبلوم الدراسات العليا والماجستير والدكتوراه، وأُقدِّر جلياً متابعته الحثيثة
لي أولاً بأول خلال سنوات الدكتوراه، وأعترز كثيراً ببصماته الواضحة في جميع ثنايا هذه الأطروحة...
وجزيل شكري وعظيم امتناني وأجلُّ تقديري للمُشرف المشارك، الوالد الأستاذ الدكتور/ أحمد المنديلي،
أستاذ النسج والتشريح المرضي بكلية طب الأسنان، ونقيب المعلمين في جامعة دمشق، الذي لم يبخل
عليَّ بوقته -رغم مشاغله- ليضيفَ على هذه الأطروحة من نفحاته العلمية الرائعة...

إنِّي لأجد نفسي عاجزاً عن شكرهما، فلا ما يلهج به لساني ولا ما تخطئه يُمنّاي قادران على إيفائهما
حقهما... غير أنني أقول لهما:

لو كنت أعرف فوق الشكر منزلةً
إذاً منحتكها مني مهذبةً
أعلى من الشكر عند الله في الثمن
حذواً على حذو ما أوليت من حسن
وأقف احتراماً وإجلالاً أمام الصرح العلمي الشامخ، جامعة دمشق، تلك المنارة العلمية التي يشعُّ
نورها شرقاً وغرباً....

وأتقدم بالشكر والتقدير للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتكرمهم بقبول تحكيم هذه الأطروحة...
فالشكر والتقدير للأستاذ المساعد الدكتور/عمار مشلح أستاذ طب الفم بكلية طب الأسنان بجامعة
دمشق الذي لا يألو جهداً في تقديم النصيح والتوجيه والمساعدة...

والشكر والتقدير للأستاذ المساعد الدكتور/فيصل السراج أستاذ طب الفم بكلية طب الأسنان بجامعة حلب الذي شرفني بقبوله تحكيم هذه الأطروحة وتجشمه عناء السفر...

والشكر والتقدير للأستاذ المساعد الدكتور/نبيل قوشجي أستاذ النسيج والتشريح بكلية طب الأسنان بجامعة دمشق المرضي الذي لم يدخر جهداً في تسهيل إجراءات الدراسة النسيجية كما لم يبخل عليّ بتوجيهاته النيرة...

والشكر والتقدير للمدرس الدكتور/عمر حمادة المدرس بقسم طب الفم بكلية طب الأسنان بجامعة دمشق الذي أفاض عليّ الكثير من خبرته العلمية والعملية، ولم يدخر جهداً في مساعدتي طيلة فترة الدراسة...

وأقدم بالشكر والعرفان للأستاذ المساعد الدكتور/إياد الحفار، رئيس قسم طب الفم، لما يوليه من اهتمام وتوجيه لطلاب الدراسات العليا خاصة، والشكر موصول كذلك لجميع أساتذة طب الفم...

وأتوجه بالشكر والتقدير والعرفان لكلية طب الأسنان بجامعة دمشق ممثلةً بالأستاذة الدكتورة/ رزان خطاب عميدة الكلية، والأستاذ الدكتور/إياد الشعراني نائب العميد للشؤون العلمية، والأستاذ الدكتور/ياسر مدلل نائب العميد للشؤون الإدارية، والشكر موصول كذلك لجميع أساتذة وإداريي الكلية...

وأشكر وأقدر السيد ناصر كتابي (أبو جمال)، محضر قسم النسيج والتشريح المرضي، الذي طالما كان -ولا يزال- الجندي المجهول في إعداد المحاضرات النسيجية لعينات البحث العلمي وعينات مرضى الكلية على السواء...

وأشكر الدكتور/عماد برنجكي على لمساته الفنية في تنضيد هذه الأطروحة...
وأشكر زملائي طلاب الدراسات العليا بالقسم، وطلاب الدراسات العليا بأقسام الكلية الأخرى...

وأشكر نازك وروضة، سكرتيرتي قسم طب الفم.

إهداء

إلى من أطمع في رضاها...

أُمِّي وَأَبِي

وإلى من جعل الله بيني وبينها مودةً ورحمة...

زَوْجَتِي

وإلى من جعلهم الله لي زينة الحياة الدنيا....

أَبْنَائِي

وإلى إخوتي وأخواتي...

وإلى أصدقائي...

وإلى كل من قدم لي عوناً أو نصيحة أو دعاء...

أهدي هذا العمل المتواضع.

ع. ع. ع.

قائمة المحتويات

1	قائمة المحتويات
4	قائمة الجداول
6	قائمة الأشكال
7	مقدمة
13	أهداف البحث
16	الباب الأول: المراجعة النظرية
18	1-1. تعريف سرطان الفم
20	2-1. الوبائيات الوصفية لسرطان الفم
20	1-2-1. معدل حدوث سرطان الفم
28	2-2-1. معدل الوفاة
31	3-2-1. معدلات البقاء
32	3-1. الوبائيات التحليلية لسرطان الفم
32	1-3-1. عوامل الخطر وعوامل الوقاية
44	4-1. المظهر السريري لسرطان الفم
44	1-4-1. أعراض وعلامات سرطان الفم
47	2-4-1. الاعتلالات محتملة الخباثة
52	5-1. مراحل سرطان الفم
53	6-1. تشخيص سرطان الفم والاعتلالات محتملة الخباثة والوقاية منه
54	1-6-1. الوقاية الأولية
56	2-6-1. الوقاية الثانوية
61	الباب الثاني: المواد والطرائق
62	1-2. الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص.
62	1-1-2. تصميم الدراسة
62	2-1-2. حدود الدراسة المكانية والزمانية
63	3-1-2. عينة الدراسة
63	3-1-2. طرائق الدراسة
67	5-1-2. التحليل الاحصائي
69	2-2. الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية
69	1-2-2. تصميم الدراسة
69	2-2-2. حدود الدراسة المكانية والزمانية
69	3-2-2. عينة الدراسة
69	4-2-2. طرائق الدراسة

76	5-2-2. التحليل الاحصائي
79	3-2. الدراسة الثالثة: تقييم طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة
79	1-3-2. تصميم الدراسة
79	2-3-2. حدود الدراسة المكانية والزمانية
79	3-3-2. عينة الدراسة
79	4-3-2. طرائق الدراسة
86	5-3-2. التحليل الاحصائي
88	الباب الثالث: النتائج
89	1-3. الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص
89	1-1-3. المركز الوطني للأورام
93	2-1-3. السجل السعودي للسرطان
99	3-1-3. سرطان الفم البشري شائك الخلايا
103	2-3. نتائج الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية
116	3-3. نتائج الدراسة الثالثة: تقييم دقة طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة
116	1-3-3. نتائج تقييم طريقة الـ ViziLite Plus
116	2-3-3. نتائج تقييم طريقة الـ Oral CDx
122	الباب الرابع: المناقشة
123	1-4. الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص
123	1-1-4. قصور/محدودية الدراسة
126	2-1-4. مناقشة نتائج بيانات المركز الوطني للأورام
132	3-1-4. مناقشة نتائج السجل السعودي للأورام
135	4-1-4. مناقشة نتائج سرطان الفم البشري شائك الخلايا
141	2-4. الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية
141	1-2-4. قصور/محدودية الدراسة
144	2-2-4. مناقشة نتائج الدراسة
158	3-4. الدراسة الثالثة: تقييم طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة
158	1-3-4. قصور/محدودية الدراسة
159	2-3-4. مناقشة نتائج الدراسة
163	الباب الخامس: الاستنتاجات
165	الباب السادس: المقترحات والتوصيات
166	1-6. المقترحات

167

168

209

2-6. التوصيات
الباب السابع: المراجع
الملخص
الملاحق

قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوانه
جدول 1-1	عدد الدراسات المفهرسة في قاعدة البيانات العالمية Medline والتي تناولت جوانب مختلفة عن سرطان الفم والآفات قبيل السرطانية
جدول 2-1	المناطق التشريحية المختلفة لسرطانات الشفاه والحفرة الفموية والبلعوم وفق التصنيف العالمي للأمراض في نسخته العاشرة (ICD-10 C00-C14) (World Health Organization) (1992).
جدول 3-1	تقديرات برنامج GLOBOCAN عام 2008 لعدد حالات سرطان الفم ومعدلات الإصابة به وتكراراته النسبية وترتيبه في بعض الدول العربية وبعض دول العالم (Descriptive Epidemiology Group; IARC 2008).
جدول 1-2	طرق حساب المعايير الاحصائية المستخدمة لوصف دقة تشخيص طريقة ما مقارنة بطريقة معلوم دقتها.
جدول 1-3	سمات مرضى سرطاني الفم والبلعوم اليمنيين المسجلين بالمركز الوطني للأورام بصنعاء عامي 2007 و 2008.
جدول 2-3	مناطق الإصابة بسرطاني الفم والبلعوم (C00-14) لدى 541 مصاباً من اليمنيين المسجلين بالمركز الوطني للأورام بصنعاء عامي 2007 و 2008 حسب الجنس.
جدول 3-3	توزع 541 مريضاً يمينياً مصابين بسرطان الفم وسرطان البلعوم بحسب المحافظة.
جدول 4-3	توزع المرضى اليمنيين المصابين بأورام خبيثة والمسجلين بالسجل السعودي للأورام بالرياض (1994-2007) حسب الجنس.
جدول 5-3	مناطق الإصابة بسرطاني الفم والبلعوم (C00-14) لدى 460 مصاباً يمينياً والمسجلين بالسجل السعودي للأورام بالرياض (1994-2007) حسب الجنس.
جدول 6-3	سمات المرضى اليمنيين المصابين بسرطاني الفم والبلعوم والمسجلين بالسجل السعودي للأورام بالرياض (1994-2007).
جدول 7-3	سمات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا (n=457) حسب الجنس.
جدول 8-3	سمات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا (n=457) حسب بلد التسجيل.
جدول 9-3	سمات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا (n=457) بحسب الفئة العمرية؛ $40 \geq$ أو $40 <$ سنة.
جدول 10-3	الصفات الديموغرافية والسلوكية والطبية العامة لعينة الدراسة السريرية النسيجية وفق الجنس.

جدول 3-11	توزع الآفات الفموية المشخصة سريرياً والخزعات الجراحية لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية (N=125) مريضاً.
جدول 3-12	صفات الآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها في الدراسة السريرية النسيجية حسب استجواب المرضى.
جدول 3-13	الموجودات السريرية للآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية حسب الفحص السريري العياني.
جدول 3-14	الانطباع السريري المبدئي والتشخيص التفريقي الأكثر احتمالاً للآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية.
جدول 3-15	الموجودات النسيجية والتشخيص النسيجي المعتمد للآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية.
جدول 3-16	وجود ودرجات الكشم الخلوي (سوء التصنع) في الآفات التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية.
جدول 3-17	نتائج التحليل الثنائي (اختبار كاي مربع) للمتغيرات الديموغرافية والسريرية التي أظهرت علاقة نوعية بوجود الكشم الخلوية في الدراسة السريرية النسيجية.
جدول 3-18	الموجودات السريرية المستقلة التي تتنبأ بوجود الكشم الخلوي في الآفات الفموية حسب تحليل الانكفاء اللوغاريتمي المتعدد المتدرج Forward Stepwise Multiple Logistic Regression.
جدول 3-19	الموجودات السريرية المستقلة التي تتنبأ بدرجة سوء التصنع النسيجي في الآفات الفموية في الدراسة السريرية النسيجية حسب تحليل الانكفاء الخطي المتعدد المتدرج.
جدول 3-20	دقة الانطباع السريري المبدئي عن آفات عينة الدراسة السريرية النسيجية في توقع وجود الكشم الخلوي نسيجياً (وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO).
جدول 3-21	دقة الانطباع السريري المبدئي عن آفات عينة الدراسة السريرية النسيجية في توقع وجود الكشم الخلوي نسيجياً (وفق التصنيف الثنائي).
جدول 3-22	دقة طريقة الـ ViziLite Plus في تشخيص الآفات الفموية التي بها كشم خلوي (وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO).
جدول 3-23	دقة طريقة الـ OralCDx في تشخيص الآفات الفموية التي بها كشم خلوي (وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO).
جدول 4-1	الدراسات السابقة التي قيّمت دقة طريقة الـ ViziLite Plus في تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة ومدى توافقها نتائجها مع نتائج هذه الدراسة.
جدول 4-2	الدراسات السابقة التي قيّمت دقة طريقة الـ OralCDx في تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة ومدى توافقها نتائجها مع نتائج هذه الدراسة.

قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوانه
شكل 1-2	مجموعة (Kit) الـ ViziLite Plus المستخدمة لكشف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومُحتملة الخباثة.
شكل 2-2	مجموعة (Kit) الـ OralCDx المستخدمة لقطف العينة الخلوية في سياق تشخيص الآفات الخبيثة ومُحتملة الخباثة.
شكل 1-3	آفة لا عرضية على الشفة السفلية شُخصت سرطاناً شائك الخاليا عند مريض بعمر 63 سنة وبصحة جيدة.
شكل 2-3	آفة عرضية حديثة التطور على الحنك شُخصت سرطاناً شائك الخاليا عند مريض بعمر 24 سنة وبصحة جيدة.
شكل 3-3	آفة لا عرضية على المخاطية الخدية شُخصت حزاماً منبسطاً عند مريض بعمر 60 سنة مصاب بارتفاع الضغط الشرياني ويتناول أدوية لتنظيمه.
شكل 4-3	آفة لا عرضية على المخاطية الخدية شُخصت فرط تقرن عند مريض بعمر 67 سنة وبصحة جيدة.

مقدمة

Introduction

يُمثل سرطان الفم مشكلةً صحيةً عالمية تُؤثر على صحة الفرد المصاب ونفسيته وجودة حياته، وتحمل عائلته أعباءً إضافية، ويصبح عالة عليهم وعلى المجتمع، كما أنّ ارتفاع معدلات الإصابة على المستوى الوطني يحمل الدولة أعباءً اقتصادية تتمثل في تطوير برامج وقائية وتوفير مراكز علاجية متقدمة. ولكي يكون العلاج فعالاً لابد من التوثيق الوبائي الذي يُعتبر الخطوة الأولى والأكثر أهمية في مكافحة الأمراض -بما فيها سرطان الفم- (Warnakulasuriya 2009a).

قدّر الخبراء عدد حالات سرطان الفم التي تم تشخيصها وعدد حالات الوفاة الناجمة عنه عام 2008 بما يقارب 263900 و 128000 حالة على التوالي، ويحتل الترتيب الثاني عشر والثامن عشر بين سرطانات الجسم كاملة لدى الذكور والإناث -على التوالي- في الدول المتقدمة، بينما يحتل المرتبة الثامنة والثالثة عشر في الدول النامية، وقد سُجّلت المعدلات العالية للإصابة في كلٍّ من ميلانيزا والمنطقة الجنوبية-الوسطى من آسيا والمنطقتين الشرقية والوسطى من أوروبا، بينما كانت معدلات الإصابة منخفضة في كلٍّ من أفريقيا وشرق آسيا والمنطقة الوسطى من أمريكا، ويرجع هذا التباين إلى اختلاف عوامل الخطورة واختلاف نسب انتشارها جغرافياً على مستوى العالم (Ferlay *et al.* 2010b; Jemal *et al.* 2011).

من المعلوم أن التدخين والكحول ومنتجات التبغ غير المدخن وفيرس الورم الحليمي البشري (Human papilloma virus) عوامل خطورة رئيسة للإصابة بسرطان الفم، وأنّ أثر التدخين والكحول تآزري، وتتباين أدوار عوامل الخطورة هذه في المشاركة في العبء الكلي الذي يمثله سرطان الفم من منطقة جغرافية لأخرى، فالبيانات المتوفرة عالمياً تعتبر التدخين مسؤولاً عن 40% من حالات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم، وتعزو 16% من حالات الوفاة إلى تعاطي

الكحول، إلا أنَّ النسب الموافقة في البلدان الأكثر تقدماً أكبر وتُقدر بـ 70% و 30% على التوالي (Petti 2009; Hocking *et al.* 2011).

في المقابل تُعتبر منتجات التبغ غير المدخن ومضغة التنبول (Betel quid) عوامل الخطورة الرئيسة للإصابة بسرطان الفم في تايوان والهند والدول المجاورة، ولا تتأثر فقط معدلات الإصابة بعوامل الخطورة المذكورة سلفاً، بل تتأثر كذلك معدلات الوفاة (Boffetta *et al.* 2008).

شهدت معدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم تناقصاً ملحوظاً بين الذكور على مستوى العالم في العقود القليلة الماضية، لكنها استمرت في الارتفاع في العديد من دول شرق أوروبا مثل سلوفاكيا وهنغاريا، بينما استمرت معدلات الوفاة بين النساء في معظم دول أوروبا في الارتفاع، ويُعزى هذا الارتفاع إلى استمرار -أو ربما ارتفاع معدلات ممارسة- عادة التدخين وتعاطي التبغ، وعلى العكس ترافق انخفاض وبائيات التبغ في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة بانخفاض معدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم بين الذكور والإناث على السواء. من جانب آخر، تتزايد معدلات الإصابة في المواقع الفموية الأكثر عرضة لفيروس الورم الحليمي البشري - مثل البلعوم الفموي واللوزات وقاعدة اللسان- في سن مبكرة في الولايات المتحدة الأمريكية وبعض دول أوروبا، ويعتقد الخبراء أن اتباع الجنس الفموي هو السبب. بصرف النظر عن انخفاض معدلات الوفاة وعن التقدم الذي شهدته تقانات تشخيص ومعالجة السرطان عموماً في العقود الأخيرة، لم تشهد معدلات البقيا لمرضى سرطان الفم تحسناً ملحوظاً (Parkin *et al.* 2005; Warnakulasuriya 2009a).

يتأثر معدل البقيا بعدة عوامل أهمها: مرحلة الورم عند تشخيصه وعمر المريض وموقع الإصابة وحدوث النكس، ويُعزى انخفاض معدلات البقيا في الدول النامية -مقارنة بالدول المتقدمة- إلى تشخيص نسبة كبيرة من مرضى السرطان -بما فيها سرطان الفم- في مراحل متقدمة، وهذا بدوره يزيد من الأعباء الاقتصادية الملقاة على عاتق هذه الدول المرهقة سلفاً. قد تصل معدلات البقيا إلى 100% إذا تم تشخيص ومعالجة سرطان الفم في مراحل مبكرة؛ أي قبل حدوث ارتشاح موضعي أو انتقال إلى العقد اللمفاوية المجاورة أو حدوث انتقالات بعيدة حيث لا تتجاوز معدلات البقيا حينها 2%، ويؤكد الخبراء على أهمية تركيز الجهود بهدف تخفيض نسب الإصابة بسرطان الفم ونسب الوفاة الناجمة عنه وتحسين معدل البقيا للمصابين به، ويتم ذلك بتبني برامج وقاية أولية غايتها إقناع المستهدفين بالإقلاع عن التعرض لعوامل الخطر، وتبني برامج وقاية ثانوية غايتها اكتشاف ومعالجة سرطان الفم في مراحله المبكرة (Johnson *et al.* 2011; Lambert *et al.* 2011). في هذا السياق يجب التأكيد على أهمية تشخيص ومتابعة المرضى المصابين بآفاتٍ فموية قبيل سرطانية Precancerous lesions والتي تمت تسميتها حديثاً بالآفات الفموية محتملة الخباثة كما سيرد لاحقاً.

تُعرف الآفة قبيل السرطانية بأنها آفة تتصف بتغيرٍ شكليٍّ على المستوى السريري، واحتمال احتوائها على بؤرة سرطانية مجهرية أو تحولها مستقبلاً إلى آفة سرطانية أعلى من احتمالية النسيج الطبيعي. تشمل الآفات قبيل السرطانية الأكثر انتشاراً -مرتبة وفق الاحتمالية الأعلى لتحولها إلى الخباثة- كلاً من الطلاوة المبرقشة والطلاوة الحمراء والطلاوة البيضاء والحزاز المنبسط التآكلي والتهاب الشفة السفعي (Actinic cheilitis)، وتتباين معدلات انتشار هذه الآفات -كما هو الحال بالنسبة لسرطان الفم- وفقاً لتباين عوامل الخطورة وتباين انتشارها جغرافياً، ويُجمع الخبراء على أنّ

عوامل الخطورة للإصابة بالآفات قبيل السرطانية هي ذاتها عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الفم. الجدير بالذكر أنَّ احتمالية التحول السرطاني تزداد عند وجود هذه الآفات لدى مريض لا يُمارس أيّاً من عوامل الخطورة المعروفة، وتزداد احتمالية التحول السرطاني للآفات قبيل السرطانية كلما زادت درجة سوء التصنع النسيجي (Warnakulasuriya *et al.* 2007; Lodi and Porter 2008; Napier and Speight 2008; Warnakulasuriya *et al.* 2008; van der Waal 2009b).

تزخر الأدبيات الطبية بالعديد من الدراسات التي قيمت وسائل مختلفة بهدف تشخيص سرطان الفم في مراحل مبكرة وبهدف تشخيص الآفات قبيل السرطانية، وخُصت تلك الدراسات إلى نتائج متضاربة، وأكدت على أهمية التشخيص العياني المتأني وأهمية الخزعة الجراحية في حال الاشتباه بالآفة أو عدم استجابتها للعلاج أو تغيرها بمرور الوقت، لكنها أكدت كذلك على أهمية الاستمرار في تطوير تلك الوسائل لتحسين دقتها. تُعتبر الدراسة الخلوية وسيلة ناجعة وغير راضة وبسببها شهد العالم تحسناً ملحوظاً في معدلات بقيا المريضات المصابات بسرطان عنق الرحم، لكنها لم تلقَ بعد النجاح ذاته في سياق تشخيص الآفات الفموية، ولا زالت الدراسات تعمل على تحسين دقتها التشخيصية. في الجانب الآخر، تعتمد وسائل الومضان –ومنها الـ ViziLite Plus- على مبدأ اختلاف معاملات انعكاس و/أو انكسار الضوء للنسج السليمة والمصابة، ولا زالت هذه التقنية في مهدها وبحاجة لوضع معايير تشخيص موضوعية Objective بدلاً من اعتماد معايير شخصية Subjective تختلف من فاحص لآخر (Trullenque-Eriksson *et al.* 2009; Rethman *et al.* 2010).

تُشير بعض الدراسات إلى ارتفاع معدل الإصابة بسرطان الفم في اليمن على عكس دول الجوار (Sawair *et al.* 2007: Al-Thobhani *et al.* 2001)، واعتمدت تلك الدراسات على النقل القصصي و/أو الملاحظة، وعللت تلك الدراسات ادعاءها بالانتشار الواسع لعادتي مضغ القات والتبغ غير المدخن -ويسمى محلياً الشمة- بل واقتصارهما تقريباً على المجتمع اليمني، لكنه لا توجد دراسات وبائية تستند إلى بيانات سجل وطني للأورام تؤكد ذلك أو تنفيه، وبظل ذلك سؤالاً مطروحاً للإجابة.

تُعتبر الموجودات السريرية والنسجية عوامل موضوعية تتنبأ بمعدل بقيا مريض سرطان الفم. لكن هل توجد علاقة بين الموجودات السريرية لسرطان الفم أو الآفات قبيل السرطانية (عمر المريض وجنسه وموقع الآفة وحجمها....) والموجودات النسيجية؟

في سياق التشخيص المبكر لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية تم تقييم التشخيص الخلوي باستخدام الفرشاة (Brush cytology) والتشخيص الومضاني باستخدام ViziLite Plus، إلا أن عدد الدراسات قليل ونتائجها متضاربة. شملت هذه الأطروحة ثلاث دراساتٍ في محاولة للإجابة عن التساؤلات المطروحة آنفاً.

أهداف البحث

Aims of Study

أغراض وغايات الدراسة: Aims and Objectives of the Study

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم مشكلة سرطان الفم في اليمن، وتقييم علاقة المظاهر السريرية للآفات السرطانية وقبيل السرطانية بالموجودات النسيجية، وكذلك تقييم وسائل تشخيصية غير راضة بديلة عن الخزعة الجراحية لاكتشاف هذه الآفات في مراحل مبكرة، ولتحقيق الأغراض المذكورة آنفاً شملت الأطروحة الثلاث الدراسات التالية والموضحة غاياتها إزاء كل منها:

الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص.

وتهدف لتحقيق الغايات التالية:

1- معرفة التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن، وخاصة سرطان الفم البشري شائك الخلايا، ومعرفة ترتيبه بين سرطانات الجسم كاملة.

2- معرفة عوامل خطر الإصابة به وأسباب تأخر تشخيصه إن أمكن.

الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية.

وتهدف لتحقيق الغايات التالية:

1- تقييم العلاقة بين الموجودات والمظاهر السريرية لآفات الفم السرطانية وقبيل السرطانية بالموجودات النسيجية.

2- معرفة أكثر المناطق الفموية إصابة وأكثر الأعراض والعلامات تكراراً.

الدراسة الثالثة: تقييم طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية السرطانية وقبيل السرطانية.

وتهدف لتحقيق الغايات التالية:

1- تقييم دقة الطريقة الومضانية (ViziLite Plus) غير الراضّة كوسيلة فحص لاكتشاف

الآفات الفموية التي لا يمكن تشخيصها عيانياً وكذلك تقييمها كوسيلة تشخيص مساعدة

Detecting aid لتمييز الآفات السرطانية وقبيل السرطانية عن غيرها.

2- تقييم طريقة التشخيص الخلوية (OralCDx) غير الراضّة كوسيلة تشخيص مساعدة

Diagnostic aid لتمييز الآفات السرطانية وقبيل السرطانية عن غيرها.

الباب الأول

المراجعة النظرية

Literature Review

يشعر المنتبج لموضوع سرطان الفم والآفات قبيل السرطانية أنَّ الآخرين لم يتركوا له ما يدلو به، حيث يزخر الأدب الطبي بالآلاف من الدراسات التي تناولت هذا الموضوع وصفاً وتحليلاً بجميع جوانبه الوبائية والسريرية والتشخيصية والوقائية والعلاجية والنسجية والمخبرية والجزيئية والوراثية وغيرها، ومع ذلك فإنَّه لا يزال موضوعاً خصباً وخاصةً في ظل افتقارنا إلى احصاءات -ولو تقديرية- عن سرطان الفم في معظم بلادنا العربية، وفي ظل المحاولات الجادة للباحثين لتحسين وسائل تشخيصه ولتشخيصه كذلك في مراحل مبكرة، يوضح الجدول رقم 1-1 عدد الدراسات التي تناولت موضوع سرطان الفم والآفات قبيل السرطانية والمفهرسة في قاعدة البيانات العالمية المسماة

.Medline

جدول 1-1. عدد الدراسات المفهرسة في قاعدة البيانات العالمية Medline والتي تناولت جوانب مختلفة عن سرطان الفم والآفات قبيل السرطانية

عدد الدراسات		المصطلحات المستخدمة للبحث
الآفات الفموية قبيل السرطانية 2395	سرطان الفم 5885	
484	1305	Epidemiology
693	1579	Incidence
551	1420	Prevalence
1331	2718	Etiology
875	1124	Risk factor
1491	3144	Screening
1352	2725	Treatment
261	526	Molecular
349	1044	Genetics
3	8	Yemen
0	2	Syria

تم استخدام المصطلحات التالية "oral cancer" و "oral precancerous lesions" و "oral" potential malignant منفردة تُم مع الكلمات المفتاحية الموضحة. تم البحث بتاريخ 2012/1/26.

1-1. تعريف سرطان الفم: Definition of Oral Cance

لا يوجد اتفاق في الأدب الطبي على حدود الحفرة الفموية تشريحياً، مما يجعل تعريف سرطان الفم تحدياً حقيقياً (Lambert *et al.* 2011)، ويُعدُّ التصنيف العالمي للأمراض International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) في نسخته العاشرة (World Health Organization 1992)، وكذلك التصنيف العالمي للأمراض الخاص بالأورام International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) في نسخته الثالثة (Friz *et al.* 2000) والصادران عن منظمة الصحة العالمية، نظامان معياريان يحددان المواقع التشريحية والتشخيص النسيجي للأورام، ووفقاً لهذين المرجعين يُصنّف سرطان الشفة والحفرة الفموية والبلعوم في مجموعة واحدة وتُرمز بـ C00-C14 (جدول 1-2). لكنّ هذا التصنيف جدليّ ويترتب عليه خلافٌ في أوساط اختصاصيي الوبائيات والتشريح المرضي من حيث الرموز (المواقع التشريحية) التي يجب تضمينها عند تقييم سرطان الفم (Moore *et al.* 2000; Lambert *et al.* 2011).

يُعرّف البعض سرطان الفم بأنه تنشؤٌ خبيث ذو منشأ بشروي يصيب الشفة (ICD-10 C00) والحفرة الفموية (ICD-10 C01-C06) والبلعوم الفموي (ICD-10 C09-C10) والمناطق غير المحددة من الشفة والحفرة الفموية والبلعوم (ICD-10 C14) (Slootweg and Eveson 2005; Warnakulasuriya 2009a)؛ أي أنهم يستثنون سرطان الغدد اللعابية الكبرى (ICD-10 C07-C08) والبلعوم (ICD-10 C11-C13)، في حين يشملون اللوزات (ICD-10 C09) مع البلعوم الفموي، ويُبرّر أنصار هذه الرأي بأنّ سرطاني الحفرة الفموية والبلعوم الفموي متجانسان من حيث الوصف الوبائي Descriptive epidemiology والمظهر السريري Clinical presentation وعوامل الخطورة، وإمكانية الفحص العياني لهاتين المنطقتين

وأخذ الخزعة الجراحية منهما (Macpherson *et al.* 2003)، بالإضافة لصعوبة معرفة منشأ الآفة في المراحل المتقدمة حيث قد تمتد لتشمل المنطقتين (Johnson *et al.* 2005).

جدول 1-2. المناطق التشريحية المختلفة لسرطانات الشفاه والحفرة الفموية والبلعوم وفق التصنيف العالمي للأمراض في نسخته العاشرة (ICD-10 C00-C14) (World Health Organization 1992).

الرمز وفق التصنيف العالمي للأمراض ICD-10	المنطقة التشريحية الموافقة
C00	الشفاه
C01	قاعدة اللسان
C02	الأجزاء الأخرى أو الأجزاء غير المحددة من اللسان
C03	اللثة
C04	قاع الفم
C05	الحنك
C06	الأجزاء الأخرى والأجزاء غير المحددة من الفم
C07	الغدة النكفية
C08	الغدة اللعابية الأخرى أو غير المحددة
C09	اللوزات Tonsils
C10	البلعوم الفموي Oropharynx
C11	البلعوم الأنفي Nasopharynx
C12	الجيب الكمثري (Piriform sinus)
C13	المنطقة تحت البلعوم Hypopharynx
C14	المناطق الأخرى غير المحددة من الشفاه والحفرة الفموية والبلعوم

يرى آخرون أنَّ سرطان الفم يشمل الشفاه والحفرة الفموية فقط -دون الغدة اللعابية الكبرى والبلعوم الفموي واللوزات- (Bhurgri *et al.* 2003; Oo *et al.* 2011) مبررين ذلك بأنَّ هذه المناطق التشريحية تتعرض بالتساوي لعوامل الخطورة نفسها، إلَّا أنَّ Franceschi وزملاءه (2000) يعتقدون بأنَّ سرطان الشفاه ينشأ عن عوامل خطورة أخرى ولذلك فقد استثنوه في دراستهم. بناءً على ما سبق ذكره نلاحظ التباين الواضح في تعريف سرطان الفم وما يترتب على ذلك من أخطاء عند مقارنة الدراسات المختلفة مع بعضها.

قامت الوكالة العالمية لأبحاث السرطان International Agency for Research on Cancer (IARC) بإطلاق برنامج اسمه GLOBOCAN بهدف توفير تقديرات دورية عن معدلات الإصابة والوفاة لسرطانات الجسم الرئيسة وذلك على المستوى الوطني لجميع دول العالم، وتعتمد في ذلك على البيانات المتوفرة حديثاً عن حالات السرطان وعدد السكان. يشمل سرطان الحفرة الفموية، وفقاً لهذا البرنامج، الشفاه واللسان واللثة وقاع الفم والحنك والغدد اللعابية الكبرى (ICD-10 C00-C08) (Ferlay *et al.* 2010b). قد يُؤخذ على هذا التصنيف اشتماله على سرطانات الغدد اللعابية الكبرى حيث أن أسبابها مختلفة عن أسباب سرطان بقية أجزاء الحفرة الفموية، إلا أن ذلك لا يؤثر كثيراً لأن معدل حدوث سرطانات الغدد اللعابية منخفض جداً عالمياً (Johnson *et al.* 2005). يمكن القول عموماً أن اعتماد هذا التصنيف -كما هو الحال في هذه الدراسة- سيؤدي حتماً إلى توحيد معايير تضمين سرطان الفم عالمياً، وعليه تُصبح مقارنة نتائج الدراسات المختلفة منطقية وأكثر دقة.

2-1. الوبائيات الوصفية لسرطان الفم: Descriptive Epidemiology of Oral Cancer

1-2-1. معدل حدوث سرطان الفم: Incidence Rate of Oral Cancer

يحتل سرطان الفم (ICD-10 C0-C8) المرتبة الرابعة عشر بين سرطانات الجسم عالمياً، وقد قُدِّر عدد المصابين به عام 2008 بـ 263900 فرداً على مستوى العالم، وقُدِّر معدل الإصابة (Age-standardized rate) بـ 3.9 لكل 100000 فرد (Ferlay *et al.* 2010b; Jemal *et al.* 2011). تتباين معدلات حدوث سرطان الفم من منطقة جغرافية لأخرى تبعاً لتباين توزيع عوامل خطر الإصابة به وتباين معدلات انتشارها (Lambert *et al.* 2011)، فقد وُجِدَ أن

معدلات الإصابة في بعض الدول الغربية (فرنسا وهنغاريا وسلوفاكيا وسلوفينيا) مرتفعةً بسبب انتشار التدخين والكحول (Boyle and Ferlay 2005; Curado *et al.* 2007; Ligier *et al.* 2011)، وفي دول وسط وجنوب وجنوب-شرق آسيا (سريلانكا والهند وباكستان وبنجلادش وتايوان) بسبب انتشار التبغ غير المدخن (Bhurgri *et al.* 2000; Sen *et al.* 2002; Warnakulasuriya 2009a; Moore *et al.* 2010; Lambert *et al.* 2011)، بينما سُجِّلت أعلى معدلات الإصابة بسرطان الشفاه في كندا وأستراليا بسبب التعرض لأشعة الشمس (Abreu *et al.* 2009; Warnakulasuriya 2009a). وفقاً للوكالة العالمية لأبحاث السرطان (Curado *et al.* 2007) فإنَّ معدلات سرطان الفم مرتفعةٌ أيضاً في كلِّ من البرازيل والأوروغواي وبورتوريكو في أمريكا اللاتينية، وغينيا الجديدة وميلانيزا في منطقة المحيط الهادئ. يوضح الجدول رقم 1-3 توقعات الوكالة في برنامجها GLOBOCAN لأعداد ومعدلات حدوث سرطان الفم في بعض الدول العربية وبعض دول العالم لعام 2008.

1-1-2-1. الجنس: Gender

يتحمَّل الذكور الجزء الأكبر من العبء العالمي لسرطان الفم، حيث مثَّلوا خمساً وستين بالمائة من المصابين عام 2008 (أي 170000 حالة)، وبمعدل حدوث 5.3 لكل 100000، ويحتل سرطان الفم المرتبة التاسعة بين السرطانات التي تصيبهم، بينما يحتل المرتبة السابعة عشر بين السرطانات التي تصيب الإناث، وبمعدل حدوث 1.5 لكل 100000 (Ferlay *et al.* 2010a; Ferlay *et al.* 2010b). سُجِّلت أعلى معدلات للإصابة بسرطان الفم لدى الإناث في كراتشي بباكستان (Bhurgri *et al.* 2000) وفي الهند (Franceschi *et al.* 2000). تُشير كل

التقارير المتوفرة عن سرطان الفم أنَّ معدلات إصابة الذكور أعلى من الإناث بمرتين على الأقل

(Ferlay *et al.* 2010a; Ferlay *et al.* 2010b).

جدول 1-3. تقديرات برنامج GLOBOCAN عام 2008 لعدد حالات سرطان الفم ومعدلات الإصابة به وتكراراته النسبية وترتيبه في بعض الدول العربية وبعض دول العالم (Descriptive Epidemiology Group; IARC 2008).

البلد	الذكور				الإناث				كلا الجنسين			
	العدد	المعدل ASR ^٢	النسبة	الترتيب	العدد	المعدل ASR ^٢	(%)	الترتيب	العدد	المعدل ASR ^٢	النسبة	الترتيب
ميلانيزيا	533	24	16	1	309	12	8.3	3	842	17.8	12	3
الهند	45445	9.8	10.6	2	24375	5.2	5	4	69820	7.5	7.4	3
باكستان	6803	11	10.5	2	4895	8.6	6.6	3	11698	9.8	8.4	3
سريلانكا	1701	16.5	15.5	1	589	5	4.4	7	2290	10.3	9.4	2
بنجلادش	5048	9.6	8.4	2	5354	9.9	6.6	3	10402	9.7	7.4	4
تايلاند	2038	5.8	4	6	2360	5.8	3.8	8	4398	5.9	3.9	8
فرنسا	3815	8.1	2	11	2026	3.4	1.4	15	5841	5.7	1.8	14
ميتروليتان	1141	16.5	4.4	6	348	3.6	1.5	NA	1489	9.4	3	8
هانغاري	399	11.4	3.6	6	99	2.1	1	NA	498	6.3	2.3	13
سلوفاكيا	115	7.3	2.3	11	43	2.3	1	NA	158	4.7	1.6	NA
سلوفينيا	6474	7.4	4	6	2508	2.3	1.6	14	8982	4.8	2.8	9
البرازيل	216	8	2.8	6	83	2.3	1.6	14	299	4.9	2.3	8
بورتوريكو	15817	7.3	2.1	10	7355	2.8	1.1	NA	23172	5	1.6	13
الولايات المتحدة	2293	4.9	1.5	13	1415	2.4	0.9	NA	3708	3.6	1.2	NA
المملكة المتحدة	762	3.5	3.1	8	770	3.1	2.8	7	1532	3.3	3	11
أثيوبيا	252	5	5.1	5	257	4.8	4.4	6	482	4.9	4.7	7
اليمن	66	1.1	1.4	15	56	0.8	2.1	NA	122	0.9	1.3	NA
سوريا	382	3.3	3.7	7	270	2.1	2.3	10	652	2.6	3	10
السودان	146	1.9	2.1	12	110	1.7	1.7	NA	256	1.8	1.9	NA
السعودية	718	2.4	2	12	620	1.9	1.9	11	1338	2.2	1.9	12
مصر												

٢، المعدل الموحد للعمر (Age-Standardized Rate (ASR)؛ NA، الترتيب ليس في قائمة السرطانات الخمسة عشر الأكثر تكراراً.

2-1-2-1. التوزيع الجغرافي: *Geographical Distribution*

تُشير الاحصاءات بأن الدول النامية تتحمل الجزء الأكبر من العبء العالمي لسرطان الفم (Carvalho *et al.* 2004; de Camargo Cancela *et al.* 2010)، فهو السرطان الثامن لدى الذكور والثالث عشر لدى الإناث في هذه الدول، بينما يحتل المرتبة الثانية عشر والسابعة عشر لدى الذكور والإناث، على التوالي، في الدول المتقدمة (Jemal *et al.* 2011). ومع أن ما يقرب من 65% (171000) من المصابين بسرطان الفم على مستوى العالم هم من الدول النامية، إلا أن معدل الإصابة فيها أقل بالمقارنة مع القيمة الموافقة في الدول المتقدمة (4.6 مقابل 6.9 لكل 100000) (Jemal *et al.* 2011)، ويُعزى هذا التباين في معدلات الإصابة إلى إجمالي عدد السكان في الدول النامية الأكبر بحوالي 2.4 مرة من سكان الدول المتقدمة.

3-1-2-1. العمر: *Age*

تزداد معدلات الإصابة بسرطان الفم مع التقدم في العمر -بصرف النظر عن الجنس-، وتبلغ أعلى قيمها بين العقدين السادس والسابع من العمر، ومن النادر أن يُصاب الأشخاص بهذا السرطان بأعمار صغيرة -أي أصغر من 45 سنة- حيث لا تتجاوز نسبة المصابين في هذا العمر 4-6% في الدول المتقدمة (Warnakulasuriya 2010)، بينما تتجاوز نسبة المصابين بأعمار صغيرة 13% في الدول النامية (Falaki *et al.* 2011) وخاصةً الدول ذات معدلات الإصابة المرتفعة بسرطان الفم (Subapriya *et al.* 2007; Oo *et al.* 2011)، ومع ذلك تُشير بعض الدراسات إلى ارتفاع معدل الإصابة بسرطان الفم بأعمارٍ صغيرة في كلٍّ من المملكة المتحدة (Conway *et al.* 2006) وأمريكا (Shiboski *et al.* 2000; Shiboski *et al.* 2005).

4-1-2-1. المواقع الفموية: Oral Sub-sites

تُشير معظم الدراسات إلى أنَّ اللسان أكثر المواقع الفموية إصابةً بالسرطان في الدول النامية والمتقدمة على السواء وبصرف النظر عن الجنس (Carvalho *et al.* 2004; de Camargo 2010)، وتمثِّل نسبة الإصابة بسرطان اللسان 40% إلى 50% من عدد حالات سرطان الفم في أوروبا وأمريكا (Warnakulasuriya 2009a; Lambert *et al.* 2011)، ومع ذلك تتباين مواقع الإصابة جغرافياً، وتبعاً للجنس والعمر كذلك، على مستوى العالم، وأحياناً على المستوى الوطني لبعض البلدان، فالمخاطية الخدية أكثر المواقع الفموية إصابةً في كراتشي بباكستان (Bhurgri 2005) وفي الهند (Sen *et al.* 2002)، ونسبة إصابة المخاطية الخدية في سريلانكا أعلى لدى كبار العمر، بينما كانت نسبة إصابة اللسان أعلى لدى صغار العمر (Siriwardena *et al.* 2006). أما في أستراليا (Abreu *et al.* 2009) والعراق (Al-Rawi and Talabani 2008) فالشفاه تُمثِّل أكثر المناطق الفموية إصابةً، وتعِدُّ 49% من حالات سرطان الفم في أستراليا، حيثُ معدلات الإصابة أعلى لدى الذكور (Abreu *et al.* 2009)، وقد ذكر Moore وزملاؤه (1999) نتائجاً مشابهة؛ فمعدل إصابة الشفاه مرتفعٌ لدى الذكور في بعض مناطق شمال أمريكا وأوروبا، وتُشير بعض التقارير عن سرطان الفم في نيجيريا (Chidzonga 2006; Oji and Chukwuneke 2007; Effiom *et al.* 2008) وزمبابوي (Chidzonga and Mahomva 2006) إلى أنَّ اللثة كانت أكثر المناطق الفموية إصابةً.

5-1-2-1. العرق: Race

تندُرُ في الأدب الطبي الدراسات التي قيِّمت معدلات إصابة الأعراق البشرية المختلفة بسرطان الفم، ويرجع الاعتقاد بوجود تباينٍ في معدلات إصابة المجموعات العرقية المختلفة بسرطان الفم إلى الدراسات القليلة التي أُجريت في الولايات المتحدة والمملكة المتحدة (Scully and Bedi 2000).

تُشير بيانات السرطان في أمريكا بين عامي 1975 و 2002 بأن معدلات إصابة العرق الأسود بسرطان الفم كانت أعلى من معدلات إصابة العرق الأبيض والتي بدورها كانت أعلى من معدلات إصابة العرق الآسيوي والخالسي Hispanic (الأمريكيين اللاتينيين من أصول أسبانية)، لكن الفرق كان أكثر وضوحاً بين ذكور الأعراق المختلفة مقارنةً بالفرق بين الإناث (Morse and Kerr 2011; Brown *et al.* 2006). يعتقد Scully و Bedi (2000) أن مثل هذا التباين يُعزى إلى وجود تفاوت في العادات التي تمارسها المجموعات العرقية المختلفة، وتباين نظامها الغذائي والتخديم الصحي، لكنهما لم ينفيا إمكانية التأهب الوراثي. تؤكد الدراسات الوبائية على الأقليات المهاجرة الاعتقاد بوجود دورٍ للعرق في تباين معدلات الإصابة بسرطان الفم، حيثُ وجد Warnakulasuriya وزملاؤه (b1999) ارتفاع خطر الإصابة بهذا السرطان بين المهاجرين من آسيا إلى المملكة المتحدة، ووجد كذلك أن متوسط أعمارهم كانت أقل، مقارنة بالسكان الأصليين، إلا أن هذا الخطر ينخفض في الأجيال التالية (Mangtani *et al.* 2010).

6-1-2-1 المستوى الاجتماعي الاقتصادي: Socioeconomic Status

تتباين معدلات الإصابة بسرطان الفم تبعاً لتباين المستوى الاجتماعي الاقتصادي؛ فقد سلطت Warnakulasuriya (b2009) و Conway وزملاؤه (2008) الضوء على هذا الموضوع في مراجعتين منهجيتين منفصلتين، وخلصوا إلى أن خطر الإصابة بسرطان الفم أعلى لدى الطبقة الاجتماعية ذات الدخل المنخفض Low income، والطبقة الاجتماعية ذات الفئة الوظيفية الأدنى Low occupational social class، والطبقة الاجتماعية ذات المستوى التعليمي الأقل Low educational attainment، يبدو أن هذا التباين مستقلاً تماماً عن الجنس، وينطبق على البلدان النامية (Bhurgri 2005) والمتقدمة على السواء (Conway *et al.* 2007; Conway *et al.* 2007).

(2008). يعتقد Bunnell وزملاؤه (2010) أنَّ تباين خطر الإصابة بين الأعراق المختلفة يرجع أصلاً لتباين الحالة الاجتماعية الاقتصادية لهذه الأعراق وما يرافق ذلك من تباين في ممارسة عوامل الخطورة.

7-1-2-1. الأنماط النسيجية ومرحلة الورم: *Histological Morphology & Tumor Stage*

يُعدُّ السرطان الفموي البشري شائع الخلايا Squamous cell carcinoma أكثر أنماط سرطان الفم النسيجية تكراراً، حيثُ تتجاوز نسبته 90%، وأغلبها (40% منها) متميزة نسيجياً Well differentiated. في المقابل تُشخص نسبة عالية من سرطان الفم في مراحل متقدمة، أي ذات إنذار سيئ، وهذا بدوره يخفّض معدلات البقاء (Johnson *et al.* 2005)، ولكن يقع على عاتق الدول النامية (Carvalho *et al.* 2004; de Camargo Cancela *et al.* 2010) والأقليات العرقية (Shiboski *et al.* 2007) – للأسف – العبء الأكبر من هذه النسبة. برغم ما شهدته المجالات الطبية، التشخيصية والعلاجية وغيرها، من تطور ملحوظ في العقود الأخيرة والذي ساعد على اكتشاف وعلاج السرطان باكراً، بالإضافة إلى تدشين الكثير من برامج الوقاية الأولية والثانوية بهدف مكافحته وتخفيض معدلات حدوثه، إلّا أنَّ البيانات العالمية لا تُشير إلى حدوث انخفاض ملحوظ في معدلات حدوثه وخاصةً في مراحله المتقدمة (Brocklehurst *et al.* 2010).

8-1-2-1. النزعة الزمنية لمعدلات الحدوث: *Time-trends of Oral Cancer*

تشهد الأعداد المطلقة لحالات سرطان الفم عالمياً انخفاضاً مع مرور الوقت، فعلى سبيل المثال: سُجِّلَت 274 ألف حالة عام 2002 (Parkin *et al.* 2005) بينما سُجِّلَت 264 ألف حالة عام 2008 (Jemal *et al.* 2011)، لكنَّ هذا الانخفاض ليس مستقلاً عن عوامل الجنس والعمر والعرق والمنطقة الجغرافية وموقع الإصابة الفموية ومرحلة الورم عند تشخيصه، فقد شهدت المملكة المتحدة ارتفاعاً في معدلات الإصابة مؤخراً، لكنَّ معدل الزيادة السنوية للإناث ولصغار العمر كان

أعلى من معدل الزيادة السنوية للذكور وكبار العمر على التوالي (Conway *et al.* 2006)، وفي فرنسا سجّلت معدلات إصابة الذكور تناقصاً على عكس معدلات إصابة الإناث التي سجّلت ارتفاعاً (Ligier *et al.* 2011)، بينما ارتفعت معدلات الإصابة في اليابان في العقدين الأخيرين من القرن الماضي، ثمّ استقرت في الأعوام الخمسة الأولى من الألفية الثالثة (Warnakulasuriya 2009a)، وشهدت المكسيك مؤخراً ارتفاعاً ملحوظاً في عدد المصابين بسرطان الفم وخاصةً من الإناث (Gaitan-Cepeda *et al.* 2011)، وسُجّل انخفاض دالّ في معدلات إصابة كبار العمر (أكبر من 40 سنة) من الذكور في الهند، بينما ظلت معدلات إصابة صغار العمر مستقرة، في حين لم يكن تناقص معدل إصابة الإناث ذا دلالة (Sunny *et al.* 2004)، وفي باكستان سجّلت معدلات الإصابة بسرطان الشفاه تناقصاً ملحوظاً لدى الذكور بينما ظلت مستقرة لدى الإناث، وسجّلت معدلات إصابة المخاطية الخدية ثم اللسان ارتفاعاً ملحوظاً لدى الجنسين؛ وقد لوحظت الزيادة عموماً لدى المجموعات العمرية الصغيرة (أقل من 40 سنة) ولدى المجموعات السكانية ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المنخفض (Bhurgri 2005). من جانب آخر تتضح العلاقة بين تغيّر معدلات الإصابة بسرطان الفم والعرق من دراسة Kingsley وزملائه (2008) حيثُ استنتجوا أنّ الانخفاض الاجمالي الذي شهدته الولايات المتحدة مؤخراً لا يعكس حقيقة الوضع فيها، حيثُ تُشير الدراسة إلى ارتفاع معدل إصابة كبار العمر من الذكور من العرق الأبيض وارتفاع معدل إصابة الإناث من العرق الأسود. في دراسة أخرى استنتج Brown وزملاؤه (2011) أنّ تباين معدل الإصابة بسرطان الفم بين الذكور بسبب العرق في أمريكا بدأ يتلاشى، فمعدلات الإصابة (بما فيها الإصابة في مراحل متقدمة) لدى الذكور من العرق الأسود سجّلت انخفاضاً ملحوظاً مقارنة بالذكور من العرق الأبيض. اجمالاً انخفضت معدلات الإصابة

لدى الإناث ولدى المجموعات العرقية الأخرى -بصرف النظر عن الجنس- باستثناء معدل إصابة الذكور البيض في المواقع الفموية الأكثر عرضة للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري HPV حيث سجلت ارتفاعاً وبأعمارٍ صغيرة كذلك، وبالمثل شهدت معدلات الإصابة بسرطان الفم اجمالاً في الدنمارك ارتفاعاً بسبب ارتفاع معدلات الإصابة في المواقع الفموية الأكثر عرضة لفيروس الورم الحليمي البشري لدى الذكور وخاصةً بأعمارٍ أقل من 60 سنة، بينما انخفضت معدلات إصابة الشفاه والمواقع الفموية الأخرى لدى الذكور وظلت مستقرة لدى الإناث (Blomberg *et al.* 2011). نظراً لارتفاع معدلات السرطان الفموي البشري شائك الخلايا الناجم عن فيروس الورم الحليمي البشري في الولايات المتحدة، ارتفعت معدلات السرطان سيئ التمايز النسيجي Poorly differentiated على حساب تناقص السرطان جيد التمايز، لكن معدلات الوفاة والبقيا تحسّنت (Mehta *et al.* 2010).

2-2-1. معدل الوفاة: Mortality Rate of Oral Cancer

تُعتبر معدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم مرتفعة نسبياً على مستوى العالم؛ فهي تحتل الترتيب الرابع عشر بين معدلات الوفاة الناجمة عن الأورام الخبيثة، وقد قُدِّر عدد حالات الوفاة عام 2008 بحوالي 127 ألفاً وبمعدل 1.9 لكل 100000. كما هو الحال بالنسبة لعبء الإصابة بسرطان الفم، يتحمّل الذكور الجزء الأكبر من عبء الوفاة بسرطان الفم، فهو السرطان الثالث عشر بين الأورام المسببة للوفاة لدى الذكور، وقد قُدِّر عدد حالات الوفاة لدى الذكور بنحو 83 ألفاً، أي 66% من حالات الوفاة عالمياً، وبمعدل 2.6 لكل 100000، بينما يُعتبر سرطان الفم الورم الثامن عشر المسبب للوفاة لدى الإناث، ولا يتجاوز معدل الوفاة لديهن 1.3 لكل 100000 (Ferlay *et al.* 2010a). بالمثل تتحمّل الدول النامية الجزء الأكبر من عبء الوفاة بسرطان

الفم، فمعدل الوفاة لدى الإناث في الدول النامية يبلغ 1.5 لكل 100000 ويحتل الترتيب الخامس عشر، في حين لا يتجاوز معدل حدوثه 0.6 لكل 100000 في الدول المتقدمة، ويحتل الترتيب التاسع عشر؛ ومع أن معدلات الوفاة بسرطان الفم لدى الذكور في الدول النامية والمتقدمة متقاربة نسبياً (2.7 مقابل 2.3 لكل 100000 على التوالي)، إلا أنه تاسع الأورام المسببة لموت الذكور في الدول النامية مقارنةً بترتيبه الرابع عشر في الدول المتقدمة (Jemal *et al.* 2011).

تندُر التقارير عن معدلات الوفاة في البلدان النامية عموماً، وما أشرنا إليه سابقاً هو تقديرات الوكالة العالمية لأبحاث السرطان في برنامجها GLOBOCAN (Ferlay *et al.* 2011; Jemal *et al.* 2010a)، وتُنسَبُ معظم التقارير عن معدلات الوفاة بسرطان الفم إلى بلدانٍ متقدمة، ومع هذا يُمكن القول إجمالاً أن توزع معدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم تتبع تماماً توزع معدلات حدوثه وفق الجنس والعمر والعرق والمستوى الاجتماعي الاقتصادي والمناطق الجغرافية والمواقع الفموية ومرحلة الورم. تُشير الدراسات إلى أن معدلات الوفاة بسرطان الفم تختلف من بلدٍ لآخر (Garavello *et al.* 2010) وبين منطقةٍ جغرافيةٍ وأخرى داخل البلد الواحد (Ligier *et al.* 2011)، وأنها أعلى لدى الذكور مقارنةً بالإناث (Bonifazi *et al.* 2011)، ولدى الذكور من العرق الأسود والعرق الأبيض، وإنْ بدرجة أقل، مقارنةً بأقرانهم من العرق الهسباني (Suarez *et al.* 2009)، ولدى الفئات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المنخفض، وخاصةً الذكور منهم (Borges *et al.* 2009; Menvielle *et al.* 2007). سُجِّلَت أدنى معدلات للوفاة عند المصابين بسرطان الشفاه (Abreu *et al.* 2009)، بينما ترتفع معدلات الوفاة الناجمة عن إصابة المواقع داخل الفموية (Yako-Suketomo and Matsuda 2010)، والحالات المشخصة في مراحل متقدمة (Johnson *et al.* 2005).

مع أنَّ الأعداد المطلقة لحالات الوفاة بسرطان الفم، والمقدرة عالمياً في عامي 2002 و 2008، كانت مستقرة عند 178 ألف حالة وفاة، إلا أنَّ معدلات الوفاة انخفضت نسبياً؛ فقد انخفضت لدى الذكور من 2.9 (Parkin *et al.* 2005) إلى 2.6 لكل 100000 (Ferlay *et al.* 2010a)، وانخفضت لدى الإناث من 1.5 (Parkin *et al.* 2005) إلى 1.2 لكل 100000 (Ferlay *et al.* 2010a)، ومع هذا ليست معدلات الانخفاض السنوية المسجلة مستقلة عن الجنس والعمر والعرق والمنطقة الجغرافية والمستوى الاجتماعي الاقتصادي ومواقع الإصابة الفموية ومرحلة الورم. شهدت معدلات الوفاة بسرطان الفم لدى الذكور في الاتحاد الأوروبي -وفق بيانات 1975-2004- انخفاضاً بمعدلٍ سنويٍّ 8% تقريباً، لكن معدلات الوفاة لدى الإناث ارتفعت بمعدلٍ سنويٍّ 6% تقريباً، مع وجود تباينٍ من بلدٍ لآخر، فقد سجّلت فرنسا وإيطاليا انخفاضاً ملحوظاً لدى الذكور، في حين سجّلت معدلات الذكور في هنغاريا وسلوفاكيا ارتفاعاً واضحاً، وكانت أعلى معدلات الارتفاع السنوي لدى الإناث في هنغاريا والدنمارك (Garavello *et al.* 2010)، ووفقاً لبيانات الاتحاد الأوروبي بين عامي 1970-2007، انخفضت معدلات الوفاة لدى الذكور حتى في هنغاريا وسلوفاكيا، لكنّها ارتفعت في بيلاروس وبلغاريا ورومانيا، في حين سجّلت معدلات الوفاة لدى الإناث ارتفاعاً بسيطاً (Bonifazi *et al.* 2011)، وفي الولايات المتحدة سجّلت معدلات الوفاة انخفاضاً ملحوظاً لدى العرق الأسود، وخاصةً الإناث، مقارنةً بالعرق الأبيض (Kingsley *et al.* 2008)، ومقارنةً ببقية الأعراق (Brown *et al.* 2011). من جانبٍ آخر يرى Antunes وزملاؤه (2008) أنَّ معدلات الوفاة بسرطان الفم تزيد في المجتمعات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المنخفض.

3-2-1. معدلات البقاء: Survival Rate

بصرف النظر عن التطور الذي شهدته المجالات الطبية، علاجاً وتشخيصاً، لا يزال إنذار سرطان الفم على مستوى العالم سيئاً ومعدلات البقاء لمرضى هذا السرطان منخفضة ولا تتجاوز 50%، ويُعزى السبب إلى تشخيص سرطان الفم غالباً في مراحل متقدمة وخاصةً في الدول النامية (Johnson *et al.* 2011; Lambert *et al.* 2011). لا تتجاوز معدلات البقاء في أوروبا 49.8% لسرطان الفم و 41.5% لسرطان البلعوم الفموي، مع وجود تباينٍ من دولةٍ لأخرى، فمعدل البقاء في دول شرق أوروبا متدنٍ جداً (23%) مقابل دول شمال أوروبا (51%) (Zigon *et al.* 2011). بالمثل تتباين معدلات البقاء في آسيا من منطقةٍ لأخرى، فهي منخفضةٌ في الهند ولا تتعدى 37% لمجمل المواقع الفموية و 23% لسرطان اللسان، بينما كانت معدلات البقاء أعلى في الصين حيث بلغت 67% لمجمل المواقع الفموية وسرطان اللسان (Sankaranarayanan *et al.* 2010). من جانبٍ آخر يتجاوز معدل البقاء لمرضى سرطان الشفاه 81% (Zini *et al.* 2010) حتى 90% (Abreu *et al.* 2009). ينخفض معدل البقاء لدى الذكور مقارنةً بالإناث (Warnakulasuriya 2009a)، كما ينخفض مع تقدُّم عمر المريض، وعند تشخيص الورم في مراحل متقدمة، ففي الهند لا تتجاوز معدلات البقاء 15% للورم الممتد محلياً Regional extension، و 1.6% للورم المنتقل Distance metastasized (Yeole *et al.* 2003). إضافةً لما سبق تنخفض معدلات البقاء لدى العرق الأسود، وخاصةً الذكور، مقارنةً بالعرق الأبيض (Morse and Kerr 2006)، كما تنخفض لدى الفئات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المنخفض (Du and Liu 2010; Chu *et al.* 2011). تحسنت معدلات البقاء في أمريكا الشمالية مؤخراً من 31.1 إلى 56.6% في أونتاريو بكندا، ومن 35.3 إلى 51% في الولايات

المتحدة، ويُعزى السبب إلى ارتفاع الآفات السرطانية الناجمة عن فيروس الورم الحليمي البشري (Gupta *et al.* 2009).

3-1. الوبائيات التحليلية لسرطان الفم: Analytical Epidemiology of Oral Cancer

1-3-1. عوامل الخطر وعوامل الوقاية: Risk and Protective Factors

تفتح الدراسات الوبائية الوصفية الباب على مصراعيه أمام العديد من الفرضيات التي تربط بين الإصابة بمرض ما -سرطان الفم مثلاً- والعديد من العوامل، ولاختبار هذه الفرضيات يلجأ الباحثون لتصميم الدراسات الوبائية التحليلية كالدراسات الطولية والدراسات الشاهدية. ومن المعلوم وفق العديد من الدراسات التحليلية على مستوى العالم أنَّ سرطان الفم هو نتاج نمط الحياة، أي نتاج السلوكيات التي نمارسها كبشر، ومن هذه السلوكيات ما يُعتبر عوامل خطر، تزيد من احتمالية إصابة ممارسيها بسرطان الفم، مثل التدخين ومضغ التبغ وتعاطي الكحول، بينما يُعدُّ بعضها الآخر عوامل حماية، تتخفف مع ممارستها احتمالية الإصابة بهذا السرطان، مثل تناول الفواكه والخضروات. تُعزى 25% من حالات سرطان الفم عالمياً إلى التبغ (التدخين والمضغ)، وتُعزى 7-19% إلى تعاطي الكحول، و10-15% إلى العوز للمغذيات الزهيدة Micronutrient deficiency، بينما يُعزى 50% من حالات سرطان الفم لعادة مضغ التبغ غير المدخن في مناطق انتشار هذه العادة كالهند وباكستان وتايلند وسريلانكا (Petti 2009). زيادةً على ما ذُكر يُعزى تباين معدلات الإصابة بسرطان الفم وفق الجنس والعرق والمستوى الاجتماعي الاقتصادي إلى تباين انتشار عوامل الخطورة عند هذه الفئات، ومع ذلك لا ينفي الباحثون وجود تأهب وراثي لدى فئاتٍ دون غيرها أو أكثر من غيرها. تشير بعض الدراسات إلى أن 25% من مرضى سرطان

الفم لا يتعرضون لعوامل الخطر المذكورة آنفاً (Lingen *et al.* 2001; Schantz and Yu 2002)

1-1-3-1. التبغ: Tobacco

تتفق دراسات المراجعة المنهجية (Sasco *et al.* 2004; Gandini *et al.* 2008) وغيرها (Petersen 2009; Petti 2009) على أن التدخين عامل الخطر الرئيس للإصابة بسرطان الفم، والمسؤول الأول عن 25% من حالات سرطان الفم عالمياً (Petti 2009)، مع هذا تتباين تقديرات دور التدخين في حدوث سرطان الفم جغرافياً من منطقة لأخرى بين 31% في الهند (Aruna *et al.* 2011) و 57% في بولندا (Lissowska *et al.* 2003) و 77% في سويسرا وإيطاليا (Rodriguez *et al.* 2004)، ويُقدَّر الخطر النسبي لإصابة المدخنين Relative Risk RR بـ 3.43 (Gandini *et al.* 2008)، ويتراوح معدل إصابتهم Odds Ratio OR بين 3.8 للمدخنين باعتدال (Talamini *et al.* 1998) و 20 للمدخنين بإفراط (Rodriguez *et al.* 2004). إضافةً لذلك، ذكر Varela-Lema وزملاؤه (2010) أن خطر الإصابة بسرطان الفم يزداد بزيادة عدد السجائر المدخنة ونوعها وطول فترة عادة التدخين منذ ممارستها، كما يزداد خطر الإصابة عند المدخنين الذين لا يستخدمون المرشح Filter مقارنة بالذين يستخدمونه (Lissowska *et al.* 2003). أكد Groome وزملاؤه (2011) وجود علاقة للتدخين مع تشخيص سرطان الفم في مراحل متقدمة وخاصةً سرطان اللسان، ويعتقد البعض أن علاقة التدخين بسرطان الفم لا تختلف كثيراً بين الذكور والإناث أو كبار العمر وصغار العمر (Rodriguez *et al.* 2008; Hirota *et al.* 2004)، لكن ثمة من يخالف هذا الرأي ويعتقد بأن خطر الإصابة أكبر لدى المدخنين من الذكور وكبار العمر (Hashibe *et al.* 2009). من جانب آخر يزيد

الخطر النسبي للوفاة بسبب سرطان الفم لدى المدخنين وخاصةً الإناث (2.6 للذكور مقابل 8.2 للإناث) وذلك بالمقارنة بغير المدخنين من الجنسين على التوالي (Ide *et al.* 2008)، وإن كان هذا يتناقض مع ما ذكره Adair وزملاؤه (2011) حيث وثقوا انخفاض معدل وفيات سرطان الفم لدى الذكور، مع بقاءه مستقرًا لدى الإناث، في أستراليا، مع أن انتشار التدخين سجل ارتفاعاً ملحوظاً. أمّا في أمريكا فقد شهدت بعض الولايات انخفاضاً في معدلي الإصابة والوفاة بسرطان الفم بالتزامن مع تراجع نسبة المدخنين فيها، بينما حدث العكس في ولايات أخرى (Bunnell *et al.* 2010).

مع أن تدخين السجائر تُعتبر الطريقة الأكثر انتشاراً عالمياً، إلا أن هنالك أنماطاً مختلفة من التبغ، وطرقاً مختلفة لاستخدامها، ويقتصر انتشارها على مناطق جغرافية دون أخرى، وينقلها المهاجرون من هذه المناطق إلى مناطق استقرارهم الجديدة، وتؤكد التقارير أنها عوامل خطر للإصابة بسرطان الفم وغيره من السرطانات والأمراض (Warnakulasuriya 2005;) ومن هذه الأنواع تدخين البيدي Bidi smoking، حيث يُلفّ التبغ ذاته أو يُلفّ في ورق بدون مرشح ومن ثم يُدخّن، وتنتشر هذه العادة في جنوب آسيا، ويُعزى لهذه العادة، حسب انتشارها، ما بين 4.7 إلى 51.6% من حالات السرطان في جنوب آسيا (Rahman *et al.* 2003, 2005)، أما في جنوب ووسط آسيا وفي ميلانيزا وتايلند وتايوان فيتّم تحضير التبغ في ورق جوزة التنبول ويتمّ مضغها، وتُسمّى مضغة التنبول، وتُعدّ العامل الرئيس لخطر تطور سرطان الفم (Boffetta *et al.* 2008)، ويُعزى لهذه العادة أكثر من 50% من حالات سرطان الفم في تلك المناطق (Petti 2009)، وتُصيب معظمها (51%) المخاطية الخدية حيث يتم وضع مضغة التنبول (Su

12.52 بـ 12.52 لدى متعاطي مضغة التبغ (Wen *et al.* 2010). ينتشر نوع من التبغ -على شكل مسحوق- في اليمن وجنوب السعودية، ويُسمى محلياً الشِّمَّة، ويتمُّ تعاطي كمياتٍ صغيرة منه عدّة مراتٍ في اليوم بوضعه في أحد دهاليز الفم أو تحت اللسان، ويُعتَقَد أنَّ هذه العادة تسبب سرطان الفم (Allard *et al.* 1999; Brown *et al.* 2006; Scheifele *et al.* 2007)، ومن جانبٍ آخر يوجد لغط حول العلاقة بين تعاطي السعوط Snuff (وهو نوع من التبغ غير المدخَّن يُستخدَم في السويد والدول الإسكندنافية) وسرطان الفم (Zatterstrom *et al.* 2007; Luo *et al.* 2004)، وبالمثل لا تزال العلاقة بين تدخين النارجيلة Narghile (أو ما يُعرَف محلياً بالشيشة) وسرطان الفم موضع جدلٍ (Chaouachi and Sajid 2010; Mashlah 2010). ذكر Warnakulasuriya (2011) أن 20% من طلاب كلية طب الأسنان في جامعة دمشق هم من المدخنين حالياً.

2-1-3-1 الكحول: Alcohol

لا يُذكر التدخين غالباً، في الأدب الطبي، كعامل خطرٍ لسرطان الفم إلاّ ويُذكر معه تعاطي الكحول، وذلك لأنَّ معظم الدراسات التحليلية أُنجِزت في أمريكا وأوروبا ومجتمعاتٍ أخرى حيث انتشر تعاطي الكحول عالٍ، وتؤكد هذه الدراسات على أنَّ تعاطي الكحول عامل خطر هام لتطور سرطان الفم (Moreno-Lopez *et al.* 2000; Lissowska *et al.* 2003; Petti and Scully 2010; Li *et al.* 2011) وأتته المسؤول الأول عن 7-19% من حالات سرطان الفم عالمياً (Petti 2009). مع هذا تتباين تقديرات دور الكحول جغرافياً فهي منخفضة في الهند، 14% (Aruna *et al.* 2011) ومتوسطة في بولندا، 31% (Lissowska *et al.* 2003)

لكنها مرتفعة في سويسرا وإيطاليا 52% (Rodriguez *et al.* 2004). اجمالاً تؤكد دراسة Turati وزملائه (2010)، بعد ضبط العوامل الأخرى، بأنّ الخطر النسبي للإصابة بسرطان الفم لدى متعاطي الكحول باعتدال يبلغ 1.17، بينما يبلغ الخطر النسبي لدى متعاطي الكحول بإفراط 4.64 لمجمل مواقع الفم والبلعوم الفموي، و 4.11 للسان. تأكيداً لما ذكر، أفاد Talamini وزملاؤه (1998) أنّ تعاطي الكحول، دون التدخين وغيره من عوامل الخطر، يزيد من احتمالية الإصابة بسرطان الفم من 1.5 مرة لدى متعاطي الكحول باعتدال حتى 2.2 مرة لدى متعاطي الكحول بإفراط، وتذكر دراسات أخرى بأنّ خطر الإصابة يزيد بزيادة تركيز الكحول (Huang *et al.* 2003)، وأنّ هناك علاقة بين تعاطي الكحول بإفراط وتشخيص الورم في مراحل متقدمة (Groome *et al.* 2011). إضافةً لذلك، تؤكد الإحصائيات أنّ الانخفاض الذي شهدته بعض الولايات في أمريكا في معدل الإصابة بسرطان الفم قد ترافق بانخفاض استهلاك الكحول (Polednak 2005) وخاصّةً لدى العرق الأسود (Polednak 2007). مع هذا لا تؤكد دراسة Petti وزملاؤه (2011)، بعد تحليل 16 دراسة شاهدة، الاعتقاد بأنّ الكحول عامل خطر لتطور سرطان الفم لدى الكحوليين طالما لا يتعرضون لعوامل أخرى كالتدخين ومضغة التبوت. من جانب آخر يُشير البعض إلى أنّ معدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم تزيد بزيادة تركيز الكحول، وتختلف باختلاف نوعه (Petti and Scully 2005)، وأنّ معدلات الوفاة ارتفعت مؤخراً لدى الذكور في بلدانٍ أوروبية معينة كفرنسا وإسبانيا وسويسرا بسبب الإفراط في تعاطي الكحول (Menvielle *et al.* 2007). ذكر Mashlah (2010) في دراسته على عينة من طلاب كلية طب الأسنان في جامعة دمشق أنّ 17.6% منهم يتعاطون الكحول.

3-1-3-1 التبغ والكحول: Tobacco and Alcohol

تُجمِع الأدبيات الطبية على أنَّ لممارسة التدخين والكحول معاً أثراً تآزرياً في تطور سرطان الفم (Zygogianni *et al.* 2011)، مع تباين احتمالات الإصابة من منطقةٍ لأخرى، فقد سجّلت قيمٌ تراوحت بين 8.3 في اليونان (Zavras *et al.* 2001) و 27.7 في إسبانيا (Varela-Lema *et al.* 2010) و 48 في سويسرا وإيطاليا عند المفردتين في ممارسة هتين العادتين (Rodriguez *et al.* 2004). اجمالاً تُشير الدراسات إلى أنَّ ما بين 52% (Rodriguez *et al.* 2004) و 75% من حالات سرطان الفم تُعزى إلى ممارسة التدخين والكحول معاً (Muwonge *et al.* 2008)، وأنَّ ممارستهما معاً تزيد من خطر الإصابة بسرطان اللسان، أكثر من غيره من المواقع الفموية، كما تزيد احتمالية تشخيص الورم في مراحل متقدمة (Groome *et al.* 2011). من جانبٍ آخر يزداد الخطر النسبي (Relative Risk RR) للوفاة بسبب سرطان الفم بمقدار 3.3 مرةً عند ممارسة العادتين معاً مقارنةً بممارسة إحداهما فقط (Ide *et al.* 2008)، وذلك ما أشارت إليه مراجعة معدلات الوفاة في أوروبا، بما فيها دول شرق ووسط أوروبا حيث عبء سرطان الفم عالٍ، فمع تراجع انتشار ممارسة هاتين العادتين تراجعت معدلات الوفاة (Bonifazi *et al.* 2011).

كما هو الحال بالنسبة لتأزُر تعاطي الكحول والتدخين، تتآزر هاتان العادتان مع مضغ التبغ في إحداث سرطان الفم، ويتراوح احتمال الإصابة ما بين 11.34 (Subapriya *et al.* 2007) و 46.8 (Lin *et al.* 2011)، كما تتآزر عادتا التدخين ومضغ التبغ ويُعزى لهما 50% من عدد حالات الوفاة الناجمة عن السرطان عموماً في تايوان (Wen *et al.* 2010).

4-1-3-1. الغذاء: Diet

راجع Pavia وزملاؤه (2006) 15 دراسةً شاهدةً ودراسةً طولانيةً واحدةً عن العلاقة بين الغذاء وسرطان الفم وخلصوا إلى أنَّ الدوام على و/أو الإكثار من تناول الفواكه والخضروات تقلل من خطر الإصابة بسرطان الفم، وهذا ما تؤكده التقارير العلمية التي راجعها وحللها Lucenteforte وزملاؤه (2009) عن مجتمعات ذات ثقافات وعادات مختلفة، من أنَّ تناول الفواكه والخضروات، وتناول منتجات الحبوب الكاملة Whole grain -على عكس منتجات الحبوب المصفاة Refined grain- يقلل من خطر الإصابة بسرطان الفم. يختزل تناول الفواكه ما بين 21% و 45% (Lucenteforte et al. 2009) و 49% (Pavia et al. 2006) من خطر الإصابة بسرطان الفم، وتتراوح القيم الموافقة لتناول الخضروات ما بين 35% و 48% (Lucenteforte et al. 2009) و 50% (Pavia et al. 2006)، ويظل الأثر الإيجابي لتناول الفواكه والخضروات بكميات كبيرة وباستمرار جلياً حتى مع ممارسة التدخين و/أو تعاطي الكحول (Suzuki et al. 2008; Garavello et al. 2006). تشير الدراسات كذلك إلى أنَّ هذا التأثير يختلف باختلاف نوع الفواكه والخضروات (Sapkota et al. 2008; Garavello et al. 2009) وبالفترات الزمنية الفاصلة بين تناولها (Pavia et al. 2006). يُعتدَّ أنَّ الأثر الواقي للفواكه والخضروات يتم بواسطة مضادات الأكسدة التي تحتويها، والمتمثلة في الكاروتين وفيتامينات C و E (Suzuki et al. 2006) وغيرها من مضادات الأكسدة والفيتامينات (Rossi et al. 2007)، وعليه فإنَّ الفواكه والخضروات المحفوظة Preserved تُعتبر عوامل تزيد من خطر سرطان الفم بسبب فقدانها لمضادات الأكسدة (Sapkota et al. 2008)، ويُعتدَّ أنَّ الجمع بين تناول المنتجات اليومية Dairy products واللحم الأحمر والأبيض والفواكه يقلل من خطر الإصابة بسرطان الفم، بينما يزيد الخطر مع تناول الأكلات السريعة والمعلبة والأكلات الغنية بالسكريات والدهون

والخضروات المطبوخة والأكلات المعالجة Processed food ومنتجات الحبوب والمشروبات (Amtha *et al.* 2009). من جانبٍ آخرٍ ينخفض خطر الإصابة بالاعتلالات الفموية محتملة الخباثة Oral potentially malignant disorders (أنظر الفقرة 4-1-2). مع تناول كمياتٍ كبيرة من الفواكه وخاصةً الحمضيات وعصائرها وبصرف النظر عن استمرار التدخين (Maserejian *et al.* 2006)، ويُعتقد أنَّ العامل الرئيس في هذا هو فيتامين C من المصادر الغذائية، وليس كمحضرات دوائية Supplement، (Maserejian *et al.* 2007). اجمالاً يوجد اتفاق في الوسط الطبي على دور الفواكه والخضروات الطازجة في الوقاية من سرطان الفم (Chainani-Wu *et al.* 2011)، وأنَّ عوز المغذيات الزهيدة مسؤولاً عن 10-15% من سرطان الفم عالمياً (Petti 2009). مع هذا يرى Meurman (2010) أنَّ البرهان لا يزال ضعيفاً، وأنه من غير المعلوم حتى الآن أيُّ المكونات الغذائية والعناصر الزهيدة في الفواكه والخضروات التي تلعب الدور الأساس في الوقاية من سرطان الفم.

5-1-3-1. فيروس الورم الحليمي البشري: Human Papilloma Virus HPV

تشير البيانات الحديثة -في العقد الأخير- إلى تورط فيروس الورم الحليمي البشري في ارتفاع معدلات سرطان الرأس والعنق (بما فيها سرطان الفم) عالمياً وخاصةً سرطان البلعوم الفموي وقاعدة اللسان واللوزات (Auluck *et al.* 2010; Lee *et al.* 2010; Marur *et al.* 2010;) (Hocking *et al.* 2011) ممَّا جذب انتباه الخبراء إلى تطوير لقاح ضد هذا الفيروس لمكافحة الأورام والأمراض الناجمة عنه (D'Souza and Dempsey 2011; de Kok *et al.* 2011). تُصابُ النسيج الفموية والبلعومية بهذا الفيروس بسبب ممارسة الجنس الفموي وخاصةً مع أكثر من شريك، ويُعتبر النمطان الوراثيان 16 و 18 من هذا الفيروس أكثر الأنماط

الوراثية قدرةً على إصابة هذه النسيج (Machado *et al.* 2010; Deng *et al.* 2011). يُؤكّد بعض الخبراء أنّ وبائيات سرطان الرأس والعنق (بما فيها سرطان الفم) الناجمة عن هذا الفيروس مختلفة تماماً عن السرطان التقليدي الناجم عن التبغ وتعاطي الكحول غالباً (Westra 2009; Marur *et al.* 2010). إضافةً للفرق في الأسباب/عوامل الخطورة يميل هذا النوع من السرطان لإصابة الذكور من أعراقٍ معينةٍ (Auluck *et al.* 2010; Brown *et al.* 2011) وبأعمارٍ صغيرة لا تتجاوز 50 سنة (Westra 2009; Brown *et al.* 2011)، كما يُعتقَد أنّ معظم سرطانات الفم الناجمة عن هذا الفيروس تُصيب قاعدة اللسان والبلعوم الفموي واللوزات (Auluck *et al.* 2011; Hocking *et al.* 2011; Deng *et al.* 2011)، وأنّ معظمها غير متميّزٍ نسيجياً (Deng *et al.* 2011) ويُشخّص في مراحل متقدمة (Machado *et al.* 2010)، ومع هذا فإنذارها أفضل من سرطان الفم التقليدي الناجم عن التبغ وتعاطي الكحول (Klozar *et al.* 2010; Machado *et al.* 2008). من جانبٍ آخرٍ لا يزال موضوع زيادة خطر تطور سرطان الرأس والعنق (بما فيها سرطان الفم)، عند تزامن الإصابة بهذا الفيروس مع التدخين و/أو تعاطي الكحول، موضوعاً جدلياً حتى الآن (Applebaum *et al.* 2007; Smith *et al.* 2010).

6-1-3-1. الجنس: Gender

تمت الإشارة سابقاً إلى أنّ الذكور يصابون بسرطان الفم أكثر من الإناث، وأنّ هذه النزعة عالمية، ما يعني أنّ الذكور عامل خطرٍ، وذلك لأنّ الذكور أكثر ممارسةً لعوامل الخطر من الإناث (Patel and Pandya 2004; Ahmed and Mahgoob 2007)، فالأعراف والتقاليد الغالبة لا تعيبُ على الذكور تعاطي التبغ والكحول، بينما لا يُسمح للإناث بذلك، بل قد يُلمَن ويُحتَقَرَن ويُؤنَّبَن. في المقابل تُشير الدراسات التي قارنت بين المصابين بسرطان الفم ممّن يمارسون عوامل

الخطر وفق الجنس إلى أنَّ احتمال خطر الإصابة أعلى لدى الإناث (Muscat *et al.* 1996;)
 يُعزى ارتفاع معدل الإصابة بسرطان
 الفم، المسجّل حديثاً (بين عامي 2000 و 2004) لدى الإناث من العرق الأسود في أمريكا، إلى
 ارتفاع نسبة انتشار عادة التدخين وتعاطي الكحول بينهما مقارنة بما كان عليه الوضع سابقاً، وما
 يُؤكّد هذا أنَّ معدلات الوفاة للفترة نفسها سجّلت انخفاضاً ما يعني أنَّ نسب انتشار أسباب الإصابة
 (التدخين والكحول) للمتوفيات كان منخفضاً (Kingsley *et al.* 2008). من جانبٍ آخرٍ ونظراً
 لانخفاض نسب الإناث المصابات بسرطان الفم اللاتي يمارسن عوامل الخطر بالمقارنة مع الذكور
 المصابين، ذهب Suba (2007) و Suba وزملاؤه (2009) إلى تقصّي أسباباً أخرى لهذا
 السرطان لدى الإناث اللاتي لا يُدخّن ولا يتعاطين الكحول، وخلصوا إلى أنَّ ارتفاع تركيز الغلوكوز
 Fasting glucose وانخفاض الاستروجين لدى الإناث بعد سن اليأس يُمثّلان عاملاً خطراً يزيد
 من احتمال الإصابة بسرطان الفم.

7-1-3-1. العمر: Age

تمّت الإشارة سابقاً إلى أنَّ معدلات الإصابة والوفاة بسرطان الفم يزيد مع التقدّم بالعمر، بينما
 ينخفض -بديهيّاً- معدل البقاء؛ اجمالاً يُعدّ العمر عامل خطرٍ رئيسٍ ومستقلٍ للإصابة بالأورام ذات
 المنشأ البشري، فمع التقدّم بالعمر تتأثر العمليات الحيوية والوظائف الخلوية بما فيها عمليات
 ووظائف خلايا الجهاز المناعي، وهذا يُعبد الطريق لحدوث التحولات السرطانية، وإضافةً لذلك من
 البديهي أنَّ شدة وطول مدة تعرّض النسيج لعوامل الخطر، كالتدخين وتعاطي الكحول، تزيد مع
 التقدّم بالعمر. ينطبق ما سبق على سرطان الفم الناجم عن عوامل الخطر التقليدية (التبغ والكحول

و/أو العمر بحد ذاته)، لكنّه لا ينطبق على سرطان الفم الناجم عن فيروس الورم الحليمي البشري حيث يتطور بأعمارٍ صغيرةٍ لا تتجاوز 50 سنة (الفقرة 1-3-1-5).

8-1-3-1. المستوى الاجتماعي الاقتصادي: Socioeconomic Status

نظراً لوجود تباينٍ في معدلات الإصابة والوفاة الناجمة عن سرطان الفم وفق تباين المستوى الاجتماعي الاقتصادي، يُعتَقَد أنَّ المستوى الاجتماعي الاقتصادي عاملاً مهماً في تحديد خطر الإصابة بهذا السرطان؛ اجمالاً يظل هذا الموضوع جدلياً طالما تتضارب نتائج الدراسات المختلفة بين مؤيِّدٍ ومعارض (Conway *et al.* 2008; Warnakulasuriya 2009b; Adeyemi *et al.* 2011). أشار Boing وزملاؤه (2011) حديثاً إلى أنَّ ارتفاع العبء الناجم عن سرطانات الرأس والعنق لدى الفئات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المنخفض يُعزى جزئياً لسلوكها - ارتفاع نسبة المدخنين ومتعاطي الكحول في هذه الفئات - لكنهم أكّدوا أيضاً على وجود دورٍ لتباين المستوى الاجتماعي الاقتصادي.

9-1-3-1. العرق: Race

تُبرِّزُ الوبائيات الوصفية تباين الحالة الصحية بين الأعراق المختلفة، ففي سياق سرطان الفم يُعتَقَد بوجود نزعةٍ لإصابة أعراقٍ معينةٍ دون أخرى (Shiboski *et al.* 2007; Liu *et al.* 2008)، وتكون معدلات الوفاة الناجمة عنه أعلى (Goodwin *et al.* 2008)، وإنذاره أكثر سوءاً (Ragin *et al.* 2011). لكنَّ هناك من يعتقد أنَّ تباين العبء الناجم عن سرطان الفم يرجعُ إلى نمط الحياة الذي بدوره يختلف من عرقٍ لآخر، وليس إلى العرق بحد ذاته، فانخفاض معدلات الإصابة والوفاة لدى الأمريكيين من العرق الأسود يُعزى إلى انخفاض ممارستهم للتدخين والكحول، بينما يُعزى ارتفاع معدل إصابة الأمريكيين البيض بسرطان الفم الناجم عن فيروس الورم الحليمي إلى ممارستهم للجنس الفموي (Brown *et al.* 2011)، وما يُؤكِّد دور نمط الحياة (العادات) نزعة

معدلات الوفاة، بسبب سرطان الفم وغيره، للانخفاض لدى أبناء المهاجرين من جنوب آسيا إلى المملكة المتحدة مقارنةً بأبائهم (Mangtani *et al.* 2010). في المقابل يرى بعض الباحثين أن تباين العبء الناجم عن سرطان الفم بين الأعراق المختلفة يُعزى إلى تباين مستوياتها الاجتماعية الاقتصادية وما يترتب عليه من تباين في الخدمات الصحية (Goodwin *et al.* 2008; Weng and Korte 2011).

10-1-3-1. عوامل أخرى: *Other Factors*

بعيداً عما ذكر سلفاً من عوامل تزيد من احتمال الإصابة بسرطان الفم، يُشار في الأدب الطبي بأصابع الاتهام لعوامل أخرى، يُعتَقَد أنَّها قد تلعب دوراً، كالإصابة بفيروس عوز المناعة البشري Human immunodeficiency virus HIV (Flaitz *et al.* 1995; Rabkin 1998)، والكبت المناعي اجمالاً Immune suppression (Jewett *et al.* 2006)، وفطور المبيضات البيض *Candida* (Tillonen *et al.* 1999; Hooper *et al.* 2009; Sanjaya *et al.* 2011)، والغسولات الفموية التي تحتوي على الكحول Alcohol-containing mouthwash (2011)، والقصة العائلية بإصابة سابقة لدى الأقارب من الدرجة الأولى (Hirota *et al.* 2008)، والرض المزمن (Piemonte *et al.* 2010)، والصحة الفموية (Marques *et al.* 2010)، والتعرض المهني لبعض المواد السامة والمعادن كالنيكل (Schildt *et al.* 1999; Yuan *et al.* 2011)؛ يُمكن القول اجمالاً أنَّ البرهان العلمي حول علاقة هذه العوامل بالإصابة بسرطان الفم لا يزال ضعيفاً وبحاجة لمزيدٍ من الدراسات لتأكيدِها. من جانبٍ آخرٍ تُؤكِّد الدراسات

أنَّ التعرض لأشعة الشمس لفتراتٍ طويلة، بسبب ظروف العمل، يقف وراء ارتفاع معدلات سرطان الشفة في استراليا وكندا (Moore *et al.* 1999; Cox 2000; Abreu *et al.* 2009).

4-1. المظهر السريري لسرطان الفم: Clinical Presentation of Oral Cancer

1-4-1. أعراض وعلامات سرطان الفم: Signs and Symptoms of Oral Cancer

يوجد عددٌ من العلامات التي يُلاحظها الطبيب المعالج، والعديد من الأعراض التي يشكو منها المريض المصاب بسرطان الفم، ويختلف وجود هذه الأعراض والعلامات من مريضٍ لآخر، وتزداد وضوحاً في مراحل الورم المتقدمة (Partridge 2000; Neville and Day 2002; Bagan *et al.* 2010)، وقد قدّم El-Mofty و Lewis (2009) وصفاً سريرياً دقيقاً للأعراض والعلامات التي تُميز سرطان الفم في المواقع الفموية المختلفة.

تُصاب الشفة السفلية غالباً بالسرطان، على عكس الشفة العلوية، والذي بدوره يتوضّع على الحافة القرمزية بين الخط الناصف وصوار الفم، وتظهر الآفة في مراحلها المبكرة كبقعة بيضاء سمكية أو بقعة مبرقشة (حمراء وبيضاء) مع وجود توسّف وتقرّش وتشققات لا تلتئم مع مرور الوقت حتى مع المعالجات الوقائية والدوائية، ويكون الورم في هذه المرحلة لاعرضياً. في المراحل المتقدمة تظهر غالباً كقرحة، وربما تظهر ككتلة تنشأ للخارج Exophytic مع ارتشاحها عميقاً ضمن النسيج، ويمكن -بواسطة الجس- الاحساس بالتصلب حول الآفة، وهذه ميزة تشخيصية لمعظم السرطانات الخبيثة. يتطور سرطان الشفة السفلية ببطء، على عكس سرطان الشفة العلوية، وإذا لم يُعالج يستمر في التمدد ليصيب الجلد والعضلات والمخاطية الفموية وربما يصيب الأعصاب ويشعر المريض حينها بالحرقّة أو اللسع أو التتمل. في المراحل المتأخرة من تطور الورم -عندما يزيد حجمه عن 2 سنتيمتر- ينتقل إلى العقد اللمفاوية تحت الذقنية وتحت الفك للجهة نفسها، ولا

يصيب العقد اللمفاوية في الجهة المقابلة إلا في حالاتٍ نادرةٍ عندما يكون قريباً من الخط الناصف،
وقلماً ينتقل سرطان الشفة ليُصيب أعضاءً بعيدة، وإن حدث فأكثر الأعضاء إصابةً هي الرئة
والكبد والقلب والطحال.

يظهر سرطان المخاطية الخدية في مراحله المبكرة كلويحة بيضاء أو حمراء أو مبرقشة
(الطلاوة البيضاء أو الحمراء أو المبرقشة) أو كآفةٍ ثُلُولِيَّةٍ مفرطة التصنع بارزةٍ للخارج، ويكون
الورم في هذه المرحلة لاعرضياً غالباً، لكن ربما يشعر المريض بالحرقة. في المراحل المتقدمة
يظهر السرطان ككتلةٍ ناتئةٍ فطرية الشكل Fungating ذات سطحٍ حبيبيٍّ أحمر، أو كآفةٍ تكاثريّةٍ
متقرحةٍ، ويرتشح الورم إلى العضلة المبوقة والنسج الدهنية، ومع زيادة حجم الورم يزداد احتمال
الانتانات والتورم ممّا يزيد الألم، وربما يُصاب المريض بالضرز إذا أمتد الورم إلى مسافات
العضلات الماضغة. ربما ينفصل جزءٌ من الورم جزئياً ويسبب رائحة كريهة، وربما يستمر الورم في
التقرح باتجاه الخارج ويتقب الجلد، ومن المضاعفات المحتملة أيضاً حدوث نزفٍ من الشريان
الوجهي أو الشريان الفكي الداخلي، وكذلك حدوث شللٍ بسبب إصابة العصب الوجهي. يُعدُّ الورم
المتوضع للأمام -قريباً من صوار الفم- أفضل إنذاراً من الورم الممتد للخلف حيث يرتفع احتمال
غزوه لعظام الفكين والبلعوم الفموي.

يظهر سرطان اللسان وقاع الفم في مراحله المبكرة كلويحة حمراء أو بيضاء أو مبرقشة،
وتكون لا عرضيةً غالباً، لكن قد يصاحبها حسٌ بالحرقة. يتوضع سرطان اللسان غالباً في الحافة
الجانبية للثلث الأوسط، بينما يتوضع سرطان قاع الفم غالباً للأمام قريباً من لجام اللسان. مع تقدم
الورم قد تظهر قرحة صغيرة لكنها لا تُمثِّل إلا "قمة جبل الثلج"، ويُساعد الجسُّ في تقييم البعد
الثالث (الامتداد في العمق) لسرطان اللسان وقاع الفم، كما يُساعد في تقييم الصلابة التي تميز

خوف الآفة وامتدادها؛ في هذه المرحلة يشعر المريض بعدم الارتياح والألم وزيادة افراز اللعاب وربما يلاحظ حدوث نزف. قد تَجِدُ إصابة اللسان من حركته ويترتب على ذلك حدوث تلغم في الكلام، أمّا إصابة قاعدة اللسان فيسبب صعوبة في البلع وآلاماً في الأذن؛ غالباً ما تترافق إصابة اللسان وقاع الفم بفقد في الوزن. يمتد الورم ليصيب العقد اللمفاوية تحت الفك، وكلما كانت الآفة قريبة من الخط الناصف أو متوضّعة للأمام أكثر زاد احتمال إصابة العقد اللمفاوية للجهة المقابلة؛ اجمالاً يتم تشخيص نسبة عالية من سرطان اللسان وقاع الفم في مراحل متقدمة. قلماً تحدث انتقالات بعيدة، وأكثر الأعضاء إصابةً -إن حدث انتقال- الرئة والكبد والعظام.

في كثيرٍ من الحالات يُشخّص سرطان اللثة خطأً لكونه يشابه كثيراً التهابات اللثة المزمنة أو أمراض النسيج الداعمة وخُرَاجاتها، وهذا من أهم أسباب تأخر التشخيص لأسبابٍ مهنيةٍ (متعلقة بالطبيب). يُصيب سرطان اللثة الفك السفلي غالباً، ويميل لإصابة المناطق الخلفية، ويتظاهر كآفة حمراء أو قرحة أو كتلة بارزة للخارج تشبه إلى حدٍ بعيد فرط التصنع الحبيبي وفرط التصنع اللثوي الالتهابي، وغالباً ما تكون لا عرضية في المراحل المبكرة، لكن مع تقدم الورم قد يشعر المريض بحرقّة وألم لثوي وآلامٍ سنية، كما قد يُلاحظ حدوث النزف. يمتد الورم على مسار النسيج حول السنية مُحطّماً بذلك العظم السنخي مما يسبب ارتخاء الأسنان، وبذلك يعكس انطباعاً عن الإصابة بمرض نسيجٍ داعمةٍ متقدم، لكن حفرة السن المصاب -إذا تم قلعها- لا تلتئم؛ في المقابل ينتشر الورم كقرحة مسطحة في المناطق الدراء. قد يمتد الورم جانبياً (للخارج) ليصيب الطية المخاطية الدهليزية والمخاطية الخدية والشفة السفلية، وقد يمتد أنسياً (للداخل) ليصيب الحنك وقاع الفم والسطح السفلي للسان. بسبب قربهِ التشريحي من العظم، يمتد سرطان اللثة باكراً إلى العظم وقد يُصيب العصب السفلي ويشعر المريض حينها بالتململ، أمّا في الفك العلوي فقد يمتد

للجيب الفكّي. غالباً ما تُصابُ العقد اللمفاوية العنقية بسبب امتداد إصابات الفك السفلي، ويكون ذلك أقلّ تكراراً في حالة إصابة الفك العلوي، ويرتفع احتمال حدوث الانتقالات البعيدة في حال إصابة العظم والعقد اللمفاوية.

نادراً ما يُصابُ الحنك بالسرطان، و في حال حدوثه يتظاهر في مراحله المبكرة ككتلة أو قرحة مؤلمة أو غير مؤلمة لكنها قلماً تنزف، وقد يتظاهر أيضاً كلوحة بيضاء أو كتلة بارزة للخارج؛ في المقابل يتطور سرطان الحنك عند ممارسي عادة التدخين المعكوس Reversed smoking كقرحة جانبية في المنطقة الخلفية للحنك والغنية بالغدد اللعابية الصغرى. يمتد سرطان الحنك ليصيب النسيج المجاورة كالعظم والجيب الفكّي والتجويف الأنفي والحنك الرخو واللثة، كما يصيب العقد اللمفاوية تحت الذقنية وتحت الفكّي في الجانبين، وقلماً ينتقل ليصيب أعضاء بعيدة.

2.4-1. الاعتلالات محتملة الخباثة: Potentially malignant disorders

الجدير بالذكر أنّ عدداً من حالات سرطان الفم تُسبق بظهور آفات بيضاء أو حمراء أو مبرقشة أو متوسّفة ومتشققة، وتُسمّى آفات قبيل سرطانية (Precancerous lesions أو Premalignant Lesions)، ومنها الطلاوة البيضاء، والطلاوة الحمراء، والطلاوة المبرقشة، وقد تكون نسبة من هذه الآفات سرطاناً صريحاً قبل أن يتغير شكلها في سياق تطور سرطان الفم. في السياق نفسه توجد بعض الحالات الطبية والتي يزيد معها احتمال الإصابة بسرطان الفم، وتُسمّى بالحالات قبيل السرطانية (Precancerous conditions أو Premalignant conditions)، ومنها الحزاز المنبسط Lichen planus، والذئبة الحمامية القرصية Discoid lupus erythematosus، وبعض الأمراض الوراثية مثل عسر التقرن الوراثي Dyskeratosis congenita، وانحلال الأدمة الفقاعي Epidermolysis bullosa. اتفق خبراء مجموعة العمل بمركز التعاون التابع لمنظمة

الصحة العالمية المختص بالسرطان والآفات قبيل السرطانية على تنقيح مصطلحات وتعريف وتصنيف، ومراجعة تدبير وإنذار هذه الآفات (Warnakulasuriya *et al.* 2007; Lodi and Porter 2008; Napier and Speight 2008; Warnakulasuriya *et al.* 2008; van der Waal 2009b). فيما يخص المصطلحات رأى الخبراء أنَّ مصطلح قبيل سرطانية غير صحيح حيث أنَّ هذا يقتضي بالضرورة التحول مستقبلاً إلى سرطان، وهذا لا يحدث إلا في نسبة ضئيلة من هذه الآفات، كما أنَّه يوجد ارتباط في التمييز بين الآفات والحالات محتملة الخباثة، وعليه اتُّفق على تسميتها جميعاً (أي الآفات والحالات) بالاعتلالات محتملة الخباثة Potentially malignant disorders (Warnakulasuriya *et al.* 2007; van der Waal 2009b). ستعرض المراجعة النظرية لهذه الاطروحة لأهم هذه الاعتلالات باختصار.

1-2-4-1. الطلاوة البيضاء: Leukoplakia

تُعرف بأنها لويحة بيضاء White plaque لا عرضية مشكوك باحتمال تحولها إلى الخباثة بعد استثناء تشخيص الآفات أو الاعتلالات الأخرى المعروفة بأنها سليمة ولا يوجد احتمال لتحولها للخباثة (Warnakulasuriya *et al.* 2007; van der Waal 2009b; Slootweg and Eveson 2005). قد تظهر الطلاوة البيضاء سريرياً كلويحة متجانسة Homogenous، أو غير متجانسة Non-homogenous تظهر كبقعة مبرقشة Speckled تحتوي على مكونات بيضاء وحمراء، وقد تظهر كافة بيضاء لها بروزات ناتئة للخارج وتُعرف بالطلاوة البيضاء الثُلُولية التكاثرية Proliferative Verrucous leukoplakia (Napier and Speight 2008)، وقد تكون غير واضحة عيانياً بحيث بالكاد يمكن تمييزها عن النسج المجاورة (Slootweg and Merkx 2009). يُعتبر قاع الفم أكثر المناطق الفموية إصابةً بالطلاوة البيضاء عند المدخنين،

بينما تُعتبر حافتا اللسان أكثر المناطق إصابةً عند غير المدخنين (Schepman *et al.* 2001). تتباين معدلات الإصابة ومعدلات انتشار الطلاوة البيضاء وفق تباين المجتمعات المستهدفة، وتباين انتشار عوامل الخطر، وتباين تعريف الطلاوة المُعتمد من دراسةٍ لأخرى؛ عالمياً تُقدَّر معدلات الإصابة بين 1.64 و 2.6%، وهي أعلى لدى الذكور (3.22%) (Petti 2003) والمدخنين (Banoczy *et al.* 2001)، ولا تختلف عوامل خطر الإصابة بهذه الآفة عن عوامل خطر الإصابة بسرطان الفم (Johnson *et al.* 2005). تبلغ معدلات تحول الطلاوة البيضاء لسرطانٍ صريحٍ بين 1 و 18% (Reibel 2003)، وتُعَدُّ درجة سوء التصنع العامل الرئيس الذي يُحدِّد احتمال تحول الطلاوة إلى سرطانٍ صريحٍ (Jerjes *et al.* 2011). اجمالاً يزيد احتمال التحول إلى الخباثة بزيادة حجم الآفة (Bagan *et al.* 2003; Bagan *et al.* 2004)، وطول مدة بقائها، ومع التقدم في العمر (Schepman *et al.* 1998)، كما يزيد احتمال تحولها عند الإناث (Reichart 2000)، وعند إصابة قاع الفم أو اللسان (Holmstrup *et al.* 2006)، ويزيد احتمال تحول الطلاوة غير المتجانسة (الطلاوة المبرقشة والثُلُولية) مقارنةً بالمتجانسة (Napier *et al.* 2003; Liu *et al.* 2010; Bagan *et al.* 2011). إضافةً لما سبق تُعتبر الطلاوة البيضاء أكثر نزعةً للتحول السرطاني إذا كانت مجهولة السبب Idiopathic (Holmstrup *et al.* 2006)، وإذا كانت متعدّدة (Hamadah *et al.* 2010).

2-2-4-1. الطلاوة الحمراء: Erythroplakia

تُعرف الطلاوة الحمراء بأنها بقعة حمراء Red plaque لامعة وذات مظهر مخملي velvety ولا عرضية مشكوك باحتمال تحولها إلى الخباثة بعد استثناء تشخيص الآفات أو الاعتلالات الأخرى المعروفة بأنها سليمة ولا يوجد احتمال لتحولها للخباثة (Warnakulasuriya *et al.* 2007;)

Smooth red patch (van der Waal 2009b). تظهر هذه الآفة سريرياً كبقعة حمراء ناعمة أو كبقعة حبيبية غير منتظمة Irregular granular patch، وتكون حدودها غير مميزة تماماً عن مجاوراتها من النسيج الطبيعية، وغالباً ما تُصيب المخاطية الخدية وقاع الفم والحنك الرخو، بينما إصابة اللسان نادرة (Slootweg and Merks 2009). تُشير الدراسات إلى أنَّ هذه الآفة أقل انتشاراً من الطلاوة البيضاء، لكنَّ نسبة عالية منها (حتى 60%) قد تكون سرطاناً موضعياً أو صريحاً عند تشخيصها (Lapthanasupkul *et al.* 2007; Villa *et al.* 2011)، بالإضافة إلى أنَّ احتمال تحولها إلى السرطان عالٍ مقارنةً بالطلاوة البيضاء (Jerjes *et al.* 2011).

3-2-4-1 الحزاز المنبسط: Lichen Planus

الحزاز المنبسط مرضٌ جلديٌّ مخاطيٌّ Mucocutaneous التهابيٌّ مزمنٌ تتواسط فيه الخلايا التائية T-cell mediated يُصيب 1% من الناس بعد سن الأربعين غالباً، وتُصاب الإناث بمعدلٍ أعلى من الذكور، وتُعتبر المخاطية الخدية أكثر المناطق الفموية إصابةً بالحزاز المنبسط، وتكون الإصابة حينها ثنائية الجانب، وتأتي اللسان في المرتبة الثانية من حيث تكرار الإصابة بالحزاز (Scully and Carrozzo 2008; Farhi and Dupin 2010). توجد أربعة أنماط لتظاهر الحزاز المنبسط في المخاطية الفموية؛ أكثرها شيوعاً وأقلها أعراضاً هو النمط الشبكي Reticular والذي يتميز بظهور خطوطٍ بيضاء تُعرف بخطوط ويكهام Wicham's Striae، وقد تندمج هذه الخطوط وتظهر كلوحة Plaque-like، ولا يوجد لدى المريض المصاب بأحد هذين النمطين أية أعراض. في المقابل يترافق النمطان الآخران من الحزاز المنبسط -النمط الضموري Atrophic (ويُسمى كذلك الحُمامي Erythematous) والنمط التقرحي Ulcerative or -Errosive - يترافقان بأعراضٍ تتمثل بالتحسس تجاه المأكولات الحمضية والمالحة والبهارات

والكحول والمشروبات الغازية (Eisen 2002; Sugerman and Savage 2002). ينجم عن التماس المزمن بين المخاطية الخدية ومادة الأملغم الترميمية آفات تشبه الحزاز وتُسمى Contact-lichenoid lesions، كما ينجم عن استخدام بعض الأدوية آفات شبيهة بالحزاز تُسمى Lichenoid lesions، وتشفى هذه الآفات تماماً عند تغيير نوع مادة الترميم وتغيير الدواء على التوالي، مما يؤكد طبيعة هذه الآفات وأسباب نشوئها (Gandolfo *et al.* 2004; van der Waal 2009a). لا زال موضوع نزعة الحزاز المنبسط للتحويل إلى الخبثاء جدلياً، وتميل الدراسات الحديثة إلى تأكيد خطر التحويل السرطاني بنسبة تتراوح بين 1-17% (Fang *et al.* 2009; Bombecari *et al.* 2011; Shen *et al.* 2011)، وخاصةً إصابات اللسان وقاع الفم (Fang *et al.* 2009)، بينما يؤكد Reed (2008) احتمال تحول الآفات المشبهة بالحزاز فقط (وليس الآفات الحزازية) إلى آفات خبيثة.

4-2-4-1 التهاب الشفة السفلي: Actinic Cheilitis

يُمثل التهاب الشفة السفلي تنكساً متسارعاً لنسج الحافة القرمزية للشفة، ويصيب هذا النوع من الالتهاب الشفة السفلية لذوي البشرة البيضاء بسبب التعرض المزمن والمنتظم للشمس، ولذا فهو أكثر انتشاراً لدى الرجال (Markopoulos *et al.* 2004). تظهر المنطقة القرمزية للشفة في المراحل المبكرة بمظهرٍ ضامرٍ وشاحبٍ ذي لونٍ فضي إلى رمادي لماعٍ مع وجود تشققات وتجعدات عمودية على خط الالتحام المخاطي الجلدي cutaneous-vermillion junction، ومع تقدم الآفة قد يُصبح خط الالتحام غير منتظمٍ أو غير واضح بحيث لا يمكن تمييز حدوده، وقد توجد درجاتٌ مختلفة من تشكل النسيج الجلدي Epidermalization في المنطقة القرمزية للشفة مع ظهور مناطق مفرطة التصبغ Hyperpigmentation و/أو مفرطة التقرن، ومع تقدم

الحالة أكثر تتشقق الشفة وتتقرح، مع تقشر الطبقات العليا الجافة (Slootweg and Merkx)
(2009)، وتُشخص نسبة عالية من المناطق المتقرحة سرطاناً صريحاً (Huber 2010).

5-1. مراحل سرطان الفم: Oral Cancer Staging

يُجمع الخبراء على أهمية تحديد مرحلة الورم بدقة، فوضع خطة العلاج المناسبة والتنبؤ بإنذار الورم يعتمدان اعتماداً تاماً على تصنيف مرحلة الورم، ويتطلب هذا توافقاً في استخدام معايير ومصطلحات مقبولة علمياً وموحدة عالمياً حتى يتسنى مقارنة وبائيات أي ورم في المجتمعات المختلفة. تتبنى سجلات الأورام على مستوى العالم، لتصنيف مراحل أورام الرأس والعنق، تصنيف اللجنة الأمريكية المشتركة لأبحاث السرطان American Joint Committee on Cancer (AJCC) والذي يُراجَع ويُحدَّث، باستمرار وفق ما تَخْلُصُ إليه الدراسات العالمية الموثوق بها (Greene *et al.* 2002; Sobin and Wittekind 2002)، ولذلك تعتمد منظمة الصحة العالمية على هذا التصنيف في إصداراتها الدورية عن تصنيف أورام الرأس والعنق (Johnson *et al.* 2005). يصف هذا التصنيف -على المستوى السريري- الامتداد التشريحي للورم الأولي Primary cancer وانتشاره، ولا يأخذ بالحسبان صفات الورم النسيجية و/أو الحيوية، ويُعرف هذا التصنيف بـ "نظام TNM" (TNM system)، حيث يُشير حرف T إلى "حجم الورم" (Tumor size)، و يُشير حرف N إلى "إصابة العقد اللمفاوية المجاورة" (Lymph Nodes involvement) أو ما يُسمَّى بالامتداد الموضعي، بينما يُشير حرف M إلى "الانتقالات البعيدة" (Distance Metastasis). لكلٍ من هذه التصنيفات الرئيسية تصانيف فرعية متعدّدة، وتُمثّل مرحلة الورم مجموع التصنيف الثلاثة، وتُقسَم إلى 4 مراحل رئيسية (Stage 0, I, II, III, IV) لأن

المرحلة صفر لا تُعدّ ورماً صريحاً، ومن جانب آخر تُقسّم المرحلة الرابعة إلى ثلاث مراحل فرعية. اجمالاً تُعتبر المرحلتان الأولى والثانية مراحل مبكرة للورم، بينما تُعتبر المرحلتان الثالثة والرابعة مراحل متقدمة (Brandizzi *et al.* 2008; Groome *et al.* 2011)، كما يُعتبر من المسلم به أنّ إنذار الورم المُشخّص في مرحلة مبكرة أفضل من إنذار الورم المُشخّص في مرحلة متقدمة.

6-1. تشخيص سرطان الفم والاعتلالات محتملة الخباثة والوقاية منها: Diagnosis & Prevention of Oral Cancer & Potentially Malignant Lesions

شهد العالم مؤخراً تطوراً سريعاً شمل نواحي الحياة المختلفة، وكان للطب فيها نصيب واضح، استطاعت الإنسانية من خلاله القضاء على العديد من الأمراض وأصبحت ذكرى من الماضي، وانخفضت معدلات الوفاة حتى في الدول النامية، وتحسنت جودة الحياة لكثير من المرضى. مع هذا لم تُسجل معدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الفم، ومعدلات البقاء، انخفاضاً ملحوظاً حتى في عددٍ من الدول المتقدمة (Warnakulasuriya 2009a).

بعيداً عن تطور أدوات وطرق تشخيص (Le *et al.* 2010; Patil *et al.* 2010; Krishnan *et al.* 2011; Mehrotra and Gupta 2011; Natarajan and Eisenberg 2012; Radhakrishnan *et al.* 2011; Gonzalez-Moles *et al.* 2012) وعلاج سرطان الفم (Pozzi *et al.* 2009; Vitale-Cross *et al.* 2009; Rutkowski *et al.* 2011; Metelmann *et al.* 2011; Molinari *et al.* 2011; Wang *et al.* 2011) والآفات محتملة الخباثة (Young 2008; Aromando *et al.* 2010; Babshet *et al.* 2011; Lopez-Jornet and De la Mano-Espinosa 2011; Gonzalez-Moles *et al.* 2012)، يهدف خبراء الصحة دائماً إلى الوقاية منها أو، على الأقل، اكتشافها في مراحل

مبكرًا، لأنَّ هذا لا يُكَبِّدُ مؤسسات الصحة والمريض تكاليف كبيرة، ولا ينجم عن معالجاتها إعاقات ومضاعفات تتعكس سلباً على جودة حياة المريض، ولا ينتهي الأمر كعبءٍ نفسي على المريض وأسرته ومجتمعه (Petersen 2009)، وقد صَدَّرَ برنامج الصحة الفموية العالمي التابع لمنظمة الصحة العالمية قراراً ينصُّ على "إِنَّ اتخاذ خطواتٍ تضمن الوقاية من سرطان الفم تُعْتَبَرُ جزءاً مكملًا لبرامج مكافحة الأورام الوطنية، تتضمن هذه الخطوات توظيف مهنيي الصحة الفموية وأفراد الرعاية الصحية الأولية ممَّن تدريبوا في مجال الصحة الفموية في اكتشاف سرطان الفم وتشخيصه وعلاجه باكراً" (World Health Organization 2007). ستتعرَّض هذه الأطروحة للوقاية الأولية باختصار، والوقاية الثانوية بقليلٍ من التفصيل لأنها في صلب موضوعها.

1-6-1. الوقاية الأولية: Primary Prevention

تُعرَّف الوقاية الأولية بأنها سياسة صحية تهدف إلى منع تطور المرض خاصَّةً عند المجموعات عالية الخطر وذلك بهدف وقف، أو على الأقل، خفض تعرضهم لعوامل الخطر، ورفع مستويات ممارستهم وتعرضهم لعوامل الوقاية (Joseph 2002; World Health Organization 2002). توجد نسبة عالية من حالات سرطان الفم -تتجاوز النصف- يُمكن الوقاية منها قبل حدوثها، لأنها ببساطة ناجمة عن نمط الحياة (التبغ والكحول) الذي بدوره يمكن تعديله من نمطٍ مسببٍ للمرض إلى نمطٍ يقي منه، وهذا معلومٌ لدى جميع الكوادر الصحية (Rikard-Bell and Saito et al. 2010; Ward 2001) ولدى الكثير من العامَّة (Terrades et al. 2009; Bornstein et al. 2010)، لكنَّهم لا يضعون هذه المعرفة موضع التطبيق (Rikard-Bell and Ward 2001; Petersen 2005; LeHew et al. 2009; Petersen 2009)، لذا يجب ردم الفجوة القائمة حالياً بين المعرفة السليمة والسلوك الخاطئ. مع أنَّ التدخين سلوكٌ إدمانيّ

ذو أبعاد اجتماعية بحيث من الصعب الإقلاع عنه، إلا أنه من المؤكد أن نسبة من المدخنين يرغبون بالإقلاع عنه، ولذلك قد يستفيدون، هم وغيرهم، من النصائح التي يقدمها الكادر الصحي السنّي إذا تبنا مثل هذه البرامج (McCann *et al.* 2000; Conway *et al.* 2002; Sudbo *et al.* 2010a). يجب أن تستهدف نصائح إيقاف التدخين جميع المرضى بمن فيهم مرضى سرطان الفم (Adair *et al.* 2011) والآفات محتملة الخباثة (Roosaar *et al.* 2007) لأن ذلك يحسّن من إنذار هذه الآفات، مع هذا يعتقد Hamadah وزملاؤه (2007) أن سياسة مكافحة التدخين على المستوى الفردي قد لا تكون ناجحة تماماً حتى لدى المرضى المصابين حالياً بالآفات محتملة الخباثة والذين يُفترض بهم أن يكونوا أكثر التزاماً، وهذا يتضارب مع رأي Poate و Warnakulasuriya (2006) اللذين يؤكّدان أن نصائح إيقاف التدخين تُمثّل جزءاً مهماً من علاج المرضى المصابين بهذه الآفات ويعتقدان أنه يُساعدهم على الإقلاع؛ بصرف النظر عن فعالية برامج إيقاف التدخين على المستوى الفردي، إلا أنها تُعتبر التزاماً أخلاقياً من قبل الكادر الصحي تجاه المرضى. وفقاً لعلم الباحث لا توجد دراسات قيّمت فعالية برامج إيقاف التدخين على مستوى المجتمع Community or Population based وعلاقتها بسرطان الفم، لكن دراسة حديثة أكّدت أن برامج فحص سرطانات الفم والرأس والعنق على مستوى المجتمع قد تؤدي إلى إيقاف التدخين لدى نسبة من المشاركين (Hapner *et al.* 2011).

يوجد مستوى عالٍ من المعرفة لدى الكادر الصحي السنّي ولدى العامة عن دور التبغ والكحول في تطور سرطان الفم والآفات محتملة الخباثة، لكن معرفتهم، وخاصة عامة الناس، بدور الفواكه والخضروات الوقائي متدنّية، اجمالاً يجب أن تشمل برامج الوقاية الأولية نصائح غذائية

تؤكد على دور تناول الفواكه والخضروات، بكميات كبيرة وباستمرار، في الوقاية من سرطان الفم (Chainani-Wu *et al.* 2011)، ويجب أن تتبنى المؤسسات الصحية والإعلامية حملات توعية مستمرة تؤكد على أهمية الممارسات الصحية ودورها في تعزيز الصحة، وتبرز الآثار غير الصحية الناجمة عن الممارسات الخاطئة، كما يجب أن تتبنى الدول سياسات تضمن من خلالها خفض نسبة ممارسة تعاطي التبغ كرفع الضرائب على منتجاته، ومنع الترويج له، ومنع التدخين في الأماكن العامة، وفرض غرامات على ذلك.

2-6-1. الوقاية الثانوية: Secondary Prevention

تُعرف الوقاية الثانوية بأنها سياسة صحية تهدف لاكتشاف المرض ومعالجته في مراحله المبكرة، والتي غالباً ما تكون لا عرضية، وهذا يضمن الحفاظ على حيوية ووظيفة العضو المصاب قدر الإمكان. تتمثل فلسفة الوقاية الثانوية من مرض ما في "الكشف المبكر" عنه، ويتم انجاز ذلك من خلال برامج الفحص Screening programs، والتي تعني استهداف مجموعة من الناس لا أعراض لديهم، وفحصهم بوسائل رخيصة لمعرفة مَنْ منهم في خطرٍ عالٍ للإصابة بمرض ما، أو مَنْ منهم مصابٌ أصلاً لكن لا أعراض أو علامات واضحة لديه (Joseph 2002; Speight *et al.* 2006). في سياق سرطان الفم، تُسبق العديد من الحالات بآفاتٍ محتملة الخباثة (Warnakulasuriya *et al.* 2007; van der Waal 2009b)، وعليه يستشف من معنى فحص سرطان الفم أنَّ المقصود هو اكتشاف هذه الآفات. يُمكن تصنيف الفحص وفق طبيعة المستهدفين (على مستوى المجتمع، أو اختياريّاً يستهدف ذوي الخطر العالي، أو انتهازياً Opportunistic يستهدف كل من سنحت الفرصة بفحصه، أو يستهدف مجموعة ما في مكان عملهم Workplace)، كما يُصنف الفحص أيضاً وفق طريقة الفحص (عيانياً، أو باستخدام وسائل

مساعدة)، ووفق الفاحص (ذاتياً، طبيب أسنان عام، أو طبيب عام، أو مختص) (Speight *et al.* 2006).

1-2-6-1 الفحص الذاتي: Self-Examination Screening

يعني فحص الشخص لفمه أمام المرأة، حيثُ يقوم مهنّيو الصحة بتعليمهم كيفية فحص الحفرة الفموية، وتوزّع عليهم أيضاً توصيات وتعليمات مكتوبة. يبدو أنّ هذه الوسيلة واعدة، فهي ترفع مستوى الوعي لدى المستهدفين عن سرطان الفم وعوامل خطر الإصابة به (Elango *et al.* 2011)، وتُساعد في اكتشاف عددٍ من الآفات السرطانية والآفات محتملة الخباثة (Mathew *et al.* 1995; Elango *et al.* 2011).

2-2-6-1 الفحص العياني: Visual Screening

يقوم الفاحص بمعاينة المخاطية الفموية والرأس والعنق بالعين المجردة دون أدوات مساعدة قد تُعزّز الرؤية باستثناء استخدام مصدر ضوئي مناسب وأدوات الفحص التقليدية، ويقوم الفاحص بجس أي منطقة يشك في مظهرها العياني وذلك للتأكد من سلامتها والقيام بالإجراءات اللازمة إذا ظهر له عكس ذلك (Sankaranarayanan *et al.* 2002)، ولهذا فهو إجراء سهل، يُنصَح جميع مهنّيو الصحة بإجرائه (Spangler 1995).

تتباين نتائج الدراسات التي قيّمت فعالية برنامج الفحص العياني على مستوى المجتمع، فمنها ما يؤكّد انخفاض معدل الوفاة لدى الأشخاص ذوي الخطر العالي، لأنهم قد يُشخصوا في مراحل أبكر، (Sankaranarayanan *et al.* 2000)، وأنّه بالإمكان منع 37000 حالة وفاة على مستوى العالم سنوياً (Sankaranarayanan *et al.* 2005)، وأنّ هذه البرامج فعّالة من حيث الكلفة إذا تم استهداف الأفراد ذوي الخطر العالي (Subramanian *et al.* 2009)، أو الأفراد بأعمار صغيرة، بين 40-60 سنة، (Speight *et al.* 2006)، بينما تُؤكّد دراسات أخرى

أن هذه البرامج على مستوى المجتمع قد تكون استنزافاً للموارد وخاصةً في المجتمعات ذات معدلات الإصابة المنخفضة (Downer *et al.* 1997; Speight *et al.* 2006)، ولكي تكون هذه البرامج فعّالة، تتصح معظم الدراسات بتوجيهها لاستهداف المجموعات ذات الخطر العالي، كمتعاطي التبغ والكحوليين، (Downer *et al.* 1998; Speight *et al.* 2006; Csepe *et al.* 2009; Subramanian *et al.* 2007) أو استهداف الفقراء الذين قد يفتقدون للتخديم الصحي (Poh *et al.* 2007; Nunn *et al.* 2009).

3-2-6-1. الفحص الاستهدافي أو الاختياري: *Targeting or Selective Screening*

ترتفع معدلات الإصابة بسرطان الفم لدى متعاطي التبغ والكحول، ولدى المجموعات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المتدني، وبعد تجاوز الأربعين من العمر، لهذا يجب توجيه جهود الوقاية وبرامج الفحص لتشمل هذه المجموعات من المجتمع والتي تُسمّى، في سياق سرطان الفم، بالمجموعات ذات الخطر العالي. تشير الدراسات إلى أنّه من المنطقي، بل والعملي، استهداف هذه المجموعات، وتؤكد على فعاليتها في اكتشاف حالات سرطانية لا عرضية (Downer *et al.* 1999; Szabo *et al.* 1998)، وفعاليتها من حيث الكلفة، فالكشف حالات السرطان في مراحل أبكر يعني كلفة علاجية أقل وهذا يُسفر عن توفيرٍ مادي (Subramanian *et al.* 2011; Dedhia *et al.* 2009). تُسهم الحملات الإعلامية في إقناع أفراد هذه المجموعات بالمشاركة في برامج الفحص الفموي (Jedele and Ismail 2010).

4-2-6-1. الفحص الانتهازي: *Opportunistic Screening*

يعني الفحص الانتهازي أن يقوم مهنيو الصحة أو الصحة السنية بانتهاز فرصة حضور أي فرد إلى المؤسسة الصحية (مشفى أو عيادة أو مركز صحي...)، لأي سبب، وإجراء فحصٍ فمويٍّ شاملٍ له. يعتقد بعض الباحثين أنّها قد تكون طريقةً ناجحةً لاكتشاف سرطان الفم في مراحل

مبكرة، بدلاً عن استهداف المجتمع ككل (Lim *et al.* 2003; Speight *et al.* 2006)، وأنّها طريقة فعّالة من حيث الكلفة (Speight *et al.* 2006)، بينما لا يزال آخرون يشككون في فعالية الفحص الانتهازي في العيادات السنّية، ويحتجون بأنّ أفراد المجموعات عالية الخطر (المستهدفين أصلاً بالفحص) قلّما يراجعون العيادة السنّية (Klassen *et al.* 2003; Netuveli *et al.* 2006; Frydrych and Slack-Smith 2011)، لذا يُنصح بإجراء فحص انتهازي اختياري (McGurk and Scott 2010) Selective opportunistic screening.

5-2-6-1. الفحص في أماكن العمل: Workplace Screening

يعني الفحص في أماكن العمل استهداف جميع العاملين في مكان عملهم، وتؤيد الدراسات هذه الطريقة وترى أنها تُساعد المستهدفين على الإقلاع عن التدخين (Uplap *et al.* 2011)، وأنّها فعّالة في اكتشاف حالات محتملة الخباثة (Downer *et al.* 1995; Warnakulasuriya *et al.* 2010b; Uplap *et al.* 2011).

6-2-6-1. الوسائل المساعدة لإجراء الفحص: Adjunctive Aids for Screening

يُطلعنا الأدب الطبي باستمرار على طرق وأجهزة ومواد جديدة يتم اختبار فعاليتها في تشخيص سرطان الفم، والآفات محتملة الخباثة، ومن هذه الطرق الوميض Autofluorescence المنعكس من النسيج الفموية بعد تسليط ضوء خاصٍ عليها بطريقة معينة مثل الـ ViziLight Plus أو جهاز معين كالـ VELscope أو MicroLux/DL أو Orascoptic DK، ومن الطرق المساعدة أيضاً خزعة الفرشاة الخلوية OralCDx Brush Biopsy. سلّطت الأضواء على هذه الطرق في الفترة الأخيرة ورُوّج لها كبديلٍ مكافئٍ -في بعض الأحيان- للخزعة الجراحية، بل ويُدعى بأنّها قد تكتشف آفاتٍ لم تكن لتُكتشف بالعين المجردة، وبأنّها الحل المستقبلي لبرامج الفحص، مع أنّ الدراسات لا تزال قليلة ونتائجها متضاربة. روجعت الدراسات التي قيّمت دقة كلّ من الـ ViziLite

Plus و VELscope و OralCDx Brush Biopsy في دراستين حديثين (Trullenque- Eriksson *et al.* 2009; Rethman *et al.* 2010) وخلصت الدراستان إلى أنَّ الطريقتين المذكورتين أولاً قد تكونا عاليتي الحساسية، لكن النوعية التشخيصية لهما منخفضة جداً، أي أنَّ معدلات حالات السلبية الكاذبة مرتفعة جداً، أمَّا بالنسبة لطريقة التشخيص الخلوي فتؤكد الدراستان أنَّ ما يعيبها هو وجود نسبة -ولو منخفضة- من العينات غير الكافية Inadequate لإجراء تشخيص خلوي عليها، ناهيك عن نوعيتها المنخفضة. تؤكد الدراستان على أنَّ الفحص العياني المتأني المتبوع بالخزعة الجراحية لكل الآفات المشكوك بها إجراء لا بد منه، وأنَّ استخدام طرق مساعدة لا يُغني عنهما حتى لو كانت هذه الطرق ذات دقة عالية فسينتهي الأمر بالخزعة الجراحية، وعليه فاستخدام مثل هذه الطرق يُعدُّ هدرًا للموارد ليس إلَّا.

الباب الثاني

المواد والطرائق

Material & Methods

1-2. الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص. Oral Squamous Cell Carcinoma in Yemen: Risk Factors and Causes of Delayed Diagnosis.

1-1-2. تصميم الدراسة: Study Design

دراسة مراقبة "وصفية" استعادية عرضانية Observational "Descriptive" Retrospective
.Cross-sectional Study

2-1-2. حدود الدراسة المكانية والزمانية: Study Setting

اعتمدت الدراسة على بيانات مرضى سرطان الرأس والعنق اليمنيين الموثقة بالمركز الوطني للأورام National Oncology Center (صنعاء، الجمهورية اليمنية) خلال عامي 2007 و 2008، وبيانات مرضى السرطان اليمنيين الموثقة بالسجل السعودي للسرطان Saudi Cancer Registry (الرياض، المملكة العربية السعودية) خلال الفترة بين 1994 و 2007.

يُعتبر المركز الوطني للأورام بصنعاء الوحيد في اليمن المتخصص بعلاج الأورام، وقد تم افتتاحه عام 2002، لكنه لم يباشر عمله في علاج مرضى الأورام إلا في عام 2005. قبل مباشرة العمل في هذا المركز كانت الحكومة اليمنية تمنح مرضى الأورام مساعدة مالية للعلاج بالخارج، وكان معظم المرضى يذهبون للعلاج في الأردن أو مصر أو العراق (قبل احتلاله عام 2003) أو السعودية أو دول عربية أخرى كسورية، وتوجد قلة من هؤلاء المرضى تذهب للعلاج في الهند أو بلدان متقدمة. لم يعتمد المركز الوطني حتى الآن برنامج سجل الأورام Cancer Registry Program، مع أنه متوفر، لكن الموظفين غير متخصصين وغير متدربين على العمل بهذا البرنامج، وعليه تتم عملية تسجيل بيانات المرضى اعتباطياً، فالبيانات تُفَرِّغ من اصابير المرضى إلى ملف الكتروني Excel لا يحتوي على كل البيانات السريرية والنسجية والشعاعية المحددة لتوصيف الأورام، بالإضافة إلى أن البيانات المتوفرة لا يتم تصنيفها وفق المعايير المعتمدة عالمياً،

وقد يكون هذا سبباً لعدم إصدار المركز لأي إحصاءات سنوية، أو غيرها، عن وبائيات الأورام في اليمن حتى الآن.

تم تأسيس المركز السعودي للسرطان عام 1992، وياشر بتوثيق حالات السرطان التي تم تشخيصها وعلاجها في المملكة عام 1994، ويعتمد في ذلك على برنامج متخصص لتوثيق السرطان، Cancer Registry Program، تعمل عليه كفاءات متدربة على استخدامه ومتخصصة في علم وبائيات الأورام، وعليه فالبيانات المتوفرة ذات جودة عالية، لأنها مصنفة وفق المعايير المعتمدة عالمياً (Saudi Cancer Registry SCR 2007). يصدر عن هذا المركز سنوياً تقريراً عن إحصاءات السرطان في المملكة، فأول تقرير صدر عام 1994 وآخر تقرير عام 2007، وهذه التقارير متوفرة على الشبكة العنكبوتية على الرابط التالي: www.scr.org.sa.

3-1-2. عينة الدراسة: Study Sample

شملت عينة الدراسة جميع المرضى اليمنيين المصابين بسرطان الرأس والعنق الذين تمت معالجتهم وتسجيلهم في المركز الوطني للأورام National Oncology Center، بصنعاء، الجمهورية اليمنية، عامي 2007 و 2008، وعددهم **1004 مريضاً**، كما شملت أيضاً جميع المرضى اليمنيين المصابين بالأورام والذين تمت معالجتهم في المملكة العربية السعودية وتم تسجيلهم في السجل السعودي للسرطان Saudi Cancer Registry خلال الفترة بين 1994 و 2007، وعددهم **5932 مريضاً**.

4-1-2. طرائق الدراسة: Study Methods

1-4-1-2. بيانات المركز الوطني للأورام: Data From National Oncology Center

تم تقديم كتاب رسمي مهور بخاتم جامعة صنعاء إلى المركز الوطني للأورام بصنعاء بغرض تسهيل مهمة الباحث، وذلك بتوفير البيانات الخاصة بمرضى الأورام الخبيثة الذين تمت معالجتهم

وتسجيلهم بالمركز منذ تدشين العمل به. في ردّهم على طلب الجامعة، اعتذر القائمون على المركز عن توفير البيانات المطلوبة كاملةً، بحجّة أنّه ليس من حق الباحث، باعتبار تخصصه، الحصول على بياناتٍ عن سرطانات أخرى غير سرطانات الرأس والعنق. تمّ تقديم كتابٍ آخر طلبت فيه الجامعة توفير العدد الكلي لمرضى الأورام ونسب أورام مناطق وأجهزة الجسم الأخرى من هذا العدد كي يتسنى للباحث حساب ترتيب سرطان الفم بين سرطانات الجسم كاملةً. وافق القائمون على المركز على تقديم العدد الكلي، واعتذروا مجدداً عن توفير أدنى فكرة عن عدد ونسب أورام الجسم الأخرى. بناءً على ما سبق حصل الباحث على بيانات مرضى سرطانات الرأس والعنق، والبالغ عددهم **1004 مريضاً**، بالإضافة إلى حصوله على تصريحٍ بالعدد الكلي لمرضى الأورام والبالغ **7515 مريضاً**؛ تُمثّل هذه البيانات عدد المسجّلين عامي 2007 و 2008 باعتبار أنّها البيانات الموثّقة إلكترونياً في ذلك الوقت.

قام الباحث بمراجعة أوليّة للبيانات حيثُ اتضح أنّها ليست موثّقة وفق المعايير العالمية (المذكورة في الفقرة التالية)، بالإضافة إلى أنّ بعض البيانات لعددٍ من المرضى لم تكن مسجّلة إلكترونياً. بعد توضيح الوضع للقائمين على المركز، سُمح للباحث بمطابقة بيانات مرضى أورام الرأس والعنق مع أصابير المرضى الأصليّة، وبعد المطابقة تمّ تسجيل البيانات المفقودة، وتصحيح الأخطاء الموجودة في البيانات الموثّقة إلكترونياً.

تشمل البيانات المتوفرة بيانات المريض الديموغرافية (العمر والجنس والمحافظة)، وبياناتٍ عن صفات الورم (مناطق الإصابة الأوليّة والنمط والدرجة النسيجية ومرحلة الورم). تمّ تصنيف وترميز مناطق الإصابة الأوليّة Primary topography وفق التصنيف العالمي للأمراض النسخة العاشرة (World Health Organization 1992)، حيثُ تمّ تضمين أورام الشفة والحفرة الفموية

والبلعوم (ICD-10: C00-C14) فقط واستثناء مناطق الإصابة الأخرى. من جانب آخر تمّ تصنيف وترميز الأنماط النسيجية Histology وفق التصنيف العالمي للأمراض الخاص بالأورام - النسخة الثالثة - (Friz *et al.* 2000)، وبناءً عليه تمّ تضمين الأورام الخبيثة ذات المنشأ البشري فقط واستثناء الأورام الحميدة والأورام الموضوعة Carcinoma in situ والأورام ذات المنشأ غير البشري حتى لو كانت مناطق الإصابة الأولية تقع في مناطق الإصابة التي أُشِيرَ إليها سابقاً. تم إعادة تصنيف الأنماط النسيجية لتشمل الأنماط الأكثر تكراراً وهي السرطان البشري شائك الخلايا، والسرطان الكيسي المشبه بالغدي Adenoid Cystic Carcinoma، والسرطان الحليمي Papillary Carcinoma؛ أما بقية الأنماط، الأقل تكراراً، فقد تمّ تصنيفها في مجموعة واحدة سُمّيت "غير ذلك". تمّ اعتماد تصنيف السجل الأمريكي (Surveillance, Epidemiology,) End Results SEER) لتمييز مرحلة الورم والتي تُصنف كسرطان موضع Local، أو وجود امتداد موضعي Regional Extension، أو انتقال بعيد Distance Metastasis. ينقسم الامتداد الموضعي إلى الامتداد المباشر Direct Extension، والامتداد إلى العقد اللمفاوية المجاورة (في منطقة الرأس والعنق). أمّا الدرجة النسيجية للأورام فقد كانت مصنفة أصلاً وفق منظمة الصحة العالمية إلى جيد ومتوسط وسيئ التمايز، وغير متمايز (Johnson *et al.* 2005).

2-4-1-2. بيانات السجل السعودي للسرطان: Data from Saudi Cancer Registry

يوجد في الصفحة الرئيسية للسجل السعودي للأورام على الشبكة العنكبوتية تعليمات عن كيفية طلب بيانات عن المرضى، حيثُ يملأ مقدم الطلب بيانات خاصة به، ويعرض تبريراً منطقياً وموضوعياً لطلبه الحصول على بيانات ما. قدم الباحث طلباً رسمياً، عبر هذا الموقع، للحصول

على بيانات المرضى اليمنيين مبرراً طلبه بالبحث العلمي، وكان رد المركز بالموافقة المشروطة بتوقيع استمارة يتعهد فيها الباحث باستخدام البيانات لغرض البحث العلمي ولا شيء سواه، وأن البيانات التي سيوفرها المركز ستكون غير مسماة (أي لا يُذكر فيها أسماء المرضى)، حيثُ يستبدل الاسم بالرقم الموافق لكل مريض. وقّع الباحث الاستمارة وأرسلها، وبعد شهرٍ أُرسِلت إلى بريده الإلكتروني نسخة الكترونية عن بيانات المرضى اليمنيين المصابين بالأورام والذين تم تشخيصهم ومعالجتهم في المملكة بين عامي 1994 و 2007 وعددهم **5938 مريضاً**.

تشمل بيانات المرضى المتوفرة بيانات المريض الديموغرافية (العمر والجنس والجنسية)، وبياناتٍ عن صفات الورم (تاريخ التشخيص، والمواقع الأولية للإصابة والنمط والدرجة النسيجية، ومرحلة الورم وطريقة التشخيص). كما دُكر سابقاً كانت البيانات مصنّفة وفق المعايير المعتمدة عالمياً، ما خفّف على الباحث وطأة إعادة التصنيف، وساعد في تمييز الحالات التي يجب استثنائها وتشمل حالات الورم السليم، والسرطان الموضع، وأي حالة تفتقد لمعلومةٍ من البيانات سابقة الذكر. تم إعادة تصنيف الأنماط النسيجية لتشمل الأنماط الأكثر تكراراً وهي التنتشؤ الورمي Neoplasm، والسرطان (لم يُحدّد غير ذلك) Carcinoma not otherwise specified (NOS)، والسرطان غير المتمايز (لم يُحدّد غير ذلك) Carcinoma Undifferentiated (NOS)، والسرطان البشري شائك الخلايا. أما بقية الأنماط، الأقل تكراراً، فقد تمّ تصنيفها في مجموعة واحدة سُمّيت "غير ذلك".

حيثُ أنّ البيانات المتوفرة تشمل كافة أورام الجسم، على عكس بيانات المركز الوطني للأورام، فقد تم إعادة تصنيفها وفق برنامج GLOBOCAN (Ferlay *et al.* 2010b) وهكذا

تكون مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية موضوعية من حيث ترتيب سرطان الفم وقيمة تكراره النسبي.

3-4-1-2. السرطان الفموي البشري شائك الخلايا: Oral Squamous Cell Carcinoma

تمّ جمع بيانات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا من المصدرين سابقَي الذكر في ملفٍ الكتروني واحد، حيث تمّ تضمين الأنماط النسيجية التالية: السرطان البشري شائك الخلايا (لم يُحدّد غير ذلك)، والسرطان (لم يُحدّد غير ذلك)، والسرطان غير المتميز (لم يُحدّد غير ذلك)، في مجموعة رئيسية واحدة باسم السرطان البشري شائك الخلايا وفق التصنيف العالمي للأمراض الخاص بالأورام (Friz et al. 2000)، وتشمل الحالات مواقع الإصابة الأولية في الشفة والحفرة الفموية (ICD-10, C00-C08) والمُشار إليها في الجدول رقم 2-1.

تعتبر الدراسات مرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا صغاراً في العمر إذا كانوا تحت عمر الأربعين (Sasaki et al. 2005) أو الخمسة والأربعين (Llewellyn et al. 2003) وعليه تمّ تقسيم المرضى حسب العمر إلى مجموعتين: مرةً باعتبار عمر الأربعين سنة كحدٍ فاصلٍ، ومرةً أخرى باعتبار عمر الخمسة والأربعين.

5-1-2. التحليل الإحصائي: Statistical Analysis

1-5-1-2. بيانات مرضى المركز الوطني للأورام: Data of the National Oncology Center

تمّ حساب المتوسطات الحسابية، والانحرافات المعيارية الموافقة، للمتغيرات الكمية Quantitative Variables مثل عمر المرضى، وتمت دراسة الفروق، وفق الجنس وموقع الإصابة، باستخدام اختبار t-student test للعينات المستقلة. في المقابل تمّ حساب التكرارات النسبية، والنسب المئوية الموافقة، للمتغيرات النوعية Qualitative Variables مثل موقع الإصابة الأولية (سرطان

الفم مقابل سرطان البلعوم) و توزع مواقع الإصابة الفموية والبلعومية (سرطان الشفة واللسان و.....واللوزات والبلعوم الفموي..... الخ)، وتمّت دراسة علاقة مواقع الإصابة الأولية وتوزع مواقع الإصابة بالمتغيرات المختلفة باستخدام اختبار كاي مربع Chi-Squared test.

2-5-1-2. بيانات مرضى السجل السعودي للسرطان: Data of the Saudi Cancer Registry

تمّ حساب التكرارات النسبية لأورام الجسم المختلفة عامةً ولسرطاني الفم والبلعوم خاصةً، وتمّ حساب نسبها المئوية وفواصل الثقة الموافقة وترتيبها. تمت دراسة العلاقة بين توزع السرطان بالمتغيرات المختلفة باستخدام اختبار كاي مربع Chi-Squared test. في المقابل تم حساب المتوسط الحسابي والانحرافات المعيارية للمتغيرات الكمية، كالعمر، وتمّت دراسة الفروق، وفق الجنس وتوزع السرطان، باستخدام اختبار t-student test للعينات المستقلة.

3-5-1-2. مرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا: Oral Squamous Cell Carcinoma

كما ذكر سابقاً فقد تمّ حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعمر مرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا، وتمّت دراسة الفروق، وفق الجنس وبلد التسجيل، باستخدام اختبار t-student test للعينات المستقلة. في المقابل تمّ حساب التكرارات النسبية والنسب المئوية الموافقة للمتغيرات الكمية -توزع السرطان والمجموعات العمرية- وتمّت دراسة علاقاتها بالمتغيرات المختلفة باستخدام اختبار كاي مربع Chi-Squared test.

2-2. الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية. Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Lesions: Clinicohistological Correlation Study.

1.2-2. تصميم الدراسة: Study Design

دراسة مراقبة "تحليلية" عرضانية Observational "Analytical" Cross-sectional Study.

2.2-2. حدود الدراسة المكانية والزمانية: Study Setting

تمّت هذه الدراسة في قسم طب الفم بكلية طب الأسنان - جامعة دمشق - خلال الفترة التي تبدأ بالفصل الدراسي الثاني للعام 2009/2008 حتى الفصل الدراسي الأول للعام 2012/2011.

3.2-2. عينة الدراسة: Study Sample

مثل المرضى المراجعين لقسم طب الفم خلال فترة الدراسة ممّن يوصفون بالمجموعة عالية الخطر لتطور سرطان الفم (Downer *et al.* 1998) إطاراً للإعتيان، وهم: الأشخاص بعمر 40 سنة فأكبر، و/أو المدخنون المزمنون و/أو المدخنون بإفراط، و/أو الكحوليون، و/أو الأفراد المصابون بآفات فموية يُشتبه بأنّها محتملة الخباثة، كما تمّ تضمين المرضى المصابين بآفات عرضية تحتاج لاستئصال وإن كانت آفات حميدة. شملت العينة 125 مريضاً.

4.2-2. طرائق الدراسة: Study Methods

قام الباحث، بمساعدة طلاب الدراسات العليا بقسم طب الفم أثناء إشرافهم على طلاب السنة الرابعة، قاموا بفحص المرضى المراجعين للقسم، وتمّ التركيز على مرضى الخطر العالي. في حال الاشتباه بآفة ما، قام الباحث باستجواب المريض عن الحالة الصحية العامة، والحالة السنية الحالية والسابقة، وسبب المراجعة، ومن ثمّ تمّ استجوابه عن الآفة وفيما إذا كان قد لاحظها و/أو يشكو منها. بعد ذلك تمّ فحص الحفرة الفموية وفحص الرأس والعنق فحصاً شاملاً لتأكيد أو نفي الانطباع الأولي عن ماهيّة الآفة.

صُنِّفَت الآفة مبدئياً كـ "آفة حميدة/غير مؤذية Innocuous" إذا كان مظهرها وتشخيصها التفريقي الأكثر احتمالاً يوحي بذلك حتى يثبت العكس وفق الإجراءات التشخيصية اللاحقة، بينما صُنِّفَت كـ "آفة مشتببه بها Suspicious" إذا كان مظهرها وتشخيصها التفريقي الأكثر احتمالاً يوحي بذلك (Seoane *et al.* 2011)؛ كان هذا الانطباع السريري المبدئي عن الآفة يتم بالتوافق بين الباحث والأستاذ المشرف، وبناءً عليه يتم اتخاذ أحد الإجراءات الثلاثة التالية:

أ- إجراء الخزعة الجراحية لجميع الآفات المشتبه بها فوراً، إذا وافق المريض على ذلك و/أو لا يوجد مضادات استطباب (مثل مرضى الناعور أو المرضى الذين يتناولون مميعات الدم ...إلخ)، وإذا لم تسمح الظروف بأخذ الخزعة في يوم التشخيص نفسه يتم الترتيب لإجراء الخزعة في موعد لاحق يناسب كلاً من المريض والباحث.

ب- تقديم المعالجة المناسبة للآفات الحميدة وفق طبيعتها، ففي حالات التقرن الاحتكاكي مثلاً تم تعديل السبب سواء سنّ شئرة أو غيرها، بالإضافة إلى تطمين المريض، وفي حالات الإصابة بداء المبيضات البيض الضموري Acute Atrophic Candidiasis يتم وصف مضامض مضادة للفطور لمدة 7-14 يوماً...الخ. أكد الباحث على هؤلاء المرضى مراجعته بعد مضي اسبوعين إلى شهر من الزيارة الأولى، وإذا اتضح أنّ الآفة لم تشف نهائياً أو تتراجع، على الأقل، تم إجراء الخزعة الجراحية. تواصل الباحث مع المرضى الذين لم يلتزموا بالعودة وحاول إقناعهم بذلك فمنهم من استجاب ومنهم من اعتذر. لا يُعتبر المرضى هؤلاء من أفراد العينة ما لم يخضعوا لإجراء خزعة جراحية.

ت- استئصال الآفات العرضية Symptomatic وإن كانت حميدة - كالأفات الناتئة Exophytic مثل الورم الحبيبي Pyogenic Granuloma والورم الليفي Fibroma-

والتي يُستَظَب استئصالها وفق رأي الباحث والأستاذ المشرف، وتمّ تضمين هؤلاء المرضى في عينة الدراسة.

قبل البدء بإجراءات الخزعة الجراحية، تمّ تسجيل بيانات المريض الديموغرافية (الجنس والعمر والعنوان والعمل)، والعادات التي يمارسها (التدخين)، والقصة الطبية الحالية والسابقة (الأمراض العامة واستخدام الأدوية والإصابة السابقة بالسرطان والإصابة العائلية السابقة كذلك)، والموجودات السريرية (سبب المراجعة وهل يعلم بوجود الآفة وعمرها وعدد الآفات والأعراض الناجمة عنها وموقعها وشكلها)، والانطباع السريري المبدئي عن الآفة (آفة حميدة أو خبيثة/محتملة الخباثة)، والتشخيص السريري التفريقي الأكثر احتمالاً للآفة. تمّ تسجيل تلك البيانات في استمارة خاصة بكل مريض على حدة عليها رقم خاص به (الملحق).

تمّ إجراء الخزعة الجراحية باستخدام أدوات الخزعة الجراحية التقليدية على النحو التالي:

أ. التخدير الموضعي خارج حدود الآفة.

ب. بعد التأكد من فعالية التخدير يتمّ استخدام الخيط الجراحي (حجم 3/0) للامساك بطرف من أطراف الآفة إذا كانت في النسيج الرخوة المتحركة كالشفة أو اللسان أو المخاطية الخدية.

ت. تمّ أخذ خزعةٍ مُمَثِّلَةٍ Representative Biopsy باستخدام مشرط رقم 15، فالآفة التي لا تتجاوز أبعادها العظمى 1 سم تقريباً تمّ استئصالها (خزعة استئصالية Excisional)، بينما تمّ أخذ خزعة استقصائية Incisional للآفات الأكبر.

ث. وضع الخزعة في زجاجة صغيرة مملوءة بمحلول الفورمالين المتعادل Neutralized Formalin بتركيز 10% وترقيم الزجاجة بالرقم الموافق لرقم استمارة المريض.

ج. خياطة الجرح باستخدام خيط جراحي بحجم 3/0.

ح. وصف مسكنات (Panadol® Extra: باراسيتامول 500ملغ و كودايين 8ملغ)، ومضامض فموية (Zak®: كلوهيكسيدين غلوكونات 0.12%)، والتأكيد على المريض بضرورة استخدام المضامض مرتين باليوم، واستخدام المسكنات عند اللزوم، والمراجعة بعد 5-7 أيام لإزالة الخيط الجراحي.

خ. ارسال الخزعة، مرفقة باستمارة خاصة عليها رقم المريض الموافق، للدراسة النسيجية بقسم التشريح المرضي بكلية طب الأسنان -جامعة دمشق-.

في قسم التشريح المرضي تمّت الاجراءات الاعتيادية اللازمة لتحضير العينات للدراسة النسيجية التقليدية Conventional Hematoxylin & Eosin Histopathology على النحو التالي:

أ. تجفيف الخزعة: بوضعها في حمامات كحول لها تراكيز متدرجة بدءاً بـ 70% حتى الوصول إلى التركيز المطلق.

ب. تشفيف الخزعة: بوضعها في حمامات كزيلول لها تراكيز متدرجة لإزالة الكحول العالق من الخطوة السابقة، حيث تُصبح الخزعة شافة بعد هذه المرحلة.

ت. إدماج الخزعة: بوضعها في شمع البارافين المنصهر في الفرن (Necht drehen، ألمانيا) بدرجة لا تزيد عن 55 درجة مئوية -كي لا تُؤثر درجة الحرارة المرتفعة على الخزعة-.

- ث. صب الخزعة: بوضعها في قالب مثبت مسبقاً بشكل مكعب و يُصب البارافين فوقها، و يُستخدم ملقط لتوجيه الخزعة للاتجاه المناسب للقطع في المراحل اللاحقة، ثم يُترك البارافين ليبرد في درجة حرارة الغرفة.
- ج. يتم فك القالب وتحرير مكعب البارافين الحاوي على الخزعة ونقله إلى الثلاجة.
- ح. يُثبت مكعب البارافين على حامل خاص في المبشرة (Microtome) LEICA RM 2155، ألمانيا) والذي يوجه مكعب البارافين نحو شفرة التقطيع.
- خ. يتم تحديد سمك الشرائح رقمياً (في هذه الدراسة تم تحديدها بـ 4 ميكرون) .
- د. يتم بسط شريط البارافين المبشور من المكعب في محم مائي (LEICA، ألمانيا) بدرجة 30 درجة مئوية ويتم التأكد منها من حيث وجود تجعدات والتأكد من وجود مقاطع نسيجية.
- ذ. يتم التقاط أجزاء من هذا الشريط بواسطة الشرائح الزجاجية.
- ر. وضع الشرائح الزجاجية الحاملة للمقاطع النسيجية في الفرن (Necht drehen، ألمانيا) بدرجة حرارة لا تتجاوز 55 درجة مئوية لإزالة البارافين المدمج سابقاً.
- ز. وضع الشرائح في حمام كزيلول - لإزالة البارافين بشكل كامل - لمدة 1 ± 5 دقيقة ثم يتم تغيير الحمام بآخر وتُعاد الخطوة مرة أخرى، ثم يُزال الكزيلول العالق.
- س. وضع الشرائح في حمام كحول ايثانول مطلق - لإزالة الكزيلول - لمدة 1 ± 3 دقيقة، ثم يُغير الحمام وتُعاد الخطوة مرة أخرى، ثم يُزال الكحول العالق.
- ش. تعاد الخطوة السابقة باستخدام حمام كحول بتركيز 95%.
- ص. وضع الشرائح في الماء المقطر.

- ض. تحديد رقم الخزعة الموافق لاستمارة المريض في كل الخطوات السابقة و اللاحقة.
- ط. غسل الشرائح في حمام ماء.
- ظ. وضعها في الهيماتوكسيلين (تعتمد الفترة على قوة الهيماتوكسيلين و الفترة المنقضية منذ تحضيره).
- ع. غسلها في حمامات ماء حتى يزول الهيماتوكسيلين الزائد.
- غ. وضعها في محلول الأيوزين لمدة تُعادل نصف مدة الهيماتوكسيلين أو أقل.
- ف. غسلها في حمامات ماء حتى يزول الأيوزين الزائد.
- ق. تمريرها في حمامين من الكحول النقي لتجفيفها من الماء العالق.
- ك. وضعها في حمامات الكزيلول لطرد الكحول.
- ل. وضع نقطة من بلسم كندا على كل شريحة حيث المقطع النسيجي ثم تُوضع الساترة الزجاجية.

في سياق الإجراءات العلاجية الاعتيادية لمرضى الكلية الذين يخضعون لعمل خزعاتٍ جراحية يتم تشخيص المحضرات النسيجية أولاً بأول باستخدام المجهر الضوئي التقليدي ودون تعمية الموجودات السريرية. وفقاً لسياسة قسم التشريح المرضي يتم تشخيص المحضرات ذات الأرقام الزوجية من قبل أحد أساتذة قسم التشريح المرضي، بينما تُشخّص المحضرات ذات الأرقام الفردية من قبل أستاذٍ آخر. في حال عدم تأكيد التشخيص النسيجي بسبب تباينه مع التشخيص التفريقي السريري لآفة تبايناً شاسعاً، أو لأي سببٍ كان، يُطلب من أستاذٍ آخرٍ بقسم التشريح المرضي تشخيص المحضر، أو تُرسل العينة (المكعب الشمعي) إلى مخبر خارجي، وعليه كانت الإجراءات العلاجية اللاحقة تتم وفق التشخيص المتفق عليه، أو وفق أسوأهما إذا اختلفا، فعلى سبيل المثال

تمت إحالة مرضى السرطان إلى قسم الجراحة لإجراء اللازم، بينما تم استئصال الآفات التي أظهرت سوء تصنع من الدرجة الشديدة أو السرطان الموضع إذا كان حجمها صغير وليست بحاجة إلى تطعيم، في حين أُحيل مرضى الآفات الكبيرة التي أظهرت سوء تصنع من الدرجة الشديدة أو السرطان الموضع إلى قسم الجراحة. بالإضافة إلى ذلك تم التأكيد على هؤلاء المرضى، والمرضى المصابين بآفاتٍ أظهرت سوء تصنع من الدرجة البسيطة أو المتوسطة، بضرورة المراجعة الدورية لطبيب الأسنان بسبب احتمال حدوث نكس أو تحول للخبث، كما تم التأكيد عليهم بضرورة الإقلاع عن عادات الخطر التي يمارسوها كالتدخين. في المقابل تم التعامل مع المرضى المصابين بآفاتٍ/أمراضٍ غير المذكورة سابقاً وفق الآفة أو المرض وطرق علاجها التقليدية.

في سياق إجراءات هذه الدراسة وبعد الانتهاء منها قام أستاذ التشريح المرضي (الأستاذ الدكتور المشرف المشارك) بدراسة كل المحاضرات مرةً أخرى دون علمه بالموجودات السريرية، وتم اعتماد وصفه وتشخيصه في الإجراءات اللاحقة لهذه الدراسة. تم اعتماد أربعة تصنيفات رئيسة للموجودات النسيجية؛ يعتمد التصنيف الأول تشخيص الآفة نسيجياً، ويضم مجموعتين رئيسيتين: آفة/مرض محدد Specific Disease or Lesion كالسرطان البشري شائك الخلايا، والحزاز المنبسط..... إلخ، أو آفة/مرض غير محدد Unspecific Lesion أي أن الموجودات النسيجية ليست وصفية لمرضٍ أو آفة معروفة. في المقابل يعتمد التصنيف الثاني على درجة سوء التصنع -حسب منظمة الصحة العالمية (Johnson *et al.* 2005; Slootweg and Merx) (2009)- ويشمل المجموعات التالية: لا يوجد سوء تصنع؛ فرط تصنع؛ سوء تصنع بسيط؛ سوء تصنع متوسط؛ سوء تصنع شديد/سرطان موضع؛ والسرطان الصريح. يعتمد التصنيف الثالث على وجود الكشم الخلوي من عدمه Cellular Atypia -حسب منظمة الصحة العالمية- ويضم

مجموعتين رئيسيتين: تشمل المجموعة الأولى السرطان البشري شائك الخلايا والآفات التي بها أي درجة من درجات سوء التصنع Dysplasia -وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية (Johnson Positive، بينما تشمل المجموعة الثانية الآفات التي لم تُظهر أي درجة من درجات سوء التصنع البشري وتُسمى المجموعة السلبية Negative (Navone *et al.* 2004). أما التصنيف الرابع فيعتمد على النظام الثنائي Binary System المقترح من قبل Kujan وزملائه (2006b)، حيث تُجمع الآفات التي لا تُظهر أي درجة من درجات سوء التصنع والآفات التي بها سوء تصنع بسيط في مجموعة واحدة تُسمى "الآفات منخفضة الخطر Low Grade Risk"، بينما تُجمع بقية درجات سوء التصنع والسرطان الصريح في مجموعة واحدة تُسمى "الآفات عالية الخطر High Grade Risk؛ في سياق هذه الدراسة تُعتبر الآفات عالية الخطر إيجابية، بينما تُعتبر الآفات منخفضة الخطر سلبية.

5.2-2. التحليل الإحصائي: Statistical Analysis

تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية، كعمر المريض وحجم الآفة مثلاً، بينما تم حساب التكرارات والنسب المئوية الموافقة للمتغيرات النوعية، كنوع الآفة والتشخيص السريري والنسجي. تم إجراء التحاليل الإحصائية ثنائية المتغير Bivariate Analyses لمعرفة علاقة وجود الكشم الخلوي (وفق منظمة الصحة العالمية ووفق التصنيف الثنائي كل على حدة) بكل من المتغيرات الديموغرافية والسريرية؛ تمت دراسة العلاقات تلك باستخدام اختبار t-student بالنسبة للمتغيرات الكمية، بينما تمت دراستها باستخدام اختبار كاي مربع أو اختبار فيشر Chi-squared/Fisher's Exact Test بالنسبة للمتغيرات النوعية. تم إدخال المتغيرات الدالة فقط

في نموذج الانكفاء اللوغاريتمي المتعدد المتدرج Stepwise Multiple Logistic Regression Model لتحديد أي من تلك المتغيرات الديموغرافية والسريرية يتنبأ بحدوث الكشم الخلوي (سوء التصنع أو السرطان وفق منظمة الصحة العالمية) من عدمه. تم التأكد من كفاءة النموذج في التعامل مع البيانات باستخدام طريقتي التدرج الأمامي Forward stepwise والتدرج الخلفي Backward stepwise كل على حدة (Bruce *et al.* 2007) حيث أظهرت الطريقتان قيمتين مقاربتين لعامل التحديد R^2 Nagelkerke، وكانت قيمتا مستوى الدلالة لملائمة النموذج للبيانات وفق اختبار Hosmer & Lemeshow مقاربتين في الطريقتين، وصنف جدولاً التصنيف Classification Table في الطريقتين البيانات تصنيفاً صحيحاً بنسبة عالية، كما أن المتغيرات التي تتنبأ بوجود الكشم كانت متطابقة في الطريقتين، مما يؤكد أن النموذج كان ملائماً في الطريقتين. تم عرض نتائج الانكفاء اللوغاريتمي في باب النتائج وفق طريقة التدرج الأمامي، حيث تم حساب وعرض معامل الانكفاء ومعدل الرجحان Odds Ratio OR وفواصل الثقة الموافقة وقيم مستوى الدلالة.

لتحديد أي المتغيرات الديموغرافية والموجودات السريرية يتنبأ بدرجة سوء التصنع، تم تحليل البيانات باستخدام تحليل الانكفاء الخطي المتعدد Multiple Linear Regression. حيث أن الباحث لم يجر التحاليل الثنائية لعلاقة المتغيرات الديموغرافية والسريرية بدرجة سوء التصنع، فقد تم إدخال جميع المتغيرات في نموذج الانكفاء. تم حساب معامل تضخم التباين Variance Inflation Factor VIF، واستخدام اختبار Durbin-Watson، وحساب قيمة Cook's Distances لمعرفة وجود علاقة خطية Multicollinearity، أو وجود علاقة تسلسلية Serial Correlation بين متغيرين من المتغيرات المستقلة، ولمعرفة وجود القيم الزائغة المؤثرة

Influential Outliers على التوالي (Bruce *et al.* 2007). أظهرت النتائج وجود علاقة بين كل من عدد السجائر المستهلكة/اليوم، ومدة التدخين بالسنوات مع حالة التدخين (مدخن أو غير مدخن)، ولذلك تم استبعاد هذين المتغيرين من النموذج والإبقاء على متغير حالة التدخين، وبالمثل تم استبعاد متغيري سبب مراجعة المريض والأعراض التي يشكو منها المريض لصالح متغير وجود الأعراض. أظهر النموذج النهائي -بعد استبعاد المتغيرات المذكورة- تحسناً في قيمة عامل التحديد R^2 . تم حساب معاملات الانكفاء وفواصل الثقة الموافقة لها، وحساب قيم عامل التحديد، وعرضها مع قيم مستوى الدلالة لكل نموذج على حدة، ولكل متغير ضمن كل نموذج.

تمت دراسة دقة التشخيص السريري (الانطباق المبدئي عن الآفة) في التنبؤ بوجود الكشم الخلوي -وفق التصنيفين المذكورين آنفاً كل على حدة- باستخدام اختبار McNemar Test، وتم حساب المعايير الاحصائية الخاصة بحساسية ونوعية ودقة الفحص قيد الدراسة (الانطباق السريري) وحساب فواصل الثقة الموافقة؛ يُوضح الجدول رقم 1-2 طرق حساب تلك المعايير.

جدول 1-2. طرق حساب المعايير الاحصائية المستخدمة لوصف دقة تشخيص طريقة ما مقارنة بطريقة معلوم دقتها.

المجموع	المعيار الذهبي			
	سلبي -ve	إيجابي +ve		
a+b	b	a	إيجابي +ve	الفحص قيد الدراسة
c+d	d	c	سلبي -ve	
	b+d	a+c	المجموع	
a/a+c	حساسية الاختبار Sensitivity			
d/b+d	نوعية الاختبار Specificity			
a/a+b	قيمة التنبؤ الإيجابي Positive Predictive Value PPV			
d/c+d	قيمة التنبؤ السلبي Negative Predictive Value NPV			
a+d/a+b+c+d	الدقة Accuracy			
Sensitivity/(1-Specificity)	أرجحية الاحتمال للحالات الإيجابية Likelihood Ratio (LR) for Positive			
(1-Sensitivity)/Specificity	أرجحية الاحتمال للحالات السلبية Likelihood Ratio (LR) for Negative			

3-2. الدراسة الثالثة: تقييم طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة. Evaluation of the Accuracy of ViziLite® Plus and OralCDx® in Detection and Diagnosis of Oral Malignant and Potentially Malignant Lesions.

1-3-2. تصميم الدراسة: Study Design

دراسة تشخيصية Diagnostic Study.

2-3-2. حدود الدراسة الزمانية والمكانية: Study Setting

تمت هذه الدراسة في قسم طب الفم بكلية طب الأسنان -جامعة دمشق- خلال الفترة التي تبدأ في الفصل الدراسي الثاني للعام 2010/2009 حتى الفصل الدراسي الأول للعام 2012/2011.

3-3-2. عينة الدراسة: Study Sample

شملت عينة الدراسة 50 مريضاً من المرضى المصابين بآفاتٍ مشكوكٍ بها ممن تم تضمينهم في عينة الدراسة الثانية التي أُشير إليها سابقاً.

4-3-2. طرائق الدراسة: Study Methods

قبل إجراء الخزعة الجراحية للآفات المشكوك بها سريرياً لدى بعض مرضى الدراسة الثانية تم تطبيق كلٍ من طريقة التشخيص السريرية الـ ViziLite® Plus (Zila Pharmaceutical, Inc.) وطريقة التشخيص الخلوية OralCDx® (OralCDx® Laboratories, Arizona, USA) وعليها كما يلي:

1-4-3-2. تطبيق طريقة الـ ViziLite® Plus (الشكل 1-2)

تحتوي مجموعة Kit الـ ViziLite® Plus على قارورة بها 300 مل من حمض الخل Acetic Acid بتركيز 1%، ومصدر للضوء يسمى عمود أو عصا الضوء Lightstick، وحامل خاص للمصدر الضوئي Retractor يتكون من جزئين منفصلين. تتكون عصا الضوء من أنبوبٍ خارجيٍ بلاستيكيٍّ مرنٍ وأنبوبٍ داخليٍّ زجاجيٍّ غير مرنٍ -لم تفصح الشركة المصنعة عن مكونات هذين الأنبوبين- وعند ثني الأنبوب الخارجي المرن ينكسر الأنبوب الداخلي ويختلط محتوى الأنبوبين

ويتولد ضوء ومضائي Chemiluminescent light يتم تسليطه على المخاطية الفموية.

تُلخّص الخطوات التالية طريقة تطبيق هذه الطريقة (وفق تعليمات الشركة المصنعة):

أ. إجراء الفحص العياني التقليدي وتسجيل الموجودات في استمارة المريض (الملحق).

ب. يتمضمض المريض بـ 10 مل من حمض الخل لمدة 30 إلى 60 ثانية.

ت. إعادة الفحص العياني مرةً أخرى وتسجيل الموجودات في استمارة المريض (الملحق).

ث. تنشيط ضوء الـ ViziLite® Plus وذلك بثني عصا الضوء (الأنبوب البلاستيكي الخارجي)

ورجّها حيث ينكسر الأنبوب الداخلي ويختلط محتوى الأنبوبين ويتولد ضوء خافت.

ج. إدخال عصا الضوء في الجزء المخصص لها في الحامل وتثبيتته بالجزء الآخر.

ح. اطفاء مصدر الضوء الخاص بالكروسي.

خ. إعادة فحص المخاطية الفموية باستخدام عصا الضوء المثبتة في الحامل.

د. تسجيل الموجودات السريرية التي يتم ملاحظتها في استمارة المريض (الملحق).

تم توثيق الموجودات السريرية التالية بعد إجراء الفحص العياني التقليدي وبعد تطبيق حمض

الخل وبعد تطبيق ضوء الـ ViziLite® Plus كل على حدة كما يلي:

أ. عدد الآفات وموقعها وحجمها التقريبي بالسنتيمتر.

ب. إمكانية تمييز هذه الآفات ووُثِّقت حسب Farah و McCullough (2007) كما يلي:

1. سيئة المشاهدة جداً Very Poorly Visible.

2. سيئة المشاهدة Poorly Visible.

3. جيدة المشاهدة Clearly Visible.

4. جيدة المشاهدة جداً Very Clearly Visible.

ت. امكانية تمييز حواف الآفات ووُثِّقَت حسب Farah و McCullough (2007) كما يلي:

1. حواف غير واضحة Diffused.

2. حواف واضحة Sharp.

ث. وجود آفات صغيرة متفرعة Satellite lesions (Farah and McCullough 2007).

حسب ادعاء الشركة المصنعة فإنَّ الآفات المخاطية الشاذة Atypical -أي التي بها سوء

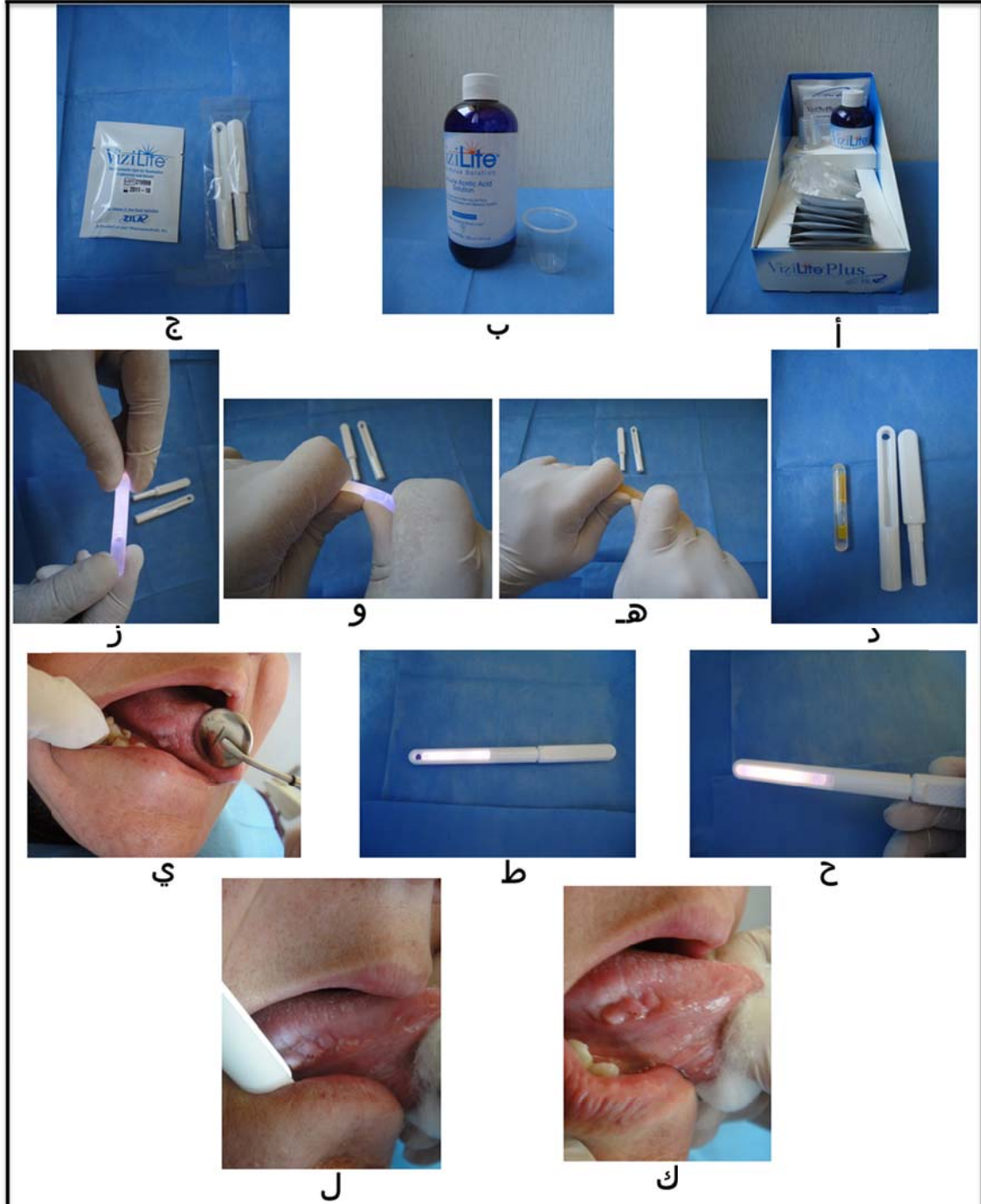
تصنع Dysplastic- تظهر كمناطق بيضاء لامعة Bright White ومميزة بوضوح Distinctly

Demarcated وذات حدود واضحة Sharply Marginated تتباين مع المخاطية السليمة

المحيطة، بينما تظهر الآفات المخاطية غير الشاذة -أي التي ليس بها سوء تصنع- والمخاطية

السليمة كمناطق معتمة Dark. بناءً عليه تم تصنيف الآفات التي عكست هذين المظهرين كآفاتٍ

إيجابية Positive Lesions وآفاتٍ سلبية Negative Lesions على التوالي.



شكل 1-2. مجموعة (Kit) الـ ViziLite Plus المستخدمة لكشف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومُحتملة الخباثة. (أ) المجموعة كما تم تزويدها من الشركة المصنعة. (ب) حمض الخل (Acetic acid) بتركيز 1% مع كأس بلاستيكي بسعة 30 مل يستخدمه المريض للمضمضة بالحمض. (ج) مصدر الضوء (عصا الضوء) بداخل غلاف عازل للضوء (اليسار)، وحامل خاص لتثبيت عصا الضوء يتكون من جزأين منفصلين (اليمين). (د) عصا الضوء قبل التنشيط، وحامل الضوء. (هـ و و ز) تنشيط الضوء بثني عصا الضوء حيث ينكسر الأنبوب الزجاجي الداخلي ويختلط محتواه بمحتوى الأنبوب البلاستيكي الخارجي ويتولد ضوء كيميائي. (ح و ط) تثبيت عصا الضوء باستخدام الحامل الخاص بها. (ي) المظهر السريري لآفة على الجانب الأيمن للسان. (ك) المظهر السريري للآفة لم يتغير بعد تطبيق حمض الخل. (ل) تظهر الآفة بلونٍ أبيضٍ مزرّق Acetowite عند تطبيق ضوء الـ ViziLite Plus مما يعني أنها آفة إيجابية (Positive)، أي تحوي على كُثمٍ خلوي.

2-4-3-2. الخزعة الخلوية بطريقة الـ OralCDx® (الشكل 2-2)

تحتوي مجموعة Kit الـ OralCDx® على فرشاة مدورة، ومغلفين يحتويان على كحول مطلق مع مادة شمعية لتثبيت العينة الخلوية، وعلبة بلاستيكية محكمة الاغلاق بها شريحة زجاجية. تمّت إجراءات الخزعة الخلوية حسب تعليمات الشركة المصنعة كما يلي:

أ. تمزيق أحد مُغَلّفي الكحول عند العلامة المحددة استعداداً لاستخدامه لاحقاً بسرعة دون تأخير.

ب. إخراج الشريحة الزجاجية من الحامل البلاستيكي استعداداً لاستخدامها لاحقاً بسرعة دون تأخير.

ت. تبليل الفرشاة بلعاب المريض إذا كانت الآفة جافة.

ث. ضغط الفرشاة المدورة على سطح الآفة بثبات وقوة متوسطة ومتوازنة حتى يلاحظ انثناء بسيط في ساق الفرشاة.

ج. تحريك الفرشاة حركةً دورانيةً ولعدة دورات وفق طبيعة الآفة؛ يُعتَبَر ظهور بقع صغيرة نازفة كافياً للتوقف على الأقل عن عدد الدورات عن عشر حتى مع ظهور البقع النازفة قبل ذلك.

ح. نشر العينة بسرعة على الشريحة الزجاجية بحركةٍ دورانيةٍ ابتداءً بأحد الطرفين المحددين على الشريحة طويلاً وانتهاءً بالطرف الآخر ومن ثم وضع الشريحة على سطحٍ مستوٍ.

خ. إفراغ محتوى مغلف الكحول المفتوح مسبقاً بسرعة على الشريحة ضمن حدود العينة والمحددة على الشريحة بحيث يتم اشباع كامل العينة الخلوية بالمادة المثبتة؛ بالإمكان

استخدام المغلف الثاني إذا لم تغمر الكمية المستخدمة كامل العينة.

د. ترك الشريحة الزجاجية لتجف لمدة 15 دقيقة.

ذ. وضع الشريحة في العلبة البلاستيكية المخصصة وتعليم العلبة بالرقم الموافق لرقم استمارة المريض.

تم الاحتفاظ بالعينات الخلوية حتى انتهاء البحث حيث تم تلوينها جميعاً باستخدام ملونات "باب نيكولاي" (ACCUSTAIN® Papanicolaou Staining system, Sigma-Aldrich, Inc.,) الخاصة بتلوين العينات الخلوية كما يلي:

أ. غمر الشريحة في الكحول بتركيز 95% ثم 70% على التوالي من خمس إلى عشر مراتٍ لكلٍ منهما.

ب. غسل الشريحة بغمرها في الماء المقطر من خمس إلى عشر مراتٍ.

ت. تلوين النوى Nuclear Staining باستخدام ملون الهيماتوكسيلين Haematoxylin stain لمدة خمس دقائق.

ث. الغسل في عدة حمامات من الماء المقطر.

ج. التجفيف بالغمر في الكحول بتركيز 70% من خمس إلى عشر مراتٍ.

ح. إزالة التلوين الزائد بالغسل بمحلولٍ حمضي مخفف (1% HCl in 70% ethanol alcohol) لمدة دقيقتين وبنجم عن ذلك لونٌ ورديٍّ غير مستقر.

خ. التجفيف بالغمر مرتين في الكحول بتركيز 70%.

د. معادلة اللون الوردي غير المستقر وتحويله إلى لون أزرق مستقر بالغسل بالماء الجاري لمدة عشر دقائق.

ذ. التجفيف بالغمر في الكحول بتركيز تصاعدي؛ 60% و 70% و 80% و 90% و 95% من خمس إلى عشر مراتٍ لكلٍ منها.

ر. تلوين الهيولى Cytoplasmic Staining باستخدام تلوين Orange (OG-6 Stain)

G-6 أولاً لمدة دقيقتين ثم تلوين EA-50 Stain لمدة 3-6 دقائق؛ يتم تجفيف العينة بعد

كل تلوين بالغمر مرتين في الكحول بتركيز 95% والكحول المطلق على التوالي.

ز. الغمر في خليط من الكحول المطلق والزايلين Xylene بنسبة 1:1 ولمدة دقيقتين.

س. التشفيف بالغمر في الزيلين لمدة 10 دقائق.

ش. وضع الساترة الزجاجية بعد التأكد من جفاف الزيلين.

قام أستاذ التشريح المرضي (الأستاذ الدكتور المشرف المشارك) بقراءة المحضرات الخلوية - دون دراية بالموجودات السريرية- باعتماد معايير التشخيص الخلوية المعتمدة عالمياً. تم اعتماد العينة الخلوية إذا احتوت على 30 خلية ذات نوى Nucleated Cells (أي خلايا من الطبقات غير المتقرنة) على الأقل وصُنِّفت على أنها كافية Adequate، بينما العينات التي احتوت على عدد أقل من الخلايا ذات النوى أو التي احتوت فقط على خلايا بلا نوى Anucleated Cells (أي خلايا سطحية و/أو متقرنة) فقد صُنِّفت على أنها غير كافية Inadequate (Navone *et al.* 2007)، وعليه يجب استثناء الحالة الموافقة من التحاليل الاحصائية اللاحقة. بالنسبة للعينات التي صُنِّفت كافية، تم اعتماد وجود معيار واحد من المعايير التالية أو أكثر كمؤشر لتشخيص الكشم الخلوي Cellular Atypia (Ahmed *et al.* 2010; Ahmed *et al.* 2003; Ahmed *et al.* 2011):

أ. زيادة حجم النوى المترافق بزيادة نسبة النواة إلى الهيولى.

ب. فرط الاصطباغ الصبغي Hyperchromatism.

ت. تكثف الصبغيات مع وجود نويات Nucleoli واضحة.

ث. عدم انتظام الغشاء النووي وتعدد النوى Bi or multi nucleation.

ج. كمية الهيولى ضئيلة.

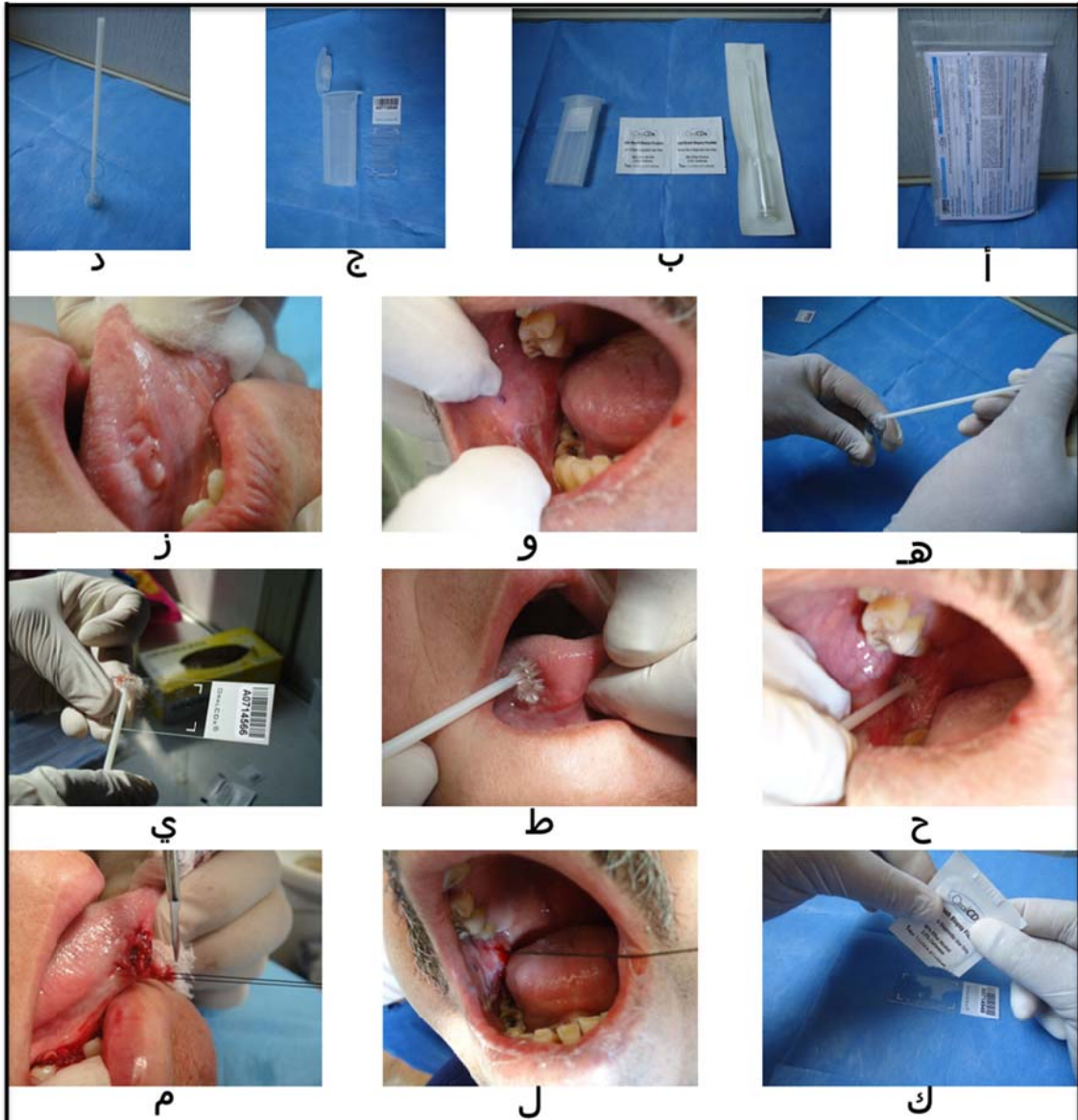
ح. تباين أشكال و/أو أحجام الخلايا والنوى.

خ. وجود تفرق خلوي.

أُعتُبرت الحالات التي بها كشم خلوي **إيجابية** (أي إمّا أن تكون سرطاناً صريحاً أو بها أي درجة من درجات سوء تصنع)، بينما أُعتُبرت الحالات التي لم تُظهر أي من علامات الكشم الخلوي **سلبية**.

5-3-2. التحليل الإحصائي: Statistical Analysis

تم حساب التكرارات والنسب المئوية الموافقة للحالات الإيجابية والسلبية لكل طريقة على حدة، كما تم حساب تكرارات ونسب الحالات الإيجابية والسلبية للمعيار الذهبي (الدراسة النسيجية) للخزعات الجراحية الموافقة. تم حساب حساسية Sensitivity ونوعية Specificity ودقّة Accuracy كل طريقة على حدة باستخدام اختبار McNamara test للعينات المترابطة. تم إجراء جميع الاختبارات الإحصائية في هذه الأطروحة باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Statistical Package for Social Sciences SPSS النسخة التاسعة عشر، وتم اعتماد مستوى الدلالة عند $P < 0.05$.



شكل 2-2. مجموعة (Kit) الـ OralCDx المستخدمة لقطف العينة الخلوية في سياق تشخيص الآفات الخبيثة ومحتلة الخبثة (أ) المجموعة كما تم تزويدها من الشركة المصنعة. (ب) فرشاة خاصة لقطف العينة الخلوية (اليمين)، ومغلّفان يحتويان على الكحول المضاف إليه مادة شمعية يستخدم لتثبيت العينة (الوسط)، وعلبة تحتوي على شريحة زجاجية خاصة لفرش العينة الخلوية عليها ثم إعادتها إلى العلبة (اليسار). (ج) الشريحة الزجاجية مع العلبة البلاستيكية. (د و هـ) الفرشاة المستخدمة لقطف العينة. (و ز) المظهر السريري لأفة بيضاء على الخد وأفة على جانب اللسان لمريضين مختلفين على التوالي. (ح و ط) تطبيق الفرشاة على الأفتتين لقطف العينة الخلوية. (ي) فرش العينة الخلوية المقطوفة على الشريحة الزجاجية. (ك) فتح مغلف المادة المثبتة وغمر الشريحة الزجاجية بها. (ل و م) أخذ الخزعة الجراحية من المنطقة الموافقة لأخذ الخزعة الخلوية.

الباب الثالث

النتائج

Results

1-3. نتائج الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص.

1-1-3. المركز الوطني للأورام:

بلغ عدد مرضى السرطان اليمنيين 7515 مريضاً تم تسجيلهم في المركز الوطني للأورام بصنعاء -الجمهورية اليمنية- خلال عامي 2007 و 2008؛ منهم 1004 (13.36%) مرضى مصابون بسرطانات أولية في منطقتي الرأس والعنق. بلغ عدد مرضى سرطاني الفم والبلعوم (C00-C14) 541 مريضاً ويمثلون 7.2% من إجمالي سرطانات الجسم؛ بلغ عدد مرضى سرطان الفم (C00-C08) 302 مريضاً يمثلون 4.02% من إجمالي سرطانات الجسم، بينما بلغ عدد مرضى سرطان البلعوم (C09-C14) 239 مريضاً يمثلون 3.18% من إجمالي سرطانات الجسم. لقد كان من المؤسف أن 110 (1.46%) من المرضى المصابين بأورام النسيج الضامة (C45-C49)، وأورام الدم واللمف والنسج ذات العلاقة (C81-C96)، وأورام ثانوية غير مميزة أو غير محددة (C76-C80) قد تم تسجيلهم خطأ كمصابين بأورام الفم و/أو البلعوم.

كان عدد (نسبة) المصابين بسرطاني الفم والبلعوم من الذكور 297 (54.9%) و 244 (45.1%) من الإناث، أي أن معدل إصابة الذكور إلى الإناث 1:1.22؛ كان توزيع سرطاني الفم والبلعوم مختلفاً بين الجنسين ($P=0.016$): فنسبتي الإصابة بسرطاني الفم (152، 51.2%) والبلعوم (145، 48.8%) لدى الذكور كانتا متساويتين تقريباً، وفي المقابل كان نسبة الإناث المصابات بسرطان الفم (150، 61.5%) أكبر وبدلالة من نسبة المصابات بسرطان البلعوم (94، 38.5%). يُمكن إعادة صياغة ما سبق بأن نسبتي إصابة الذكور والإناث بسرطان الفم متساوية تقريباً (معدل إصابة الذكور إلى الإناث 1:1.013)، بينما كانت نسبة الذكور المصابين بسرطان البلعوم أعلى من نسبة الإناث (معدل إصابة الذكور إلى الإناث 1:1.54) (جدول 3-1).

كان متوسط ($\pm$ الانحراف المعياري) عمر المرضى المصابين بسرطان الفم (14.3 ± 58.38 سنة) أكبر وبدلالة إحصائية من متوسط عمر المرضى المصابين بسرطان البلعوم (17.58 ± 47.7 سنة، $P < 0.000$)؛ ينطبق هذا على الذكور (15.51 ± 59.45 سنة مقابل 14.9 ± 45.94 سنة، $P < 0.000$) والإناث (12.92 ± 57.29 سنة مقابل 17.16 ± 45.34 سنة، $P < 0.000$). لقد كانت متوسطات أعمار الذكور والإناث المصابين بسرطان الفم أو البلعوم -كل على حدة- متقاربة (جدول 3-1).

بالمثل كان توزيع سرطاني الفم والبلعوم وفق الفئات العمرية (أكبر أو أصغر من 40 سنة) مختلفاً تماماً ($P < 0.000$): فنسبة المرضى الذين بعمر أربعين سنة أو أقل كانت أكبر لدى المصابين بسرطان البلعوم (89، 37.2%) مقابل 46 (15.2%) من مرضى سرطان الفم. على العكس معظم المرضى الذين بعمر أكبر من 40 سنة كانوا من المصابين بسرطان الفم (256، 84.8%) مقابل 150 (63%) من مصابي سرطان البلعوم (جدول 3-1).

كان توزيع نوعي السرطان قيد الدراسة وفق التمايز النسيجي مختلفاً تماماً ($P < 0.000$): فمعظم حالات سرطان الفم كانت جيدة ومتوسطة التمايز (258 حالة، 85.4%)، بينما كانت نصف حالات سرطان البلعوم سيئة التمايز أو غير متميزة (107 حالات 49.8%). لقد تم تشخيص نسبة عالية من المرضى -لسوء الحظ- في مراحل متقدمة (401 مصاب، 74%)، إلا أن توزيع مرحلة الورم وفق نوع السرطان كان مختلفاً تماماً ($P < 0.000$): فبينما كانت 30 حالة (10%) من حالات سرطان الفم موضوعة Localized، كان عدد الحالات الموضوعة من حالات سرطان البلعوم أربع حالات فقط (1.7%). في المقابل كان هنالك 23 حالة (7.6%) من سرطان

الفم ذات انتقالاتٍ بعيدة Metastasized، ولكن مقابل 44 حالة (18.4%) من حالات سرطان البلعوم (جدول 3-1).

جدول 3-1. سمات مرضى سرطاني الفم والبلعوم اليمنيين المسجلين بالمركز الوطني للأورام بصنعاء عامي 2007 و 2008.

P Value	Pharyngeal Cancer	Oral Cancer	المتغيرات
الجنس			
0.016 ^a	(48.8) 145	(51.2) 152	ذكر
	(38.5) 94	(61.5) 150	أنثى
	(44.2) 239	(55.8) 302	كلا الجنسين
العمر (المتوسط و (الانحراف المعياري))			
<0.000 ^b	(14.9) 45.94	(15.51) 59.45	ذكر
<0.000 ^b	(17.16) 45.34	(12.92) 57.29	أنثى
<0.000 ^b	(17.58) 47.7	(14.3) 58.38	كلا الجنسين
الفئات العمرية			
<0.000 ^a	(65.9) 89	(34.1) 46	≥ 40 سنة
	(37.9) 150	(63.1) 256	< 40 سنة
الشكل الرئيسي			
NS	(44.2) 223	(55.8) 281	السرطان شائك الخلايا
	(33.3) 3	(66.7) 6	السرطان البشري الغدي الكيسي
	(33.3) 4	(66.7) 8	السرطان الحليمي
	(56.2) 9	(43.8) 7	أخرى
التمايز النسيجي			
<0.000 ^a	(5.8) 13	(94.2) 211	جيدة التمايز
	(28.8) 19	(71.2) 47	متوسطة التمايز
	(41.4) 12	(58.6) 17	ضعيفة التمايز
	(93.9) 107	(6.1) 7	غير متميزة
	(81.5) 88	(18.5) 20	غير محدد
امتداد الورم (المرحلة)			
<0.000 ^a	(11.8) 4	(88.2) 30	موضع
	(42.2) 141	(57.8) 193	امتداد للمجاورات
	(65.7) 44	(34.3) 23	نقائل
	(47.2) 50	(52.8) 56	غير محدد

القيم السابقة تمثل الأعداد (%) ما لم يُذكر غير ذلك؛ a اختبار كاي مربع؛ b اختبار t للعينات المستقلة.

كانت اللسان أكثر المناطق الفموية إصابة بسرطان الفم (162، 53.6%) ويأتي قاع الفم ثانياً (55، 18.2%) والشفة ثالثاً (36، 12%). في المقابل يطغى سرطان البلعوم الأنفي على حالات سرطان البلعوم (214 حالة، 89.5%). إجمالاً كان توزع مناطق الإصابة بسرطان الفم والبلعوم لدى الذكور والإناث متشابهاً (جدول 3-2)

جدول 3-2. مناطق الإصابة بسرطاني الفم والبلعوم (C00-14) لدى 541 مصاباً من اليمنيين المسجلين بالمركز الوطني للأورام بصنعاء عامي 2007 و 2008 حسب الجنس.

نمط السرطان	ذكور	إناث	المجموع
سرطان الفم			
الشفة	19 (52.8)	17 (41.2)	36
اللسان	88 (54.3)	74 (45.7)	162
اللثة	15 (40.5)	22 (59.5)	37
قاع الفم	27 (49.1)	28 (50.9)	55
مناطق الفم الأخرى وتلك غير المحددة	0 (0)	3 (100)	3
الغدة النكفية	0 (0)	3 (100)	3
الغدة اللعابية الكبيرة الأخرى وتلك غير المحددة	3 (50)	3 (50)	6
سرطان البلعوم			
اللوز	4 (50)	4 (50)	8
البلعوم الأنفي	134 (62.6)	80 (37.4)	214
المنطقة السفلية للبلعوم	7 (41.2)	10 (58.8)	17

القيم السابقة تمثل الأعداد (%).

لقد كانت معظم الحالات التي تم تسجيلها -بصرف النظر عن نوع السرطان- من محافظات الحديدة (104 حالة، 1.2%)، وتعز (64 حالة، 11.8%)، وحجة (47 حالة، 8.7%)، وأمانة العاصمة صنعاء (42 حالة، 7.8%). لقد كان اختلاف توزع سرطاني الفم والبلعوم بين محافظات الجمهورية اليمنية أهم نتائج هذا الجزء من هذه الدراسة ($P=0.000$): فبينما كان سرطان الفم أكثر تكراراً في محافظات الحديدة وحجة والمحويت، كان سرطان البلعوم أكثر تكراراً -تقريباً- في بقية المحافظات اليمنية (جدول 3-3).

جدول 3-3: توزيع 541 مريضاً يمينياً مصابين بسرطان الفم وسرطان البلعوم بحسب المحافظة *

المحافظة	سرطان الفم	سرطان البلعوم	المجموع
الحديدة	76 (73.1)	28 (26.9)	104
تعز	30 (46.9)	34 (53.1)	64
حجة	36 (76.6)	11 (23.4)	47
إب	16 (50)	16 (50)	32
الأمانة	12 (28.6)	30 (71.4)	42
صنعاء	14 (38.9)	22 (61.1)	36
دمار	20 (57.1)	15 (42.9)	35
عمران	12 (38.7)	19 (61.3)	31
المحويت	20 (71.4)	8 (28.6)	28
عدن	12 (63.1)	7 (36.9)	19
المحافظات الأخرى	54 (52.4)	49 (47.6)	103
المجموع	302 (55.8)	239 (44.2)	541

إن القيم السابقة تمثل الأعداد (%). * كاي مربع ($p < 0.000$).

3-1-2. السجل السعودي للسرطان:

بلغ إجمالي عدد المرضى المصابين ببتشؤاتٍ ورمية Neoplasms والمسجلين خلال الفترة من 1994 حتى 2007 بالسجل السعودي للسرطان 5932 مريضاً من اليمينيين؛ منهم 5862 مصاباً بأورامٍ خبيثة وهذا يمثل 419 مريضاً بالسرطان/سنة. بلغ عدد المصابين بسرطاني الفم والبلعوم 460 مريضاً، أي ما يمثل 7.8% ($95\% \text{ CI} = 6.6 - 9.1$).

كما هو واضحٌ في الجدول رقم 3-4، يمثل سرطان الفم ثامن سرطانات الجسم لدى الجنسين (215 مريضاً، 3.7%؛ $95\% \text{ CI} = 3.2 - 4.2$)، ولدى الإناث (81 مصابةً، 3.2%؛ $95\% \text{ CI} = 2.5 - 3.9$)، بينما -ومن غير المتوقع- يمثل السرطان الحادي عشر لدى الذكور (134 مصاباً، 4%؛ $95\% \text{ CI} = 3.4 - 4.7$) وإن كان تكراره النسبي أعلى من التكرار النسبي لدى الإناث -، وبلغ معدل إصابة الذكور إلى الإناث 1.65:1. في المقابل كان سرطان البلعوم سابع سرطانات

الجسم لدى الجنسين (245 مريضاً، 4.2%؛ $CI_{95\%}=3.4-4.9$)، والسادس لدى الذكور (165 مصاباً، 4.9%؛ $CI_{95\%}=4-5.9$)، والثامن لدى الإناث (80 مصابةً، 3.9%؛ $CI_{95\%}=2.3-$ 4.2)، وبلغ معدل إصابة الذكور إلى الإناث 1:2.06.

كانت إصابات اللسان مسؤولةً عن أكثر من 42% (91 مريضاً؛ $CI_{95\%}=34.5-51.7$) من مجمل الإصابات بسرطان الفم لكن دون وجود فروق إحصائية في توزيع مناطق الإصابة بسرطان الفم بين الجنسين. في المقابل كانت إصابات البلعوم الأنفي مسؤولةً عن 79% من إصابات سرطان البلعوم (194 مريضاً، $CI_{95\%}=73.9-84.5$) لكن معدل إصابة الذكور بسرطان البلعوم الأنفي (140 مصاباً، 84.8%؛ $CI_{95\%}=79.4-89.7$) أعلى وبدلالة إحصائية مقارنة بالإناث (54 مصابةً، 67.5%؛ $CI_{95\%}=57.5-77.5$ ؛ $P=0.016$) (جدول 3-5).

جدول 3-4. توزيع المرضى اليمينيين المصابين بأورام خبيثة والمسجلين بالسجل السعودي للأورام بالرياض (1994-2007) حسب الجنس.

كلا الجنسين			نساء			رجال			أماكن الإصابة
بمستوى ثقة 95%	%	N	بمستوى ثقة 95%	%	N	بمستوى ثقة 95%	%	N	
4.2-3.2	3.7	215	3.9-2.5	3.2	81	4.7-3.4	4.0	134	الشفة، الحفرة الفموية C00-08
3.8-2.8	3.3	194	1.6-2.7	2.1	54	4.9-3.5	4.2	140	البلعوم الأنفي C11
1.1-0.6	0.9	51	1.5-0.7	1	26	1-0.5	0.7	25	بقية مناطق البلعوم C09-10, C12-14
2.6-1.8	2.2	128	2.5-1.4	1.9	49	2.9-1.9	2.4	79	المرئ C15
4.1-3.1	3.6	211	2.8-1.7	2.2	56	5.4-3.9	4.6	155	المعدة C16
8.5-7.1	7.8	458	7.5-5.6	6.5	164	9.8-7.8	8.8	294	الكولون والمستقيم C18-21
5.4-4.3	4.9	285	3-1.8	2.4	60	7.7-5.9	6.7	225	الكبد C22
0.6-0.3	0.4	26	0.8-0.2	0.5	12	0.7-0.2	.4	14	المرارة C23-24
1.8-1.1	1.4	84	1.6-0.7	1.1	28	2.1-1.3	1.7	56	البنكرياس C25

1.7-1.1	1.4	81	0.6-0.1	0.3	8	2.7-1.7	2.2	73	C32 الحنجرة
3.8-2.9	3.4	198	2.3-1.3	1.8	46	5.2-3.8	4.5	152	الرغامى والقصبات الهوائية والرئة C33-34
0.4-0.2	0.3	17	0.6-0.2	0.4	9	0.4-0.1	.2	8	C43 الميلانوما الجلدية
0.5-0.2	0.4	22	0.3-0	0.1	3	0.8-0.3	.6	19	سرطان كابوزي C46
11.7-10.1	10.9	640	26.2-22.8	24.5	618	1-0.4	.7	22	C50 الثدي
2.8-2	2.4	143	6.5-4.8	5.7	143				C53 عنق الرحم
1.2-0.7	0.9	54	2.7-1.6	2.1	54				C54 جسم الرحم
2.2-1.5	1.8	106	5-3.5	4.2	106				C56 المبيض
2.4-1.7	2	118				4.2-2.9	3.5	118	البروستات 61
0.8-0.4	0.6	36				1.5-0.7	1.1	36	الغدة الذكورية (الخصية) C62
2.5-1.8	2.1	126	2.1-1.1	1.5	39	3.1-2.1	2.6	87	C64-66 الكلية
5.3-4.2	4.7	278	2.4-1.3	1.9	47	7.8-6	6.9	231	C67 المثانة
4-3.1	3.5	206	3-1.9	2.4	61	5.1-3.7	4.3	145	الدماغ، الجهاز العصبي C70-72
3.6-2.7	3.2	186	6.1-4.4	5.2	131	2.1-1.2	1.6	55	C73 الغدة الدرقية
3.8-2.9	3.4	197	3.1-1.8	2.4	61	4.8-3.4	4.1	136	C81 لمفوما هودجكين
8.2-6.8	7.5	439	6-4.2	5.1	128	10.4-8.4	9.3	311	لمفوما لا- هودجكين، C82-85 C96
1.1-0.6	0.9	51	0.6-0.2	0.4	9	1.6-0.9	1.3	42	الورم النقيوي المتعدد C88, C90
7.3-6	6.7	392	6.8-5	6	150	8.2-6.3	7.2	242	C91-95 ابيضاض الدم
16.7-14.7	15.7	920	16.4-13.5	15	377	17.5-15.1	16.2	543	أخرى
	100	5862		100	2520		100.0	3342	المجموع

C هي اختصار للأورام الخبيثة في التصنيف العالمي للأمراض-10.

جدول 3-5. مناطق الإصابة بسرطاني الفم والبلعوم (C00-14) لدى 460 مصاباً يمينياً والمُسجلين بالسجل السعودي للأورام بالرياض (1994-2007) حسب الجنس.

كلا الجنسين			نساء			رجال			مناطق الإصابة
بمستوى ثقة 95%	%	N	بمستوى ثقة 95%	%	N	بمستوى ثقة 95%	%	N	
	100	215	44.2-31.6	37.7	81	68.4-55.8	62.3	134	سرطان الفم
13.5-6	9.8	21	19.8-6.2	12.3	10	13.4-3.7	8.2	11	الشفة C00
4.7-0.5	2.3	5	9.9-1.2	4.9	4	2.2-0	0.7	1	قاعدة اللسان C01
47-34	40	86	49.4-28.4	39.5	32	48.5-31.3	40.3	54	الأجزاء الأخرى والأجزاء غير المحددة من اللسان C02
10.2-3.3	6.5	14	13.6-2.5	7.4	6	10.4-2.2	6	8	اللثة C03
7.4-2.3	4.7	10	6.2-0	2.5	2	9.7-2.2	6	8	قاع الفم C04
3.7-0.5	1.9	4	3.7-0	1.2	1	5.2-0	2.2	3	الحنك C04
27.4-16.7	21.9	47	28.4-11.1	19.8	16	29.9-16.4	23.1	31	الأجزاء الأخرى والأجزاء غير المحددة من الفم C06
13-5.6	9.3	20	17.3-3.7	9.9	8	14.2-4.5	9	12	الغدة النكفية C07
6.5-1.4	3.7	8	2-0.6	2.5	2	8.2-1.5	4.5	6	الغدة اللعابية الكبيرة الأخرى والغدة غير المحددة C08
	100	245	38.4-26.9	32.7	80	73.1-61.6	67.3	165	سرطان البلعوم [‡]
5.3-1.2	2.9	7	10-1.3	5	4	4.2-0	1.8	3	الوزر C09
4.1-0.4	2	5	6.3-0	2.5	2	4.2-0	1.8	3	البلعوم الفموي C10
84.5-73.9	79.2	194	77.5-57.5	67.5	54	89.7-79.4	84.8	140	البلعوم الأنفي C11
2.9-0.0	1.2	3	3.8-.0	1.3	1	3.6-0	1.2	2	الجيوب الكثرية C12
17.1-8.6	12.7	31	30-12.5	21.3	17	12.7-4.2	8.5	14	البلعوم السفلي C13
4.1-0.4	2	5	6.3-0	2.5	2	4.2-0	1.8	3	المناطق الأخرى والمناطق غير المحددة في الشفة والحفرة الفموية والبلعوم C14

C هي اختصار للأورام الخبيثة في التصنيف العالمي للأمراض-10؛ ‡ اختبار كاي مربع (P=0.016).

بلغ متوسط (± الانحراف المعياري) عمر مرضى سرطاني الفم والبلعوم 16.87±50.62

سنة؛ لكن مرضى سرطان الفم -اجملاً أو باعتبار كل جنسٍ على حدة- أكبر وبدلالة من مرضى

سرطان البلعوم. بالمثل كان توزع سرطاني الفم والبلعوم وفق الفئات العمرية (أكبر أو أصغر من 40 سنة) مختلفاً تماماً ($P < 0.000$): فنسبة المرضى الذين بعمر أربعين سنة أو أقل كانت أكبر لدى المصابين بسرطان البلعوم (89، 37.1%) مقابل 38 (17.7%) من مرضى سرطان الفم. على العكس، معظم المرضى الذين بعمر أكبر من 40 سنة كانوا من المصابين بسرطان الفم (177، 82.3%) مقابل 151 (62.9%) من مصابي سرطان البلعوم (جدول 3-6).

يوضح الجدول رقم 3-6 الاختلافات الواضحة في توزع سرطاني الفم والبلعوم وفق الأنماط النسيجية والتمايز النسيجي ومرحلة الورم. كما كان عليه الحال بالنسبة للمرضى المسجلين بالمركز الوطني للأورام، فإن نسبة حالات سرطان الفم جيدة ومتوسطة التمايز النسيجي (127 حالة، 59.1%) أعلى بالمقارنة بسرطان البلعوم (40 حالة فقط، 16.7%)، في المقابل وجدت خمس حالات فقط (2.3%) غير متميزة نسيجياً من حالات سرطان الفم مقابل 108 حالة (45%) من حالات سرطان البلعوم. لسوء الحظ أيضاً أن نسبة عالية من هؤلاء المرضى (255 مريضاً، 56%) قد تم تشخيصهم في مراحل متقدمة -أي بعد حدوث امتداد موضعي أو انتقالات بعيدة-، لكن مرضى سرطان الفم كانوا أفضل حظاً حيث كانت نسبة الإصابات الموضعة Localized (73 مريضاً، 34%) أعلى بالمقارنة بمرضى سرطان البلعوم (33 مريضاً، 13.8%).

جدول 3-6. سمات المرضى اليمنيين المصابين بسرطاني الفم والبلعوم والمسجلين بالسجل السعودي للأورام بالرياض (1994-2007).

المتغير المدروس	سرطان الفم	سرطان البلعوم ^Φ	p-value
العمر (المتوسط ± الانحراف المعياري)			
الرجال	15.75±55.58	16.13±45.81	<0.000 ^a
النساء	15.38±55.64	18.05±46.04	0.001 ^a
كلا الجنسين	15.75±55.6	16.72±45.88	<0.000 ^a
الفئات العمرية			
≥ 40 سنة	38 (17.7)	89 (37.1)	<0.000 ^b
< 40 سنة	177 (82.3)	151 (62.9)	
الجنس			
رجال	134 (62.3)	162 (67.5)	0.248
نساء	81 (37.7)	78 (32.5)	
الشكل الرئيس			
السرطان شائك الخلايا [^]	167 (77.7)	122 (50.8)	<0.000 ^b
ورم	5 (2.3)	3 (1.3)	
سرطان بشروي [^]	6 (2.8)	29 (12.1)	
سرطان بشروي غير متمايز [^]	3 (1.4)	77 (32.1)	
أخرى	34 (15.8)	9 (3.8)	
التمايز النسيجي			
جيدة التمايز	54 (25.1)	10 (4.2)	<0.000 ^b
متوسطة التمايز	73 (34)	30 (12.5)	
ضعيفة التمايز	32 (14.9)	38 (15.8)	
غير متمايزة	5 (2.3)	108 (45)	
غير معروف	51 (23.7)	54 (22.5)	
امتداد الورم			
موضع	73 (34)	33 (13.8)	<0.000 ^b
امتداد للمجاورات	68 (31.6)	104 (43.3)	
نقائل	32 (14.9)	51 (21.3)	
غير معروف	42 (19.5)	52 (21.7)	

القيم السابقة تمثل الأرقام (%) ما لم يُذكر غير ذلك؛ a اختبار t للعينات المستقلة، b اختبار كاي مربع. ^Φ تم استبعاد المناطق الأخرى والمناطق غير المحددة في الشفة والحفرة الفموية والبلعوم C14[^]. لم تحدد خلاف ذلك.

3-1-3. سرطان الفم البشري شائك الخلايا:

بلغ عدد المرضى اليمينيين المصابين بسرطان الفم البشري شائك الخلايا 457 مريضاً، منهم 281 مريضاً (61.5%) تمت معالجتهم باليمن وتسجيلهم في المركز الوطني للأورام، أما باقي المرضى (176 مريضاً، 38.5%) فقد تمت معالجتهم في السعودية وتسجيلهم في السجل السعودي للسرطان؛ بلغ عدد الذكور 253 (55.4%)، ومعدل إصابة الذكور إلى إصابة الإناث 1:1.24. بلغ متوسط عمر المرضى 14.11 ± 58.15 سنة ويمدى يتراوح من 16 إلى 110 سنة، ولم توجد فروق إحصائية في متوسط العمر بين الذكور (14.76 ± 58.88) والإناث (13.25 ± 57.24)، أو بين المرضى المسجلين في اليمن (14.12 ± 58.88) والمرض المسجلين في السعودية (14.06 ± 56.98 ؛ $P > 0.05$)؛ الجدير ذكره أن نسبة المصابين الذين لم يتجاوزوا الأربعين من العمر أو الخمسة والأربعين من العمر كانت عالية (62 مصاباً، 14% و 105 مصابين، 23% على التوالي).

كان اللسان أكثر مناطق الفم إصابةً بسرطان الفم البشري شائك الخلايا (241 حالة، 53%)، ويأتي قاع الفم في الترتيب الثاني (52 حالة، 13.6%). بلغت نسبة الحالات جيدة ومتوسطة التمايز 81.2% (371 حالة)، مع هذا فنسبة الحالات التي تم تشخيصها في مراحل متقدمة -سواء الحالات الممتدة إلى النسيج المجاورة أو ذات الانتقالات البعيدة- كانت عالية وتقترب من 62% (283 حالة).

يوضح الجدول رقم 3-7 أن توزع مرحلة السرطان مختلف قليلاً بين الجنسين ($P = 0.047$)؛ فمع أن نسبة الذكور المصابين بسرطان موضعي (59، 23.3%) كانت أكبر من نسبة الإناث (31، 15.2%) إلا أن نسبة الذكور المصابين بسرطانات ذات انتقالات (30،

12%) كانت أكبر مقارنةً بنسبة الإناث (17، 8.3%)، وفي المقابل كانت نسبة الإناث المصابات بسرطان ممتد إلى النسيج المجاورة (112، 55%) أكبر من نسبة الذكور (124، 48%).

جدول 3-7. سمات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا (n=457) حسب الجنس.

P value	نساء		رجال		المتغير المدروس
	%	N	%	N	
الفئة العمرية					
1	13.7	28	13.4	34	≥ 40 سنة
	86.3	176	86.6	219	< 40 سنة
الفئة العمرية					
0.824	23.5	48	22.5	57	≥ 45 سنة
	76.5	156	77.5	196	< 45 سنة
مناطق الإصابة الفموية (ICD-O-3)					
0.391	11.8	24	11.5	29	الشفة (C00)
	51	104	54.2	137	اللسان(C01 و C02)
	13.2	27	8.7	22	اللثة (C03)
	14.7	30	12.6	32	أرض الفم (C04)
	9.3	19	13	33	الحنك (C05)ومناطق الفم الأخرى غير المحددة (C06)
التمايز النسيجي					
0.807	57.8	118	53.8	136	جيدة التمايز
	24	49	26.9	68	متوسطة التمايز
	10.3	21	9.1	23	ضعيفة التمايز
	1.5	3	2.4	6	غير متميزة
	6.4	13	7.9	20	غير محدد
امتداد الورم (مرحلة الورم)					
0.047	15.2	31	23.3	59	موضع
	54.9	112	49	124	امتداد للمجاورات
	8.3	17	11.9	30	نقائل
	21.6	44	15.8	40	غير محدد

ICD-O-3 هي اختصار للتصنيف الدولي للأمراض الخاص بالأورام، الإصدار الثالث.

أظهر توزيع مرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا -وفق بلد التسجيل- تباينات

احصائية دالة؛ فحين كانت نسبتا الذكور (144، 51.2%) والإناث (137، 48.8%) المسجلين

باليمن متشابهتان تقريباً، كانت نسبة الذكور المسجلين في السعودية (109، 62%) أعلى من نسبة الإناث (67، 38.1%؛ $P=0.025$)، وبالمثل كان كلٌّ من توزع مناطق الإصابة الفموية، وتمايز الورم نسيجياً، ومرحلة الإصابة به مختلفاً وفق بلد التسجيل ($P<0.000$ لكلٍ منها؛ الجدول 3-8).

جدول 3-8: سمات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا ($n=457$) حسب بلد التسجيل.

P value	المملكة العربية السعودية		اليمن		المتغير المدروس
	%	N	%	N	
الجنس					
0.025	61.9	109	51.2	144	رجال
	38.1	67	48.8	137	نساء
الفئة العمرية					
0.889	13.1	23	13.9	39	≥ 40 سنة
	86.9	153	86.1	242	< 40 سنة
الفئة العمرية					
0.211	26.1	46	21	59	≥ 45 سنة
	73.9	130	79	222	< 45 سنة
مناطق الإصابة الفموية (ICD-O-3)					
0.000	10.2	18	12.5	35	الشفة (C00)
	50	88	54.4	153	اللسان (C01 و C02)
	7.4	13	12.8	36	اللثة (C03)
	4	7	19.6	55	قاع الفم (C04)
	28.4	50	0.7	2	الحنك (C05) ومناطق الفم الأخرى غير المحددة(C06)
التمايز النسيجي					
0.000	28.4	50	72.6	204	جيد التمايز
	39.8	70	16.7	47	متوسط التمايز
	15.9	28	5.7	16	سيئ التمايز
	1.1	2	2.5	7	غير متمايز
	14.8	26	2.5	7	غير محدد
امتداد الورم					
0.000	35.2	62	10	28	موضع
	33	58	63.3	178	امتداد للمجاورات
	14.8	26	7.5	21	نقائل
	17	30	19.2	54	غير محدد

ICD-O-3 هي اختصار للتصنيف الدولي للأمراض الخاص بالأورام، الإصدار الثالث.

يوضح الجدول رقم 3-9 الصفات السريرية والنسجية لمرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا بعمر 40 سنة فأصغر مقارنةً بالمرضى الأكبر من 40 سنة. لقد كانت نسبة السرطان غير المتمايز أعلى لدى المرضى صغار العمر (5 مرضى، 8.1%) مقارنةً بالمرضى الكبار بالعمر (4 مرضى، 1%؛ $P=0.006$)، مع هذا كان توزيع درجات التمايز النسيجي الأخرى متقاربة لدى الفئتين العمريتين. من جانبٍ آخر كانت نسبة الحالات الممتدة للنسج المجاورة أو ذات الانتقالات البعيدة لدى صغار العمر (42، 67.7%) أعلى مقارنةً بكبار العمر (241، 61%؛ $P=0.029$)؛ لكنْ تجب الإشارة إلى أنَّ مرحلة الورم لدى 9.7% و 19.7% من المرضى الصغار والكبار بالعمر على التوالي لم تكن محددة.

جدول 3-9. سمات المرضى اليمنيين المصابين بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا ($n=457$) بحسب الفئة العمرية؛ ≥ 40 أو < 40 سنة.

P value	سنة > 40		سنة ≤ 40		المتغير المدروس
	%	N	%	N	
مناطق الإصابة الفموية (ICD-O-3)					
0.475	12.2	48	8.1	5	الشفة (C00)
	51.6	204	59.7	37	اللسان (C01 و C02)
	11.4	45	6.5	4	اللثة (C03)
	11.4	55	11.3	7	قاع الفم (C04)
	10.9	43	14.5	9	الحنك (C05) ومناطق الفم الأخرى غير المحددة(C06)
التمايز النسيجي					
0.006	56.2	222	51.6	32	جيدة التمايز
	25.3	100	27.4	17	متوسطة التمايز
	10.1	40	6.5	4	ضعيفة التمايز
	1	4	8.1	5	غير متميزة
	7.3	29	6.5	4	غير محدد
امتداد الورم					
0.029	19.2	76	22.6	14	موضع
	49.6	196	64.5	40	امتداد للمجاورات
	11.4	45	3.2	2	نقائل
	19.7	78	9.7	6	غير محدد

ICD-O-3 هي اختصار للتصنيف الدولي للأمراض الخاص بالأورام، الإصدار الثالث.

2-3. نتائج الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية.

بلغ عدد المرضى الذين تمّ تضمينهم في هذه الدراسة 125 مريضاً، منهم 103 من الذكور (82.4%) و 22 من الإناث (17.6%) -أي أنّ نسبة الذكور إلى الإناث 1:4.68-، تراوحت أعمارهم بين 23 و 69 سنة، وبعمرٍ وسطي ($\pm$ الانحراف المعياري) بلغ 10.67 ± 44.28 سنة، دون وجود فرقي إحصائي بين الجنسين. بلغ عدد (%) المرضى المدخنين 100 مريضاً (80%)، مع اختلاف توزع عادة التدخين وفق الجنس؛ فانتشار عادة التدخين لدى الذكور (89، 86%) كان أعلى من انتشارها بين الإناث (11، 50%)؛ ($P < 0.001$)، إضافة إلى أنّ عدد السجائر التي يستهلكها الذكور في اليوم (10.44 ± 26.74) أكثر ممّا تستهلكه الإناث (8.77 ± 20)؛ ($P = 0.016$)، ومدة ممارسة الذكور لهذه العادة (9.28 ± 22.65 سنة) أطول من مدة ممارسة الإناث لها (11.81 ± 16.86 ؛ $P = 0.035$). في المقابل كانت نسبة الإناث المصابات بأمراضٍ جهازية ونسبة اللاتي يستخدمن الأدوية أعلى مقارنةً بالذكور (الجدول 3-10).

جدول 3-10. الصفات الديموغرافية والسلوكية والطبية العامة لعينة الدراسة السريرية النسيجية وفق الجنس.

المتغيرات	الذكور (n=103)	الإناث (n=22)	الجنسين معاً (N=125)	قيمة مستوى الدلالة
العمر بالسنوات	10.42 ± 43.57	11.34 ± 47.57	10.67 ± 44.28	NS [†]
التدخين n (%)	89 (86.41)	11 (50)	100 (80)	$< 0.001^{\dagger}$
عدد السجائر/اليوم	10.44 ± 26.74	8.77 ± 20	10.46 ± 25.98	$0.016^{\dagger}$
مدة ممارسة التدخين بالسنوات	9.28 ± 22.65	11.81 ± 16.86	9.72 ± 22	$0.035^{\dagger}$
الإصابة بأمراضٍ جهازية n (%)	16 (15.5)	8 (36.4)	24 (19.2)	$0.035^{\dagger}$
الاستخدام المزمن للأدوية n (%)	13 (12.6)	9 (40.91)	22 (17.6)	$0.001^{\dagger}$

الأرقام تُمثّل المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري ما لم يُذكر غير ذلك.

†: اختبار t-student للعينات المستقلة؛ †: اختبار كاي مربع Chi-Squared؛ NS: غير دالة Not Significant.

بلغ عدد الآفات الفموية المشكوك بها والتي تمّ تشخيصها سريرياً لدى هؤلاء المرضى 252 آفةً -بمتوسط آفتين تقريباً لكل مريض-، تمّ خزع 157 آفةً (62.3%) منها (الجدول 3-11). حيثُ أنّ هدف الدراسة هو "تقييم علاقة الموجودات السريرية للآفة بالموجودات النسيجية" فسيتم عرض النتائج اللاحقة التي تتعلق بصفات الآفة على المستويين السريري والنسجي باعتبار أنّ كلّ خزعةٍ قد أُخذت من مريضٍ مستقل (أي أنّ عدد العينة 157 مريضاً).

جدول 3-11. توزع الآفات الفموية المشخصة سريرياً والخزعات الجراحية لدى عينة الدراسة (N=125).

الخزعات الجراحية			الآفات المشخصة سريرياً		
عدد الخزعات	عدد المرضى		عدد الآفات	عدد المرضى	
98 (62.4)	98 (78.4)	خزعة واحدة	41 (16.3)	41 (32.8)	آفة واحدة
48 (30.6)	24 (19.2)	خزعتين	122 (48.4)	61 (48.8)	آفتين
6 (3.8)	2 (1.6)	ثلاث خزعات	39 (15.5)	13 (10.4)	ثلاث آفات
5 (3.2)	1 (0.8)	خمس خزعات	50 (19.8)	10 (8)	خمس آفات
157 (100)	125 (100)	المجموع	252 (100)	125 (100)	المجموع

الأرقام تُمثّل الأعداد (%).

يوضح الجدول 3-12 صفات الآفات المشخصة حسب استجواب المرضى؛ بلغ عدد المرضى الذين يعلمون بوجود الآفات الفموية المشخصة 58 مريضاً (36.9%)، بينما يجهل بقية المرضى (99 مريضاً، 63.1%) وجودها، وكان متوسط عمر الآفات التي يعلم المرضى بوجودها (n=58) 8.4 ± 5.8 شهراً، وتراوح عمرها من شهرٍ إلى سنتين ونصف السنة. بلغ عدد المرضى الذين راجعوا بسبب هذه الآفات 34 مريضاً (21.7%)، بينما راجع بقية المرضى (123 مريضاً، 78.1%) لأسبابٍ أخرى (سنية ولثوية وغير ذلك)، وبلغ عدد المرضى الذين ليس لديهم أعراضٍ ترافق هذه الآفات 131 مريضاً (83.4%)، بينما شكى بقية المرضى من ألمٍ أو نزفٍ (6، 3.8% لكلٍ منهما) أو فقدٍ للإحساس/إحساسٍ غير طبيعي (4، 2.5%) أو أعراضٍ أخرى (10، 6.4%).

جدول 3-12. صفات الآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها حسب استجواب المرضى.

هل يعرف المريض بوجود الآفة؟	
نعم	58 (36.9)
لا	99 (63.1)
عمر الآفة بالأشهر (المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري؛ n=58)	
أسباب المراجعة للكلية	
أسباب لها علاقة بالآفة	34 (21.7)
غير ذلك	123 (78.3)
الأعراض التي ترافق الآفة	
لا يوجد	131 (83.4)
ألم	6 (3.8)
نزف	6 (3.8)
فقد الاحساس/احساس غير طبيعي	4 (2.5)
غير ذلك	10 (6.4)

الأرقام تُمثّل الأعداد (%) ما لم يُذكر غير ذلك.

عدد العينة=157 آفة/مريضاً ما لم يُذكر غير ذلك.

يوضح الجدول رقم 3-13 الموجودات السريرية للآفات المشخصة حسب الفحص العياني؛

كان صوار الفم/المخاطية الخدية ثمّ المخاطية الخدية أكثر المواقع الفموية إصابةً (53 مريضاً،

33.8% و 44 مريضاً، 28% على التوالي)، وتوزعت الآفات بالتساوي على الجهتين اليمنى

واليسرى مع وجود عدد قليلٍ من الإصابات المتوضعة في الخط الناصف و/أو المعممة (8

مرضى، 5.1%). كانت أغلب الآفات مسطحة ذات لونٍ أبيض (70 مريضاً، 44.6%) أو

مبرقشة -بيضاء وحمراء- (49 مريضاً، 31.2%)، كما أمكن تمييز أغلب هذه الآفات عيانياً

(129 مريضاً، 82.2%)، لكنّ حواف الآفة كانت واضحة clearly demarcated لدى 45

مريضاً (28.7%) فقط.

جدول 3-13. الموجودات السريرية للآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية حسب الفحص السريري العياني.

موقع الآفة	
8 (5.1)	الشفاه/صوار الفم
53 (33.8)	صوار الفم/المخاطية الخدية
44 (28)	المخاطية الخدية
12 (7.6)	اللثة/المخاطية الدهليزية
0 (0)	اللسان
2 (1.3)	قاع الفم
10 (6.4)	الحنك
16 (10.2)	المثلث خلف الرحوي
12 (7.6)	أجزاء الفم الأخرى
جهة الإصابة	
75 (47.8)	الجهة اليمنى
74 (47.1)	الجهة اليسرى
8 (5.1)	تشمل الخط الناصف/معممة
شكل الآفة	
2 (1.3)	Endophytic نمو للداخل
28 (17.8)	Exophytic نمو للخارج
70 (44.6)	White Plaque بقعة بيضاء
8 (5.1)	Red Plaque بقعة حمراء
49 (31.2)	Speckled Plaque بقعة مبرقشة
تمييز الآفة عيانياً	
2 (1.3)	Very poorly visible سيئة جداً
26 (16.6)	Poorly visible سيئة
95 (60.5)	Clearly visible جيدة
34 (21.7)	Very clearly visible جيدة جداً
تمييز حواف الآفة عيانياً	
112 (71.3)	Diffused غير واضحة
45 (28.7)	Clearly Demarcated واضحة
1.33±2.24	حجم الآفة بالسنتيمتر (المتوسط ± الانحراف المعياري)

الأرقام تُمثّل الأعداد (%) ما لم يُذكر غير ذلك.

يوضح الجدول رقم 3-14 الانطباع السريري والتشخيص التفريقي الأكثر احتمالاً للآفات التي تمّ تشخيصها لدى عينة الدراسة. كان الانطباع السريري المبدئي عن 56 آفة (35.7%) بأنها حميدة/غير مؤذية Innocuous، بينما كان الانطباع عن بقية الآفات (101، 64.3%) بأنها مشكوك بها Suspicious؛ كان الانطباع السريري عن 16 آفة من الآفات المشكوك بها (15.8%) بأنها آفات خبيثة، وأنّ الـ 85 آفة المتبقية (84.2%) آفات محتملة الخباثة. كان التشخيص السريري التفريقي الأكثر احتمالاً هو الطلاوة البيضاء (42 آفة، 26.8%)، ثمّ الطلاوة المبرقشة -الحمراء والبيضاء- (Erythroleukoplakia or Speckled Leukoplakia) (35 آفة، 22.3%).

جدول 3-14. الانطباع السريري المبدئي والتشخيص التفريقي الأكثر احتمالاً للآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة الثانية.

الانطباع السريري المبدئي عن الآفة	
آفة حميدة/غير مؤذية Innocuous	56 (35.7)
آفة مشكوك بها Suspicious	101 (64.3)
الانطباع السريري عن الآفات المشكوك بها (n=101)	
آفة خبيثة Malignant	16 (15.8)
آفة محتملة الخباثة Potentially Malignant	85 (84.2)
التشخيص السريري التفريقي الأكثر احتمالاً	
طلاوة بيضاء Leukoplakia	42 (26.8)
طلاوة حمراء Erythroplakia	2 (1.3)
طلاوة مبرقشة Speckled Leukoplakia	35 (22.3)
سرطان شائع الخلايا SCC	16 (10.2)
تقرن احتكاكي Frictional Keratosis	26 (16.6)
حزاز منبسط Lichen Planus	14 (8.9)
ورم حبيبي قيحي Pyogenic Granuloma	8 (5.1)
تليف رضّي Traumatic Fibrosis	6 (3.8)
ورم حُلّيمي Papilloma	4 (2.5)
التهاب الحنك النيكوتيني Nicotinic Stomatitis	2 (1.3)
ورم دموي Hemangioma	2 (1.3)

الأرقام تُمثّل الأعداد (%).

عدد العينة=157 آفة/مريضاً ما لم يُذكر غير ذلك.

بلغ عدد الآفات التي شُخصت نسيجياً كآفاتٍ محددة (نوعية Specific) 49 آفةً (31.2%) أهمها الحزاز المنبسط (19، 38.8%) والسرطان الفموي البشري شائك الخلايا (14، 28.6%)، بينما شُخصت بقية الآفات (108، 68.8%) كآفاتٍ غير محددة (غير نوعية Non-specific) كان أكثرها تكراراً الطلاوة البيضاء (48، 44.4%) ثم فرط التقرن (16، 14.8%) وفرط التصنع (14، 13%) (الجدول 3-15).

جدول 3-15. الموجودات النسيجية والتشخيص النسيجي المعتمد للآفات الفموية التي تمّ تشخيصها وخزعتها لدى عينة الدراسة

الموجودات النسيجية	
موجودات نوعية	49 (31.2)
موجودات غير نوعية	108 (68.8)
التشخيص النسيجي المعتمد (كما ورد في التقرير النسيجي)	
سوء تصنع شديد/سرطان موضع <i>Carcinoma in situ/Sever dysplasia</i>	6 (3.8)
طلاوة مبقشة <i>Speckled Leukoplakia/Erythroleukoplakia</i>	14 (8.9)
طلاوة حمراء <i>Erythroplakia</i>	2 (1.3)
ورم ليفي <i>Fibroma</i>	4 (2.5)
ورم الخلايا العرطلية <i>Giant Cell Tumor</i>	4 (2.5)
الالتهاب الحبيبي <i>Granulomatosis</i>	2 (1.3)
ورم دموي <i>Hemangioma</i>	2 (1.3)
فرط تقرن <i>Hyperkeratosis</i>	16 (10.2)
فرط تصنع <i>Hyperplasia</i>	14 (8.9)
طلاوة بيضاء <i>Leukoplakia</i>	48 (30.6)
حزاز منبسط <i>Lichen Planus</i>	19 (12.1)
التهاب فيروسي غير نوعي <i>Non-specific viral Infection</i>	2 (1.3)
ورم حبيبي قيحي <i>Pyogenic Granuloma</i>	2 (1.3)
ورم حُلَيْمي <i>SC Papilloma</i>	4 (2.5)
طلاوة ثُلُولِيَّة <i>Verrucous Leukoplakia</i>	2 (1.3)
السرطان البشري شائك الخلايا <i>SCC</i>	14 (8.9)
مظهر طبيعي <i>Normal</i>	2 (1.3)

الأرقام تُمثّل الأعداد (%).

التشخيص النسيجي المكتوب بالخط المائل تشخيص غير نوعي.

بلغ عدد الآفات الإيجابية للكشم الخلوي -وفق التصنيف التقليدي لمنظمة الصحة العالمية- 82 آفة (52.2%) توزعت بين سوء تصنع خفيف (12، 14.6%) ومتوسط (30، 36.6%) وشديد/سرطان موضع (26، 31.7%) وسرطان صريح (14، 17.1%). في المقابل بلغ عدد الآفات الإيجابية للكشم الخلوي -وفق التصنيف الثنائي- 70 آفة (44.6%) (الجدول 3-16)

جدول 3-16. وجود ودرجات الكشم الخلوي (سوء التصنع) في الآفات التي تمّ تشخيصها وخزنها لدى عينة الدراسة السريرية النسيجية.

التشخيص النسيجي للكشم الخلوي وفق التصنيف التقليدي لمنظمة الصحة العالمية	
إيجابي Positive	82 (52.2)
سلبي Negative	75 (47.8)
التشخيص النسيجي للكشم الخلوي وفق التصنيف الثنائي	
إيجابي Positive	70 (44.6)
سلبي Negative	87 (55.4)
درجات سوء التصنع وفق التصنيف التقليدي لمنظمة الصحة العالمية	
لا يوجد	75 (47.7)
سوء تصنع خفيف Mild Dysplasia	12 (7.6)
سوء تصنع متوسط Moderate Dysplasia	30 (19.1)
سوء تصنع شديد/سرطان موضع Sever Dysplasia/Carcinoma in Situ	26 (16.6)
سرطان صريح Frank Carcinoma	14 (8.9)

الأرقام تُمثّل الأعداد (%).

أظهر توزيع حالات الكشم الخلوي -وفق التصنيفين آنفي الذكر- علاقة نوعية بكلٍ من عادة التدخين، وسبب المراجعة، ووجود الأعراض لدى المرضى، وموقع الآفة وجهتها وشكلها، والانطباع السريري المبدئي عنها. اجمالاً يُظهر التحليل الثنائي أنّ نسبة الكشم تكون أعلى في الآفات الفموية لدى المدخنين، وتكون أعلى عندما يكون سبب مراجعة المرضى لأسبابٍ أخرى لا تتعلق بالآفة، أو أنّ الآفة لا عرضية، كما أنّ الآفة التي تتوضع في قاع الفم أو الشفاه/صوار الفم،

أو صوار الفم/المخاطية الخدية أكثر احتمالاً أن تُظهر علامات الكشم الخلوي. إضافةً لما سبق كانت نسبة الكشم في الآفات التي تظهر سريرياً كقرحة (نمو للداخل)، أو كطلاوة مبرقشة أعلى مقارنة بالمظاهر السريرية الأخرى، ومن الملفت للنظر أن نسبة الكشم الخلوي كانت أعلى في الآفات التي تتوضع في الجهة اليسرى من الجسم (الجدول 3-17).

في المقابل أظهر تحليل الانكفاء اللوغاريتمي المتعدد أن الموجودات السريرية التي تتنبأ بوجود الكشم الخلوي كانت (مرتبةً تصاعدياً): الانطباع السريري المبدئي عن الآفة، وسبب المراجعة، وجهة توضع الآفة ($R^2=0.43$). بلغت قيمة معدل الرجحان (Odds Ratio (OR) للآفة التي تعكس انطباعاً سريرياً بأنها خبيثة أو محتملة الخباثة 6.26، أي أن احتمال وجود كشم خلوي في هذه الآفات يعادل ستة أمثال احتمال وجود الكشم في الآفات التي تعكس انطباعاً سريرياً بأنها حميدة؛ اجمالاً يفسر الانطباع السريري عن الآفات التي تمت دراستها 26.4% من تباين الكشم الخلوي في عينة الدراسة. كان احتمال وجود الكشم في الآفات التي لم تكن سبباً للمراجعة ثمانية أمثال ($OR=7.89$) احتمال وجوده في الآفات التي كانت سبباً للمراجعة؛ يُفسر متغير سبب المراجعة 10.2% من تباين الكشم الخلوي في عينة الدراسة. كان احتمال وجود الكشم الخلوي في الآفات المشخصة في الجهة اليسرى أعلى مقارنةً بالجهة اليمنى ($OR=1.98$)؛ يُفسر متغير جهة الآفة 6.2% من تباين الكشم الخلوي في عينة الدراسة (الجدول رقم 3-18).

جدول 3-17. نتائج التحليل الثنائي (اختبار كاي مربع) للمتغيرات الديموغرافية والسريية التي أظهرت علاقة نوعية بوجود الكشم الخلوي.

المتغير	الكشم الخلوي (WHO)		قيمة مستوى الدلالة	الكشم الخلوي (التصنيف الثنائي)		قيمة مستوى الدلالة
	إيجابي	سلبي		إيجابي	سلبي	
التدخين						
نعم n=125	76 (60.8)	49 (39.2)	<0.001	64 (51.2)	61 (48.8)	0.001
	6 (18.8)	26 (81.3)		6 (18.8)	26 (81.3)	
أسباب المراجعة						
بسبب الآفة n=34	4 (7.7)	30 (88.2)	<0.001	4 (7.7)	30 (88.2)	<0.001
	78 (63.4)	45 (36.6)		66 (53.7)	57 (46.3)	
وجود أعراض						
نعم n=26	2 (7.7)	24 (92.3)	<0.001	2 (7.7)	24 (92.3)	<0.001
	80 (61.1)	51 (38.9)		68 (51.9)	63 (48.1)	
موقع الآفة						
الشفاء/صوار الفم n=8	6 (75)	2 (25)	<0.001 [†]	6 (75)	2 (25)	0.003 [†]
	38 (71.7)	15 (28.3)		30 (56.6)	23 (43.3)	
	20 (45.5)	24 (%.54)		18 (40.9)	26 (59.1)	
	0 (0)	12 (100)		0 (0)	12 (100)	
	2 (100)	0 (0)		2 (100)	0 (0)	
	4 (40)	6 (60)		4 (40)	6 (60)	
	6 (37.5)	10 (62.5)		6 (37.5)	10 (62.5)	
	6 (50)	6 (50)		4 (33.3)	8 (66.7)	
جهة الآفة						
اليمين n=75	36 (48)	39 (52)	0.001 [†]	32 (42.7)	43 (57.3)	0.014 [†]
	46 (62.2)	28 (37.8)		38 (51.4)	36 (48.6)	
	0 (0)	8 (100)		0 (0)	8 (100)	
شكل الآفة						
نمو للداخل n=2	2 (100)	0 (0)	0.005 [†]	2 (100)	0 (0)	0.014 [†]
	8 (28.6)	20 (71.4)		8 (28.6)	20 (71.4)	
	38 (54.3)	32 (45.7)		28 (40)	42 (60)	
	2 (25)	6 (75)		2 (25)	6 (75)	
	32 (65.3)	17 (34.7)		30 (61.2)	19 (38.8)	
الانطباع السريري المبدئي عن الآفة						
آفة حميدة n=56	12 (21.4)	44 (78.6)	<0.001	10 (17.9)	46 (82.1)	<0.001
	70 (69.3)	31 (30.7)		60 (59.4)	41 (40.6)	

†: اختبار Fisher's Exact Test.

الأرقام تُمثل الأعداد (%).

جدول 3-18. الموجودات السريرية المستقلة التي تنتبأ بوجود الكشم الخلوي في الآفات الفموية حسب تحليل الانكفاء اللوغاريتمي المتعدد المتدرج Forward Stepwise Multiple Logistic Regression.

المتغير	معامل الانكفاء B	معدل الرجحان OR	فواصل الثقة لمعدل الرجحان عند 95%	مستوى الدلالة [†]	مستوى الدلالة [‡]
الانطباع السريري المبدئي عن الآفة					
آفة خبيثة أو محتملة الخباثة	1.83	6.26	14.41-2.72	<0.001	<0.001
آفة حميدة (المرجع)		1			
سبب المراجعة					
أسباب أخرى	2.01	7.89	27.63-2.25	0.001	<0.001
بسبب الآفة (المرجع)		1			
جهة الآفة					
الجهة اليسرى	0.69	1.98	4.36-0.9	0.089	0.005
الخط الناصف/معممة	20.48-	NA	NA		
الجهة اليمنى (المرجع)		1			
ملخص نموذج الانكفاء: Nagelkerke R ² =0.43؛ ملائمة النموذج للبيانات Model Fit حسب Hosmer & Lemeshow Test؛ P=0.74؛ جدول التصنيف Classification Table يُصنف 75.2% من حالات الكشم الخلوي تصنيفاً صحيحاً.					

†: مستوى الدلالة لكل متغير على حدة في الخطوة الثالثة لتحليل الانكفاء.

‡: مستوى الدلالة إذا تم حذف المتغير من النموذج.

NA: Not Allowed لم يمكن حسابه.

بالمثل أظهر تحليل الانكفاء الخطي المتعدد أنَّ الموجودات السريرية التي تنتبأ بدرجة سوء

التصنع كانت (مرتبةً تصاعدياً): الانطباع السريري المبدئي عن الآفة، ووجود الأعراض، ومعرفة

المريض بعمر الآفة، وعدد الآفات المشخصة سريرياً، وتُفسر هذه الموجودات 35% من تباين

درجة سوء التصنع في عينة الدراسة. اجمالاً تشير نتائج التحليل إلى أنَّ درجة سوء التصنع تزيد

كلما كان الانطباع السريري عن الآفة بأنها خبيثة أو محتلة الخباثة، وتزيد عندما تكون الآفة لا

عرضية، وإن كان المريض يعرف عمرها، كما تزيد درجة سوء التصنع بزيادة عدد الآفات التي تمّ تشخيصها لكل مريض (الجدول رقم 3-19).

جدول 3-19. الموجودات السريرية المستقلة التي تتنبأ بدرجة سوء التصنع النسيجي في الآفات الفموية حسب تحليل الانكفاء الخطي المتعدد المتدرج.

معامل الانكفاء B (فواصل الثقة عند 95%)						
نموذج الانكفاء	الانطباع السريري عن الآفة	وجود الأعراض	هل يعلم المريض بعمر الآفة	عدد الآفات/مريض	قيمة R^2 المعدلة	قيمة مستوى الدلالة للنموذج [†]
1	1.77 (1.25، 2.29)				0.22	<0.001
2	1.48 (0.95، 2.01)	1.2- (0.52-، 1.88-)			0.274	0.001
3	1.3 (0.78، 1.81)	2.11- (1.29-، 2.93-)	1.11- (0.51-، 1.71-)		0.328	<0.001
4	1.43 (0.91، 1.96)	1.91- (1.08-، 2.74-)	1.15- (0.66-، 1.74-)	0.27 (0.04، 0.5)	0.347	0.02
قيمة مستوى الدلالة [‡]	<0.001	<0.001	<0.001	0.02		

†: قيمة مستوى الدلالة للنموذج الموافق.

‡: قيمة مستوى الدلالة للمتغيرات في النموذج النهائي.

توافق التشخيص السريري (وفقاً للانطباع السريري عن الآفة) توافقاً جيداً مع التشخيص النسيجي (وفقاً لوجود الكشم الخلوي للتصنيفين المذكورين آنفاً)؛ حيثُ كان الانطباع السريري عن الآفة صائباً (حساساً) في تصنيف 85.4% و 85.7% من الآفات إيجابية الكشم الخلوي وفق التصنيفين السابقين على التوالي، وكان الانطباع السريري صائباً (نوعياً) في تصنيف 58.7% و 52.9% على التوالي من الآفات السلبية، وكان صائباً (دقيقاً) في تصنيف 72.6% و 67.5% من اجمالي الآفات على التوالي تصنيفاً صحيحاً. بلغت نسبة التوقع الإيجابي PPV للانطباع

السريري 69.3% و 59.4% على التوالي، فيما بلغت نسبة التوقع السلبي NPV 66.7% و 82.1% على التوالي. إضافةً لذلك فالانطباع السريري يرجح وجود الكشم الخلوي في الآفة الإيجابية على المستوى النسيجي بمقدار 2.07 و 1.82 مرة مقارنةً بالآفة السلبية، ويرجح عدم وجود الكشم الخلوي في الآفة الإيجابية على المستوى النسيجي بمقدار 0.25 و 0.27 مرة فقط مقارنةً بالآفة السلبية (الجدولان 20-3 و 21-3).

جدول 20-3. دقة الانطباع السريري المبدئي عن آفات عينة الدراسة السريرية النسيجية في توقع وجود الكشم الخلوي نسيجياً (وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO)[†].

المجموع	التشخيص النسيجي			
	سلبي -ve	إيجابي +ve		
101	31	70	آفة مشكوك بها	الانطباع السريري المبدئي
56	44	12	آفة حميدة/غير مؤذية	
157	75	82	المجموع	
%85.4	الحساسية Sensitivity			
%58.7	النوعية Specificity			
%69.3	قيمة التوقع الإيجابي Positive Predictive Value PPV			
%66.7	قيمة التوقع السلبي Negative Predictive Value PPV			
%72.6	الدقة Accuracy			
2.07	أرجحية الاحتمال للحالات الإيجابية Likelihood Ratio (LR) for Positive			
0.25	أرجحية الاحتمال للحالات السلبية Likelihood Ratio (LR) for Negative			

†: اختبار McNemar للتوافق؛ P=0.003.

جدول 3-21. دقة الانطباع السريري المبدئي عن آفات عينة الدراسة في توقع وجود الكشم الخلوي نسيجياً (وفق التصنيف الثنائي)[†].

المجموع	التشخيص النسيجي			
	سلبي -ve	إيجابي +ve		
101	41	60	آفة مشكوك بها	الانطباع السريري المبدئي
56	46	10	آفة حميدة/غير مؤذية	
157	87	70	المجموع	
%85.7	الحساسية Sensitivity			
%52.9	النوعية Specificity			
%59.4	قيمة التوقع الإيجابي Positive Predictive Value PPV			
%82.1	قيمة التوقع السلبي Negative Predictive Value PPV			
%67.5	الدقة Accuracy			
1.82	أرجحية الاحتمال للحالات الإيجابية Likelihood Ratio (LR) for Positive			
0.27	أرجحية الاحتمال للحالات السلبية Likelihood Ratio (LR) for Negative			

†: اختبار McNemar للتوافق؛ $P < 0.001$.

3-3. نتائج الدراسة الثالثة: تقييم دقة طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتمة الخباثة.

بلغ عدد المرضى في هذه الدراسة 50 مريضاً، منهم 39 من الذكور (78%)، وتراوح أعمارهم جميعاً بين 24 و 60 سنة، وبمتوسط 11.3 ± 42.5 .

1-3-3. نتائج تقييم طريقة الـ ViziLite Plus (الأشكال من 1-3 إلى 4-3)

كانت قيمة حساسية تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتمة الخباثة باستخدام الـ ViziLite Plus متوسطة حيث بلغت 56.5%، بينما كانت النوعية والدقة منخفضتين وبلغتا 14.8% و 34% على التوالي (الجدول 3-22).

جدول 3-22. دقة طريقة الـ ViziLite Plus في تشخيص الآفات الفموية التي بها كشم خلوي (وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO).[†]

المجموع	التشخيص النسيجي			
	سلبي -ve	إيجابي +ve		
36	23	13	إيجابي +ve	نتيجة الفحص بالـ ViziLite Plus
14	4	10	سلبي -ve	
50	27	23	المجموع	
%56.5	الحساسية Sensitivity			
%14.8	النوعية Specificity			
%34	الدقة Accuracy			

† اختبار McNemar للتوافق؛ P=0.004.

2-3-3. نتائج تقييم طريقة الـ Oral CDx (الأشكال من 1-3 إلى 4-3)

بلغ عدد العينات الخلوية غير الكافية Inadequate للتشخيص الخلوي وفق المعايير المتبعة 21 عينة، أي أن معدل فشل هذه الطريقة كان مرتفعاً جداً (42%).

عند حساب قيم حساسية ونوعية ودقة هذه الطريقة للعينات الكافية (29 عينة) كانت

83.3% و 63.3% و 75.9% على التوالي وهي قيم جيدة (جدول 3-23).

جدول 3-23. دقة طريقة الـ OralCDx في تشخيص الآفات الفموية التي بها كشم خلوي (وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO) [†].

المجموع	التشخيص النسيجي			
	سلبي -ve	إيجابي +ve		
19	4	15	إيجابي +ve	نتيجة الفحص بالـ OralCDx
10	7	3	سلبي -ve	
29	11	18	المجموع	
%83.3	الحساسية Sensitivity			
%63.3	النوعية Specificity			
%75.9	الدقة Accuracy			

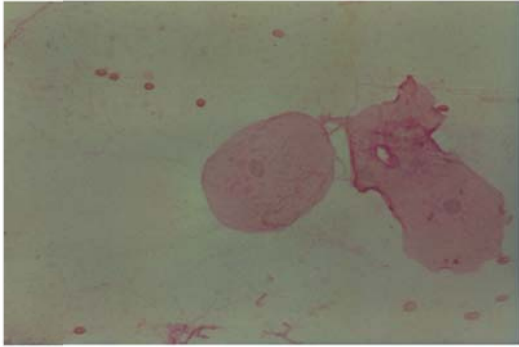
† اختبار McNemar للتوافق؛ P=0.125.



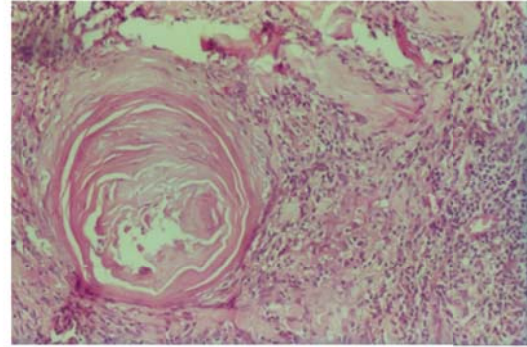
أ



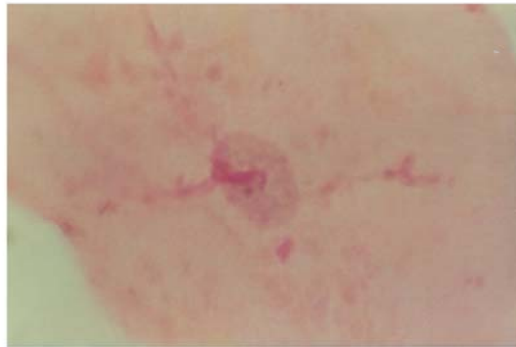
ب



ج

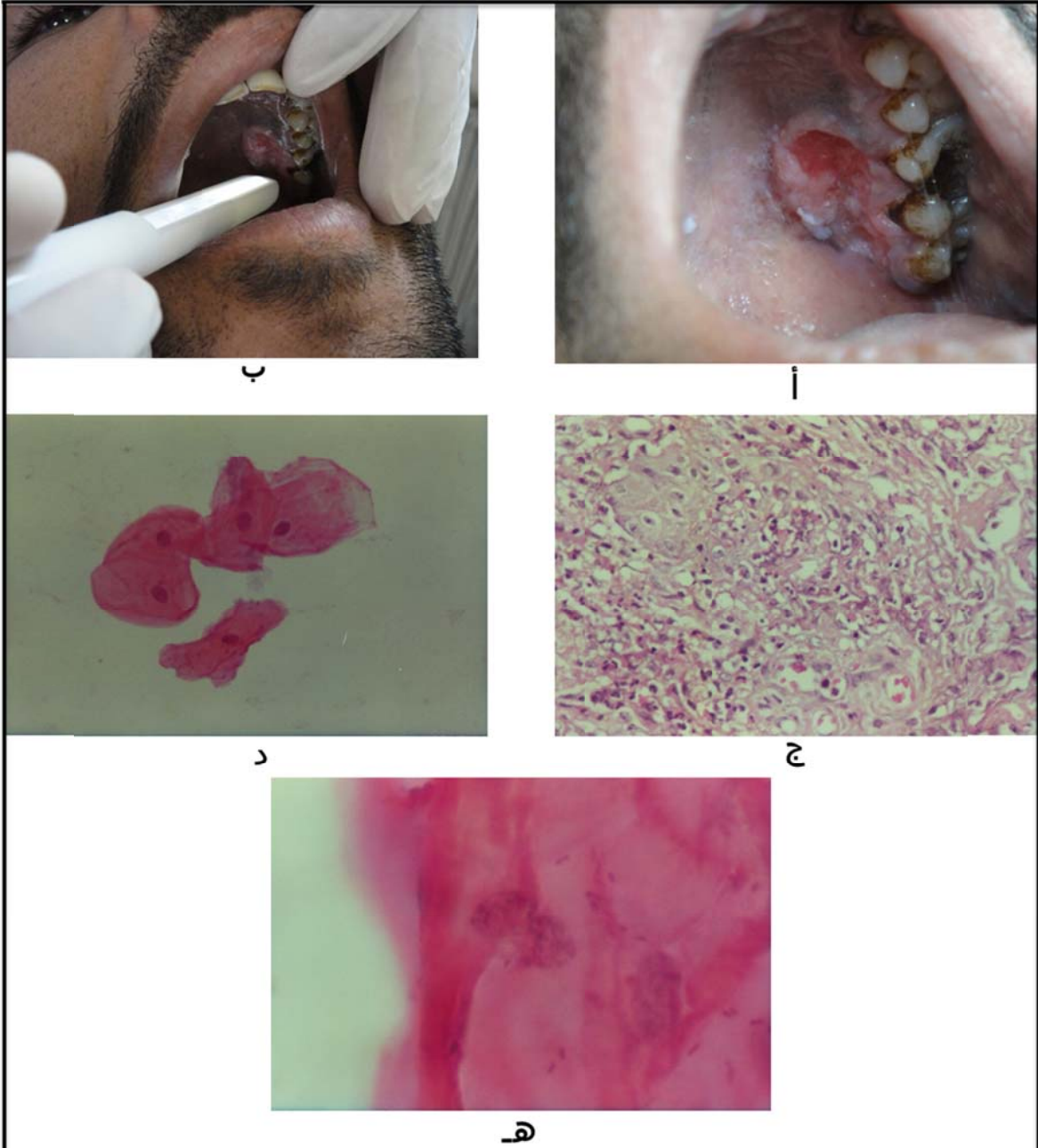


د



هـ

شكل 3-1. آفة لا عرضية على الشفة السفلية شُخصت سرطانياً شائكة الخلايا عند مريض بعمر 63 سنة وبصحة جيدة. (أ) تظهر الآفة سريرياً كأفة متقرحة ومتقرنة. (ب) تظهر الآفة إيجابية عند تطبيق ضوء الـ ViziLite Plus حيث تبدو بلون أبيض مزرق Acetowhite. (ج) صورة نسيجية (تكبير 40) حيث تظهر الخلايا الورمية وكرات النقرن المعكوس. (د) صورة خلوية (تكبير 40) تُظهر وذمة خلوية. (هـ) صورة خلوية (تكبير 100) تظهر تقرناً خلوياً.



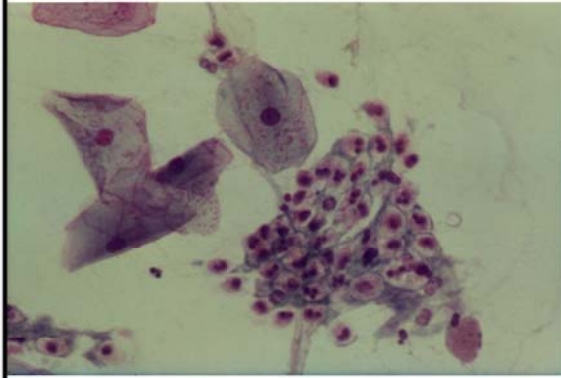
شكل 2-3. آفة عرضية حديثة التطور على الحنك سُخِّصَتْ سرطاناً شائكاً الخلايا عند مريضٍ بعمر 24 سنةٍ وبصحةٍ جيدة. (أ) تظهر الآفة سريرياً كافةً متقرحة. (ب) تظهر الآفة سلبيةً عند تطبيق ضوء الـ ViziLite Plus حيث لم يتغير مظهرها. (ج) صورة نسيجية (تكبير 40) حيث تُظهر الخلايا الورمية متناثرة. (د) صورة خلوية (تكبير 40) تُظهر تعدد أشكال الخلايا. (هـ) صورة خلوية (تكبير 100) تُظهر تكتل الكروماتين.



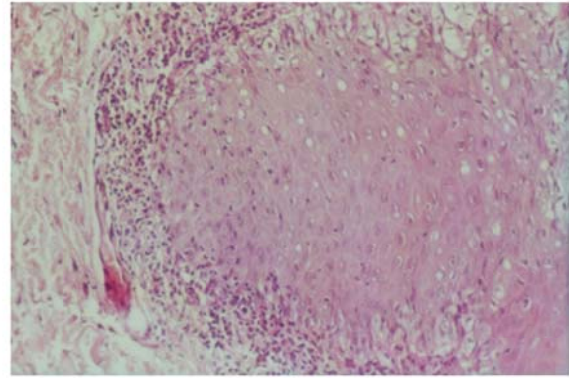
أ



ب



ج



د

شكل 3-3. آفة لا عرضية على المخاطية الخدية شُخصت حزاماً منبسطة عند مريض بعمر 60 سنة مصاب بارتفاع الضغط الشرياني ويتناول أدوية لتنظيمه. (أ) تظهر الآفة سريرياً كخطوط بيضاء. (ب) تظهر الآفة إيجابية عند تطبيق ضوء الـ ViziLite Plus حيث تبدو بلون أبيض مزرقي. (ج) صورة نسيجية (تكبير 40) حيث تظهر الخلايا اللمفاوية كحزام Band تحت الغشاء المخاطي. (د) صورة خلوية (تكبير 40) حيث تظهر خلايا مخاطية ذات أشكال طبيعية مع وجود خلايا دفاعية.



الباب الرابع

المناقشة

Discussion

4-1. الدراسة الأولى: سرطان الفم شائك الخلايا في اليمن: عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص.

4-1-1. قصور/محدودية الدراسة: Study Limitations/Weakness

يؤخذ على هذه الدراسة الوصفية عدة مآخذ لعل أهمها أنها ليست على مستوى المجتمع اليمني بأكمله؛ حيث لا يمكن الجزم حتى الآن بأن المركز الوطني للأورام يغطي كافة محافظات الجمهورية بخدماته العلاجية، أو أنه على الأقل يقوم بتسجيل كافة الحالات في كل المحافظات، حيث لا توجد فروع لهذا المركز في هذه المحافظات، ولا يقوم المركز حتى بتوزيع استمارات خاصة به على المستشفيات الرئيسية في مراكز المحافظات بحيث يقوم الأطباء في هذه المستشفيات بتسجيل حالات الأورام وإرسالها إلى المركز الرئيس بصنعاء. ومما يؤخذ على هذه الدراسة أيضاً انخفاض جودة بيانات المرضى المسجلين، فالمركز لم يعتمد حتى الآن برنامج تسجيل الأورام الإلكتروني Cancer Registry Program، مع أنه متوفر بالمركز إلا أنه لم يتم تدريب كادر وظيفي على العمل عليه حتى الآن، بالإضافة إلى أن من يقوم بتسجيل البيانات موظفون غير مختصين بالأورام أو حتى بالطب لا من قريب ولا من بعيد، ويؤخذ على هذه الدراسة كذلك أن البيانات التي وفرها المركز الوطني للأورام لم تشمل كافة أورام الجسم حيث رفض القائمون على المركز تزويد الباحث ببيانات المرضى المصابين بأورام أخرى -غير مرضى أورام الرأس والعنق- بحجة أنها ليست في صميم اختصاصه.

يُعتبر وجود سجل وطني للأورام جزءاً مهماً لنجاح برامج مكافحة السرطان في أي بلد وتعود فوائده على الفرد والمجتمع على السواء، حيث تقوم هذه المراكز بمهام جد مهمة كحساب معدلات الحدوث والوفيات والبقيا ومعدلات الإمبرضية Morbidity الناجمة عن كل ورم على حدة، كما تقدم بيانات موثوقة لمعرفة نزع الأورام خلال فترة زمنية معينة، وعليه يمكن تقييم برامج مكافحة الأورام التي تم تدشينها ومدى نجاحها وأهمية تعديلها أو إلغائها إذا ثبت فشلها، كما تُساعد

في توجيه وحسن استغلال الموارد والكوادر الصحية المتوفرة، ويبنى على البيانات التي توفرها هذه المراكز برامج مكافحة وفق الأولويات التي تعكسها معدلات الحدوث والوفاة لمختلف الأورام، وتُعتبر هذه البيانات مصدراً غنياً وغير متحيزٍ للباحثين الراغبين في تحليل عوامل الخطر وعوامل الوقاية (Parkin 2008). لهذا كان تدشين المركز الوطني للأورام خطوة هامة في سياق مكافحة السرطان في اليمن، واستبشر به المجتمع كله مرضى وأطباء وباحثين، لكن لم يكن في اهتمام هذا المركز تسجيل حالات الأورام وبيانات المرضى، بل اقتصر دوره فقط -أو هكذا نحا به القائمون عليه- على تقديم الخدمات العلاجية للمرضى مما أفقده دوره كسجل وطني للأورام يمكن الثقة في توثيقه للسرطان على مستوى اليمن.

قبل تدشين العمل بالمركز الوطني للأورام بصنعاء، كان مرضى الأورام -وغيرها من الأمراض- اليمنيون يذهبون للعلاج في الخارج -كمُنحةٍ علاجية من الحكومة اليمنية أو على حسابهم الشخصي-، وحتى بعد بدء العمل بالمركز لا زال الكثير من المرضى يفضلون العلاج خارج اليمن. كانت وجهة هؤلاء المرضى غالباً الأردن فمصر فالعراق (قبل احتلاله عام 2003) فالسعودية فالهند، ومن ثم تأتي غيرها من الدول العربية والأجنبية. قام الباحث بالتواصل مع السجل السعودي للبحث عن مصدرٍ أفضل لبيانات مرضى الأورام اليمنيين، ومع أن جودة هذه البيانات أفضل بكثير من تلك التي وفرها المركز الوطني للأورام، وتشمل بيانات أورام الجسم كافةً عن مدة تمتد لأربعة عشر عاماً، إلا أنها ليست بياناتٍ على المستوى الوطني، أي أنها قد لا تمثل واقع الأورام لدى المجتمع اليمني بدقة. إنَّ جمع بياناتٍ من أكثر من مصدر، وخاصة عندما تختلف تلك المصادر من حيث جودة البيانات ومدى تمثيلها للمجتمع الهدف، يُعدُّ بحد ذاته نقطة ضعفٍ لهذه الدراسة، فمن الراجح أنَّ المرضى المصابين بأورامٍ تحتاج لتدخلاتٍ جراحية دقيقة أو امكانياتٍ

متطورة لتشخيصها و/أو علاجها هم الأكثر احتمالاً للسفر مقارنةً بالمرضى المصابين بالأورام التي يتم علاجها بالأدوية الكيميائية كأورام الدم أو الأورام اللمفاوية -على سبيل المثال-.

لم تشمل بيانات السجلين -اليمني والسعودي- أي معلوماتٍ عن عوامل الخطر كالعادات التي يمارسها المرضى، ولا أي بياناتٍ عن الفترة الزمنية التي انقضت بين أول شكوى للمريض أو ملاحظة أية أعراض وبين مراجعته الأولى للبحث عن تشخيصٍ وعلاجٍ مناسبين، ولا عن الفترة التي انقضت بين مراجعة المريض الأولى وبين تلقيه العلاج، وهذا أخل تماماً بهدف رئيسٍ من أهداف هذه الدراسة وهو تحري عوامل الخطر وأسباب تأخر التشخيص.

يعتقد الباحث أن ما ذكر أعلاه من قصورٍ لهذه الدراسة يُعتبر -بحد ذاته- نتائج مهمةٍ لواقعٍ سيءٍ عن توثيق بيانات الأورام في اليمن تُبرزها هذه الدراسة لأول مرة، ويأمل الباحث أن تستفيد الجهات ذات الاختصاص من تشخيص هذه الدراسة وأن تعمل على تحسين مستوى توثيق الأورام وغيرها من الأمراض. في سياق إنجاز هذه الدراسة، لم يكن بيد الباحث تغيير هذا الواقع السيء، بل كان عليه أن يحاول جاهداً التأكد من مصداقية هذه البيانات بكل وسيلةٍ ممكنةٍ، وعليه فقد كانت مهمة مطابقة البيانات التي وفرها المركز الوطني للأورام مع اضبارات المرضى مضنيةً، لكنها أسفرت عن تعديلاتٍ كثيرةٍ لعل أهمها أنها استثنت 110 حالاتٍ كانت موثقة كأورام فموية أو بلعومية في حين أنها لا تُصنّف علمياً كذلك. من جانبٍ آخر قام الباحث بتحليل بيانات كل مركزٍ على حدة حيث أن جودة البيانات لم تكن متكافئة، وعندما قام الباحث بجمع بيانات مرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا من المركزين، حرص على أن يقدم اختبارات إحصائية لتوضيح مدى تشابه أو اختلاف هذه البيانات. من جانبٍ آخر يشارك اليمن غيره من دول العالم في انتشار التبغ (تدخين السجارة والنارجيلة [وتسمى في اليمن المداعة] وتعاطي التبغ غير المدخن

[ويسمى في اليمن والسعودية الشمة]]، إلا أنَّ اليمن وجنوب المملكة العربية السعودية ينفردان بعادة مضغ القات. تُعتبر العادات سابقة الذكر عوامل الخطر الرئيسية لتطور سرطان الفم في اليمن ولقد أكدت الدراسات أنَّ التبغ عامل خطر رئيس لتطور سرطان الفم إلا أنَّ دور القات في ذلك لا يزال محل خلاف. إضافةً لما ذُكر، تُعتبر الحالة الاقتصادية والاجتماعية المنخفضة وسوء التغذية والافتقار للخدمات الصحية الأولية والثانوية في معظم مناطق اليمن الريفية من العوامل المهمة التي يجب الإشارة إليها والتي لم تشملها -للأسف- بيانات المرضى.

لا يختلف اثنان على أهمية تقديم معدلات الحدوث Incidence Rates بدلاً من التكرارات النسبية Relative Frequencies كما هو الحال في هذه الدراسة، لكنَّ حساب معدلات الحدوث يحتاج إلى بياناتٍ تمثل كافة المجتمع المشتقة منه، وهذا ما تفتقر إليه هذه الدراسة. مع هذا تُعتبر المقارنة بين المجتمعات المختلفة باستخدام التكرارات النسبية وسيلة جيدة وإن كانت غير مباشرة- لقياس ومقارنة الفرق في الخطر المطلق Absolute Risk بين المجتمعات المختلفة، ويكون التكرار النسبي أكثر مصداقيةً عندما تمثل حالات السرطان قيد الدراسة نسبةً صغيرةً من اجمالي سرطانات الجسم (Esteve *et al.* 1994) كما هو الحال في هذه الدراسة.

2-1-4. مناقشة نتائج بيانات المركز الوطني للأورام:

تُظهر هذه الدراسة أنَّ التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن (4.02%) مرتفع نسبياً وتتعارض هذه النتيجة مع دراستين سابقتين في شمال ووسط اليمن حيثُ كان فيهما التكرار النسبي لسرطان الفم أعلى، 18% (Sawair *et al.* 2007) و 8.7% (Al-Thobhani *et al.* 2001)، بينما كان التكرار النسبي المسجل في المناطق الجنوبية من اليمن (2.9%) أقل (Ba Saleem *et al.* 2010). لقد سُجِّل مثل هذا التباين الجغرافي في البلد الواحد في اليمن (Halboub *et al.* 2010).

(2010) والسعودية (Brown *et al.* 2006). وفق تقديرات برنامج GLOBOCAN (Descriptive Epidemiology Group; IARC 2008) وتقارير أخرى (Rawashdeh and Matalaka 2004; Saudi Cancer Registry SCR 2007; de Camargo 2011; Jemal *et al.* 2010; Cancela *et al.* 2010) يُعْتَبَر التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن مرتفعاً مقارنةً بالدول العربية وكثير من دول العالم المتقدمة، لكنه أقل بكثير مقارنةً بما سجلته الدراسات في ميانمار (Oo *et al.* 2011) وباكستان (Bhurgri *et al.* 2000) والهند (Sen *et al.* 2002)، ويُعزى تباين انتشار سرطان الفم عالمياً إلى تباين انتشار عوامل الخطر وأنماط ممارستها وإلى تباين مستويات الوعي والتخديم الصحي في مختلف المناطق الجغرافية على مستوى العالم. في ضوء نتائج هذه الدراسة يجب أن تُؤخذ العلاقة المحتملة بين سرطان الفم في اليمن والعادات التي يمارسها اليمنيون -خاصةً العادات التي ينفرد بها المجتمع اليمني (القات والشمة)- مأخذ الجد.

أظهرت هذه الدراسة -لأول مرة- أن التكرار النسبي لسرطان البلعوم مرتفع (3.18%) على غرار الدراسات الأخرى التي أجريت في اليمن (Al-Thobhani *et al.* 2001; Sawair 2010; Ba Saleem *et al.* 2010; Abdul-Hamid *et al.* 2010; *et al.* 2007). يُصيب سرطان البلعوم الأنفي -والذي يُمثّل أكثر من 89% من سرطانات البلعوم في هذه الدراسة- وبمعدلاتٍ عاليةٍ كلاً من العراقيين (Descriptive Epidemiology Group; IARC 2008) والذكور في الشمال الغربي لأفريقيا (Salem *et al.* 2009) والصينيين (Warnakulasuriya *et al.* 1999b)، ولا يُعْتَبَر التدخين عامل خطر لتطور سرطان البلعوم الأنفي (Morris *et al.* 2000)، بل يعتقد الباحثون تورط بعض الأنماط الغذائية والعوامل الإنتانية كفيروس ابشتاين بار

(Epstein-Barr Virus) إضافةً للتأهب الوراثي في التسبب بهذا السرطان (Warnakulasuriya *et al.* 1999b; Andejani *et al.* 2004).

أظهرت الدراسة أنَّ اللسان أكثر المناطق الفموية إصابةً بسرطان الفم، وهذا يتفق مع التقارير السابقة من اليمن (Sawair *et al.* 2007; Ba Saleem *et al.* 2010; Halboub *et al.* 2010) والسعودية (Saudi Cancer Registry SCR 2007) والكويت (Morris *et al.* 2000) وميانمار (Oo *et al.* 2011) ومعظم دول العالم النامية والمتقدمة على السواء (de Camargo Cancela *et al.* 2010). مع هذا توجد تباينات جغرافية على مستوى العالم من حيث مواقع الإصابة الفموية، ففي جنوب آسيا الوسطى سُجِّلت أعلى معدلات الإصابة في المخاطية الخدية حيث يتم وضع مضغة التتبول (Sen *et al.* 2002; Bhurgri 2005; de Camargo Cancela *et al.* 2010)، وفي العراق (Al-Rawi and Talabani 2008) وأستراليا (Abreu *et al.* 2009) سُجِّلت أعلى معدلات الإصابة في الشفة، بينما سجلت اللثة أعلى معدلات الإصابة في زيمبابوي (Chidzonga and Mahomva 2006) ونيجيريا (Oji and Chukwuneke 2007). مع أنَّ القات و/أو الشمة لا يكون/يكونا على تماسٍ مباشر مع اللسان كما هو الحال بالنسبة للمخاطية الخدية و/أو الدهليزية، إلَّا أنَّ إصابتهما أكثر من غيرها من المناطق الفموية قد يُعزى إلى حقيقة أنها من المناطق عالية الخطورة High Risk Areas في الفم (Mashberg and Samit 1995)، وقد يُعزى لوجود عوامل خطورةٍ أخرى مجهولة تؤثر في اللسان أكثر من غيره، وقد يُعزى إليهما معاً.

وفقاً لعلم الباحث، تُعتبر هذه الدراسة الأولى التي وثقت توزع سرطاني الفم والبلعوم في محافظات اليمن المختلفة. لقد كانت نسب الإصابة بسرطان الفم عاليةً في محافظات الحديدة

وحجة والمحويت مقارنة بالمحافظات الأخرى حيث كان سرطان البلعوم أكثر تكراراً تقريباً. من المعلوم أنَّ انتشار عادتي مضغ الشمة وتدخين المداعة مرتفع في المحافظات الثلاث المذكور آنفاً، بل يمكن القول أنهما تكادا تكونان مقتصرتين على هذه المحافظات دون غيرها، ويمارسهما الذكور والإناث وإن بدأتا بالانحسار بين جيل الشباب. إضافةً لما ذُكر، يُعتَبَر سكان هذه المحافظات الأفقر في اليمن ومستوياتهم التعليمية والصحية وحالتهم الغذائية منخفضة والتخديم الصحي أقل بالمقارنة مع المحافظات اليمنية الأخرى. بصرف النظر عن عدم توفر بيانات عوامل الخطر، وفي ضوء حقيقة أنَّ عادة مضغ القات منتشرةً بطول اليمن وعرضها، يُستشف من نتائج هذه الدراسة ما يؤكد وجود علاقةٍ بين عادتي مضغ الشمة وتدخين المداعة والإصابة بسرطان الفم.

تسمح التقاليد والأعراف للذكور بممارسة عاداتٍ قد يستهجن المجتمع الإناث إذا مارسنها - كالتدخين مثلاً-، أي أنَّ الذكور أكثر عرضة للإصابة بسرطان الفم مقارنةً بالإناث، وهذا ما أشارت إليه معظم الدراسات التي أُجريت في اليمن (Abdul- Al-Thobhani *et al.* 2001; Hamid *et al.* 2010; Ba Saleem *et al.* 2010; Bhurgri *et al.*) وغيرها من البلدان (2000; Saudi Cancer Registry SCR 2007; de Camargo Cancela *et al.* 2011; Jemal *et al.* 2011; Oo *et al.* 2010). مع هذا كانت نسبة إصابة الذكور والإناث بسرطان الفم في هذه الدراسة متقاربة، بينما ذهب Sawair وزملائه (Sawair *et al.* 2007) إلى أبعد من ذلك فكانت نسبة إصابة الإناث اليمنيات في دراستهم أعلى من نسبة إصابة الذكور. لا يمكن تفسير اختلاف هذه النتيجة عن نتائج الدراسات الأخرى على مستوى العالم، لكن على مستوى اليمن يمكن القول بأنَّ الدراسات السابقة اعتمدت على بياناتٍ من مستشفيات أو مراكز تشخيصٍ نسيجيٍّ مختلفة قد تُمثِّل الواقع في النطاق الجغرافي الذي تخدمه تلك المستشفيات أو

المراكز، ولا يُعتقد بأنها ممثلة للواقع في اليمن ككل، بينما اعتمدت هذه الدراسة على بياناتٍ أشمل قد تعكس الواقع في اليمن ككل إلى حدٍ بعيدٍ وخاصةً في ظل تضارب نتائج الدراسات السابقة كما أُشير آنفاً.

اتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج غيرها من الدراسات السابقة في اليمن (Al-Thobhani *et al.* 2001; Sawair *et al.* 2007; Abdul-Hamid *et al.* 2010; Ba Saleem *et al.* 2010) وغيرها من البلدان (Oji and Sen *et al.* 2002; Bhurgri *et al.* 2000; Chukwuneke 2007; Saudi Cancer Registry SCR 2007; Jemal *et al.* 2011) بأن نسبة إصابة الذكور بسرطان البلعوم أعلى من نسبة إصابة الإناث. قد يكون غطاء الوجه الذي تلبسه النساء في اليمن (البرقع) سبباً لانخفاض إصابتهن بسرطان البلعوم الأنفي، الذي يُمثّل 89% من حالات سرطان البلعوم في هذه الدراسة، حيثُ يقلل من احتمال إصابتهن بفيروس ابشتاين بار الذي يُعتقد أنّه العامل المسبب للإصابة بهذا السرطان (Andejani *et al.* 2004).

كان متوسط عمر مرضى سرطان الفم في هذه الدراسة (14.3 ± 58.38 سنة) مقارباً لما تم تسجيله في دراساتٍ سابقة في اليمن (Sawair *et al.* 2007; Halboub *et al.* 2010) والعراق (Al-Rawi and Talabani 2008) لكنّه أقل من متوسط أعمار نظرائهم في السعودية (Allard *et al.* 1999) ومعظم دول العالم المتقدمة (Quaglia *et al.* 2007). في المقابل يُعتبَر متوسط عمر مرضى سرطان الفم اليمنيين أكبر مقارنةً بمتوسط أعمار نظرائهم في باكستان (Bhurgri 2005) وميانمار (Oo *et al.* 2011) وزيمبابوي (Chidzonga and Mahomva 2006) ونيجيريا (Oji and Chukwuneke 2007). قد يُعزى تباين أعمار مرضى سرطان الفم من بلدٍ لآخر إلى تباين انتشار عوامل الخطر وشدة Intensity ومدة ممارستها وعمر المرضى

عند استهلال ممارستها Onset في مناطق العالم المختلفة. تبدأ ممارسة عادة مضغ القات في اليمن في نهاية العقد الثاني غالباً، وتتم ممارستها مرةً في الاسبوع على أقل تقدير ويومياً كحدٍ أقصى، بينما تبدأ ممارسة عادتي مضغ الشمة وتدخين المداعة أبكر بقليل لكنهما تُمارسان أكثر من مرةٍ في اليوم. مع هذا لا يجدر تجاهل دور المستوى الاجتماعي الاقتصادي ومستويات الوعي والتخديم الصحي والتغذية وما ينجم عن تباينها من بلدٍ لآخر على مستوى العالم من اختلافاتٍ في معدلات الإصابة بسرطان الفم وغيره واختلافاتٍ في متوسطات أعمار المرضى.

يُصاب المرضى اليمنيون بسرطان البلعوم في سنٍ مبكرةٍ مقارنةً بمرضى سرطان الفم، ويصاب 65% منهم بعمر الأربعين أو أقل، وقد سُجّلت الإصابة بهذا السرطان في سنٍ مبكرةٍ كذلك في كلٍ من السعودية (Andejani *et al.* 2004) والكويت (Morris *et al.* 2000). قد يُستشف من هذه النتيجة أنّ النسيج البلعومية أكثر قابليةً للتأثر بعوامل الخطر المعروفة، أو أنّ هنالك عوامل أخرى غير معروفة يتعرض لها هؤلاء المرضى وتؤثر انتقائياً على البلعوم، أو كلاهما معاً.

أظهرت الدراسة أنّ السرطان البشري شائك الخلايا كان أكثر أنماط سرطان الفم النسيجية تكراراً، على عكس سرطان البلعوم، وهذا يتفق مع نتائج دراساتٍ أخرى أجريت في باكستان (Bhurgri 2005) وميانمار (Oo *et al.* 2011) وزمبابوي (Oji and Chukwuneke 2007)، وفي الوقت نفسه كانت أكثر حالات سرطان الفم جيدة ومتوسطة التمايز النسيجي، في حين كانت أكثر حالات سرطان البلعوم سيئة التمايز أو غير متميزة بالمرة. إضافةً إلى كون الفم أسهل وصولاً للتشخيص العياني من البلعوم، قد تُفسر النتائج المذكورة أعلاه انخفاض نسبة مرضى سرطان الفم الذين تم تشخيصهم في مراحل متقدمة (امتداد للنسج المجاورة أو انتقالاتٍ بعيدة)

مقارنةً بمرضى سرطان البلعوم. لقد كانت نسبة المرضى المصابين بسرطاني الفم والبلعوم ممن تم تشخيصهم في مراحل موضعية Localized منخفضةً، 10% و 2% على التوالي، ولكن قد تكون هذه التقديرات أقل بكثير من الواقع، فمرحلة الورم لم تكن محددة في 18.5% و 20.9% من حالات سرطاني الفم والبلعوم على التوالي، ومن المحتمل أيضاً أن المراكز الصحية الحكومية والخاصة قد لا تحيل المرضى المصابين بسرطان الفم أو البلعوم إذا شُخصت الحالات في مراحل مبكرة باعتبار أن ما تم تقديمه لهم من علاج يُعْتَبَر كافياً ولا حاجة لمزيد من العلاج أو التقصي، وعليه فمثل هؤلاء المرضى لا يتم تسجيلهم مما يؤثر على مصداقية البيانات فيما يخص مرحلة الورم بالذات. مع هذا لا يُمكن تجاهل انخفاض مستوى الوعي والمعرفة الصحية لدى هؤلاء المرضى، وضعف الموارد الصحية الأولية والثانوية المتاحة لهم، وما ينجم عن هذه العوامل من تأخر في تشخيص حالات السرطان اجمالاً.

3-1-4. مناقشة نتائج السجل السعودي للأورام:

سيتم التطرق للنتائج التي ينفرد بها هذا الجزء من الدراسة عن الجزء السابق، أما النتائج المتشابهة فسيتم الإشارة إليها في المناقشة دون التفصيل حيث أن مناقشتها لا تختلف كثيراً عن مناقشة الجزء السابق، فعلى سبيل المثال كانت النتائج المتعلقة بعمر المرضى و التكرارات النسبية لسرطاني الفم والبلعوم متشابهة ولذا فمناقشتها في كل جزءٍ على حدةٍ سيكون تكراراً لا فائدة منه.

كما ذُكر سابقاً أن عدم توفر مركز متخصص بعلاج الأورام في اليمن قبل عام 2005 ألزم الدولة منح المصابين بأورامٍ خبيثة فرصٍ للعلاج بالخارج على حسابها، ومن الدول التي كان اليمنيون يقصدونها -ولا زالوا- المملكة العربية السعودية، وحتى بعد تحسن إمكانات معالجة الأورام في اليمن لا زال بعض المقتدرين يفضلون العلاج في السعودية وغيرها من الدول. يُمكن التأكيد بأن

البيانات التي وفرها المركز السعودي للأورام بيانات موثوقة، وبناءً عليها يمكن تحجيم مشكلة السرطان وفق مناطق الجسم المختلفة، فالبيانات جيدة التوثيق خلال فترة 14 سنة دون وجود فوارق كبيرة بين سنوات التسجيل، وعليه فالاعتماد عليها لتقييم حجم مشكلة سرطاني الفم والبلعوم وغيرهما من سرطانات الجسم في اليمن يُعتبر دقيقاً.

كانت التكرارات النسبية لسرطاني الفم والبلعوم في هذا الجزء من الدراسة (3.7% و 4.2% على التوالي) مقارنة لتقديرات الجزء السابق (4.02% و 3.18% على التوالي) وإن كانت التقديرات معكوسة، وعليه سيتم التركيز في الفقرات اللاحقة من المناقشة على ترتيب سرطاني الفم والبلعوم بدلاً من التكرارات النسبية التي نوقشت في الجزء السابق.

جاء سرطان الفم - لدى الجنسين - في الترتيب الثامن بين سرطانات الجسم وفق نتائج هذا الجزء من الدراسة، وهذا يتعارض مع نتائج دراستين مختلفتين في المناطق الشمالية والوسطى من اليمن اعتمدتا على بيانات مستشفيات محلية Hospital-Based Studies، حيثُ خلصتا إلى أنَّ ترتيب سرطان الفم كان الأول (Sawair *et al.* 2007) و الخامس (Al-Thobhani *et al.* 2001)، ويتعارض مع تقدير ترتيبه في المناطق الجنوبية من اليمن حيث كان الثالث عشر (Ba 2010). لقد سُجِّل مثل هذا التباين الجغرافي في البلد الواحد في اليمن (Saleem *et al.* 2010). (Halboub *et al.* 2010) والسعودية (Brown *et al.* 2006).

وفقاً لتقديرات برنامج GLOBOCAN (Descriptive Epidemiology Group;) (IARC 2008) وغيرها من الدراسات (Saudi Rawashdeh and Matalaka 2004; Cancer Registry SCR 2007; de Camargo Cancela *et al.* 2010; Jemal *et al.* 2011) يبدو أنَّ سرطان الفم يأتي في مراتب متقدمة مقارنةً بغيره من الدول العربية والدول

المتقدمة، لكنَّ التقديرات المسجلة في ميانمار (Oo *et al.* 2011) وباكستان (Bhurgri 2005) والهند (Sen *et al.* 2002) تؤكد أنَّ هذا السرطان يأتي في الخمس المراتب الأولى، ويُعزى مثل هذا التباين الجغرافي إلى تباين انتشار عوامل الخطر المختلفة وأنماط ممارستها وإلى مستويات الوعي والتخديم الصحي على مستوى العالم. في ضوء هذه النتائج يجب أن تُؤخذ العلاقة المحتملة بين العادات التي يمارسها اليمنيون، وخاصة القات، والإصابة بسرطان الفم محمل الجد.

في هذا الجزء من الدراسة كان التكرار النسبي لسرطان البلعوم أعلى من التكرار النسبي لسرطان الفم -بعكس الجزء الأول-؛، لكنَّ يُمكن القول إجمالاً أنَّ نتائج الجزئين معاً يؤكدان ولأول مرة أنَّ التكرار النسبي لسرطان البلعوم مرتفعاً في اليمن بعكس ما وثقته الدراسات السابقة (Al-Thobhani *et al.* 2001; Sawair *et al.* 2007; Abdul-Hamid *et al.* 2010; Ba Saleem *et al.* 2010). يظهر أنَّ هذه النتيجة أقرب للواقع من نتائج الدراسات السابقة لأنَّ التكرارين النسبيين لسرطاني الفم والبلعوم في المملكة العربية السعودية متساويين تقريباً (Saudi Cancer Registry SCR 2007) وإنَّ كانا أقلَّ ممَّا سجلته هذه الدراسة-، ومن المعلوم أنَّ المجتمعين اليمني والسعودي يشتركان في كثيرٍ من العادات والتقاليد ناهيك عن الوحدة الجغرافية. في المقابل تُظهر الأرقام المسجلة في مصر (Attar *et al.* 2010) وميانمار (Oo *et al.* 2011) والولايات المتحدة (Jemal *et al.* 2011) وإنجلترا (Doobaree *et al.* 2009) وباكستان (Bhurgri *et al.* 2006) والهند (Sen *et al.* 2002) أنَّ التكرار النسبي لسرطان البلعوم منخفضٌ في هذه البلدان مقارنةً بالتكرار النسبي لسرطان الفم.

اتفقت نتائج هذا الجزء من الدراسة مع نتائج الجزء الأول بأنَّ الذكور يُصابون بسرطان البلعوم أكثر من النساء، كما اتفقت نتائجهما أيضاً من حيث توزع سرطاني الفم والبلعوم: فاللسان

أكثر المناطق الفموية إصابةً بسرطان الفم، والبلعوم الأنفي أكثر مناطق البلعوم إصابةً بسرطان البلعوم، واتفق الجزآن أيضاً في نتائج أعمار المرضى المصابين بأي من السرطانين، وكذلك اتفق الجزآن من حيث تباين توزع سرطاني الفم والبلعوم وفق التمايز النسيجي ومرحلة الورم. لقد نوقشت هذه النتائج بإسهاب في فقرات سابقة (أنظر 4-1-2).

يجب التأكيد هنا أن أكثر من 96% من الحالات المسجلة في اليمن والسعودية مثبتة بتقارير نسيجية Histologically verified، كما يجب التأكيد على أن الباحث تأكد من عدم تكرار بعض الحالات المسجلة في اليمن أكثر من مرة وذلك عن طريق مطابقة البيانات التي وُقِّرت له مع اضطرابات المرضى الموافقة، أما بالنسبة لبيانات المرضى المسجلين بالسعودية فبرنامج سجل الأورام الالكتروني يقوم بذلك اعتماداً على أكثر من معيار: اسم المريض وعمره ونوع الورم وتاريخ التسجيل.... الخ. هذا يزيد من مصداقية وموثوقية البيانات وعليه مصداقية وموثوقية نتائج الدراسة.

4-1-4. مناقشة نتائج السرطان الفموي البشري شائك الخلايا:

لقد جذب تطور سرطان الفم البشري شائك الخلايا بأعمار مبكرة (أصغر من 40 أو 45 سنة) انتباه العالم، فهذا السرطان يُعتَبَر مرضاً شيخوخياً، أي يُصيب كبار العمر غالباً ابتداءً بالعقد السادس من العمر فصاعداً، ومن النادر أن يُصيب صغار العمر، ففي الدول المتقدمة لا تتجاوز نسبة إصابة هذه الشريحة العمرية 4-6% (Warnakulasuriya et al. 2003; Howell et al. 2010)، بينما سُجِّلَت نسب أعلى في المناطق الجغرافية ذات معدلات الإصابة المرتفعة (Iamaroon et al. 2004) وغيرها من الدول النامية (Effiom et al. 2008). في هذا الجزء من الدراسة بلغت نسبة المصابين بعمر الأربعين سنة فأصغر 13%، وبلغت نسبة المصابين بعمر 45 سنة فأصغر 24%، ومع أن هذه النسبة مساوية لما سُجِّلَ في إيران (13% بعمر 40

سنة فأسغر) (Falaki *et al.* 2011)، إلا أنها أقل بكثير من النسبة المسجلة في الأردن (16% بعمر 45 سنة فأسغر) (Rawashdeh and Matalaka 2004)، وأقل حتى من النسب المسجلة في بعض البلدان التي يُعدّ فيها السرطان الفموي البشري شائع الخلايا عبئاً وطنياً، ففي سريلانكا بلغت نسبة المصابين بعمر 40 سنة فأسغر 5.5% (Siriwardena *et al.* 2006)، بينما بلغت نسبة المصابين في البرازيل (Ribeiro *et al.* 2009) وتايلند (Iamaroon *et al.* 2004) بعمر 45 سنة فأسغر 12% و 13% على التوالي. في المقابل تم تسجيل نسب أعلى للإصابة بأعمار صغيرة في كل من الهند (Subapriya *et al.* 2007) وميانمار (Oo *et al.* 2011)؛ فحوالي 17% و 30% من المصابين كانوا بعمر 40 و 45 سنة فأسغر على التوالي، لكن أعلى نسب (30-40%) للإصابة بالسرطان الفموي البشري شائع الخلايا بأعمار صغيرة (40 سنة فأسغر) قد سُجّلت في نيجيريا (Oji and Chukwuneke 2007; Effiom *et al.* 2011; Adisa *et al.* 2008). يعتقد البعض أنّ هذا النوع من السرطان أسوأ من السرطان الفموي البشري التقليدي -إذا صح التعبير- الذي يُصيب كبار العمر، ويبررون ادعائهم بأن سلوكه الحيوي أكثر عدوانية (Popovtzer *et al.* 2004)؛ مع هذا لا تزال التقارير حول هذا الموضوع قليلة ومتضاربة (Llewellyn *et al.* 2004b; Sasaki *et al.* 2005; Ribeiro *et al.* 2009)، ولا يزال موضوع ممارسة المرضى صغار العمر للعادات الخطرة، كالتدخين والكحول، وشدة تعرضهم لها بالمقارنة مع كبار العمر، لا يزال موضع جدل (Mackenzie *et al.* 2000; Llewellyn *et al.* 2003; Falaki *et al.* 2011).

لم تتوفر للباحث بيانات عن ممارسة مرضى هذا الجزء من الدراسة للعادات التي تُعتبر عوامل خطر للإصابة بسرطان الفم كمضغ القات والشمة والتبغ بكل أشكاله، مع هذا لا يعتقد

الباحث أنَّ انتشار عوامل الخطر هذه بين صغار العمر مختلفة عن انتشارها بين كبار العمر في اليمن، لكنَّه من المنطقي أن المصابين من صغار العمر قد مارسوا هذه العادات لفترةٍ أقصر، وعليه إمَّا أن تكون هذه الشريحة العمرية تمارس هذه العادات بتكرارٍ أشد More Intense، أو أنهم يتعرضون لعامل/عوامل خطرٍ غير معروفة، أو كليهما. من جانبٍ آخر تُعزى الزيادة التي لوحظت في العقدين الأخيرين في معدلات الإصابة بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا وخاصةً منطقتي البلعوم الفموي واللوزات لدى صغار العمر، تُعزى إلى الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري، وهذه الإصابة بدورها تُعزى لارتفاع معدلات ممارسة الجنس الفموي مع العديد من الشركاء (Mehta et al. 2010). لم يتم تضمين سرطاني البلعوم الفموي واللوزات في هذه الدراسة، بالإضافة إلى أنَّه من غير المتوقع أن تكون ممارسة الجنس الفموي و/أو تعدد الشركاء شائعين في بلدٍ محافظٍ دينياً وتقليدياً كاليمن، مع هذا، وفي ضوء ارتفاع نسبة المصابين بأعمارٍ صغيرة، لا يمكن تجاهل فرضية تورط فيروس الورم الحليمي البشري.

يُعتَبَر تشخيص السرطان الفموي البشري شائك الخلايا في مراحل متقدمة (ممتد إلى النسيج المجاورة أو وجود انتقالاتٍ بعيدة) مؤشراً سيئاً لمعدلات البقاء وجودة حياة المرضى، كما أنَّه يُمثِّل عبئاً على الامكانيات الصحية. تم تشخيص قرابة 62% من المرضى في هذا الجزء من الدراسة في مراحل متقدمة، وهذا يعكس انخفاض مستوى المعرفة الصحية والوعي الصحي لدى اليمنيين، إضافةً لذلك فالمراكز الصحية الأولية تكاد تكون منعدمة في معظم مناطق اليمن، ناهيك عن الافتقار إلى المراكز التخصصية في كثيرٍ من المدن اليمنية، كما لا يُمكن تجاوز الحقيقة المرة بانتشار الأمية والفقر وسوء التغذية وما ينجم عنها جميعاً من ارتفاعٍ في معدلات الإصابة بالأمراض الموهنة Debilitating Diseases. لا تختلف الحال كثيراً في البلدان ذات الظروف

المشابهة تقريباً لظروف اليمن، ففي كلٍ من نيجيريا (Oji and Chukwuneke 2007) وتايلند (Sargeran *et al.* 2004) والبرازيل (Ribeiro *et al.* 2009) وإيران (Sargeran *et al.* 2006) سُجِّلت نسبٌ عالية من السرطان الفموي البشري شائك الخلايا في مراحل متقدمة (100% و 73% و 65% و 50% على التوالي)، وفي المقابل يتم تشخيص هذا الورم في مراحل مبكرة في البلدان المتقدمة (Sasaki *et al.* 2005; Lam *et al.* 2007; Ariyoshi *et al.* 2010; Han *et al.* 2008). من جهةٍ أخرى لا يُمكن تفسير الفرق الذي أظهرته الدراسة بين الجنسين من حيث مرحلة الورم، ولربما أنَّ هذا الفرق ليس حقيقياً، فبالإضافة إلى قيمة مستوى الدلالة (0.047) التي اقتربت من 0.05، لم تكن مرحلة الورم محددة لدى 15.8% من الذكور و 21.6% من الإناث.

كما هو الحال بالنسبة لمرحلة الورم، تُظهر درجات التمايز النسيجي اختلافاتٍ من منطقةٍ جغرافيةٍ لأخرى، ويُعتقد أنَّ تباين انتشار عوامل الخطر على مستوى العالم وتباين شدة ممارستها، أو كليهما سبباً لذلك، بينما يُضيف البعض تورط العامل الوراثي (Siriwardena *et al.* 2007). بلغت نسبة السرطانات جيدة ومتوسطة التمايز في هذا الجزء من الدراسة 81%، وهذا يتفق مع ما سُجِّل في كلٍ من إيران (Falaki *et al.* 2011) وتايلند (Iamaroon *et al.* 2004)، بينما يتعارض مع ما تم تسجيله في نيجيريا (Effiom *et al.* 2008) وأستراليا (Lam *et al.* 2007) حيث طغت حالات السرطان سيء التمايز النسيجي (47% و 35% على التوالي) على درجات التمايز الأخرى.

تُعتبر كلٌّ من مرحلة الورم ودرجة التمايز النسيجي من المؤشرات الهامة للتنبؤ بمعدلات البقاء لمرضى السرطان الفموي البشري شائك الخلايا. بناءً على هذه الحقيقة، ودعمًا لنتائج

دراساتٍ سابقة (Llewellyn *et al.* 2001; Llewellyn *et al.* 2003; Llewellyn *et al.* 2004a)، فإنَّ هذا السرطان لدى صغار العمر باليمن يُعدُّ أسوأ منه لدى كبار العمر في ضوء توزع كلٍّ من مرحلة الورم ودرجة التمايز. في المقابل تُشير تقارير أخرى أنَّه لا توجد سماتٌ سريرية أو نسيجية قد تميز فئةً عمريةً عن أخرى (lamaroon *et al.* 2004; Sasaki *et al.* 2005;) (Ribeiro *et al.* 2009)، إلا أن Siriwardena وزملاءه (2007) يؤكدون وجود فروقٍ واضحة على المستوى الجزيئي بين حالاتٍ ذات درجات تمايزٍ متشابهة لدى الفئتين العمريتين المذكورة سلفاً، وتمثلت هذه الفروق بظهور زيغ نووي Nuclear Aberration وزيادة في النشاط التكاثري في حالات السرطان لدى صغار العمر. من جانبٍ آخر تشير الدراسات إلى أنَّ السرطان الناجم عن الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري غير متميزة غالباً (Mehta *et al.* 2010)، ممَّا يُسلط الضوء على دوره المحتمل في ارتفاع نسبة حالات السرطان سيئة التمايز وغير المتميزة لدى صغار العمر في اليمن.

العديد من اليمنيين ممَّن سُجلوا في السعودية هم من الذكور المهاجرين للعمل في السعودية، وعدد منهم إمَّا أن يكونوا عازبين أو تركوا عوائلهم باليمن، وهذا ما يفسِّر انخفاض نسبة الإناث اللاتي تم تسجيلهن بالسعودية مقارنةً بنظرائهن اللاتي تم تسجيلهن في اليمن. في سياقٍ آخر، قد يكون تباين جودة البيانات سبباً في ظهور الفروق السريرية والنسجية وفق بلد التسجيل، فكما ذُكر سابقاً يُعدُّ السجل السعودي للأورام من أقدم السجلات بالمنطقة، ويعتمد على المعايير العالمية في توثيقه لحالات الأورام عبر مراكز فرعية موزعة على مناطق السعودية الرئيسية، إضافةً إلى أنَّه يوزع استماراتٍ خاصة بمرضى الأورام على كل المستشفيات الخاصة والعامة لتوثيق الحالات التي تراجعها ومن ثمَّ إرسالها إلى المركز الرئيس بالرياض، ويعتمد في توثيقه النهائي منذ

تأسيسه على برنامج الكتروني مخصص للسجلات على مستوى العالم، ويقوم بإدخال البيانات موظفون مختصون ومتدربون على وبائيات الأورام وتحت إشراف مختصين بالأورام وببائياتها. في المقابل، لم يُفَعَّل المركز الوطني للأورام حتى الآن البرنامج الإلكتروني لتسجيل الأورام رغم توفره، ولا توجد استمارات متخصصة لتفريغ بيانات المرضى، ويقوم بإدخال البيانات موظفون غير متدربين ولا دراية لهم ببائيات الأورام ولا بمعايير التسجيل المعتمدة عالمياً، ولا يوجد عليهم إشراف مباشر من ذوي الاختصاص، لذا فقد واجه الباحث صعوباتٍ جمةً في مطابقة البيانات التي وفرها المركز مع اضبارات المرضى وتنقيحها.

4-2. الدراسة الثانية: المظاهر والموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيل السرطانية وعلاقتها بالموجودات النسيجية.

4-2-1. قصور/محدودية الدراسة: Study Limitations/Weakness

يُؤخذ على هذه الدراسة أنها لم تشمل عدداً كافياً من حالات سرطان الفم والآفات محتملة الخباثة، ويُعزى ذلك إلى الاعتماد على المرضى المراجعين لكلية طب الأسنان، وبدرجة أكبر إلى الاعتماد على المرضى المراجعين لقسم طب الفم، ومعظم هؤلاء المرضى -إن لم يكن جميعهم- يراجعون غالباً لأسبابٍ سنيةٍ أو لثويةٍ، كما أنهم لا يُراجعون إلا عند ظهور أعراضٍ أو علاماتٍ تدفعهم للبحث عن معالجة، في حين لا تتظاهر الآفات الفموية الخبيثة في مراحلها المبكرة بأعراضٍ أو علاماتٍ قد تستلزم البحث عن التشخيص والعلاج المناسبين -من وجهة نظر المرضى المصابين-، أمّا الآفات الفموية محتملة الخباثة فلا تتظاهر بأعراضٍ مطلقاً، وقد يُلاحظ عددٌ من المرضى المصابين بها وجودها لكنهم لا يعيرونها أي اهتمام (Neville and Day 2002). إضافةً لهذا العامل المتعلق بالمرضى، فإنّه لا يُمكن إغفال عامل المكان -أي كلية طب الأسنان- فالمرضى المصابون بآفاتٍ فمويةٍ عرضيةٍ لا يراجعون الكلية بقدر ما يراجعون المشافي العامة لأنّهم ينظرون إلى الكلية كمركز للمعالجات السنية فقط -ويُعذّرون في ذلك-، بل أنّ عدداً من المرضى المصابين بسرطان الفم يُحالون إلى الكلية من تلك المشافي للاستشارة غالباً وأحياناً للمعالجة، وقد تطلب تلك المشافي إرسال أخصائي من الكلية إمّا للاستشارة أو المشاركة في المعالجة، ومثال ذلك التعاون القائم بين قسم جراحة الأنف والأذن والحنجرة بمشفى المواساة وقسم جراحة الوجه والفكين بكلية طب الأسنان. لكنّ الأسباب السابقة لا تعفي الباحث من واجبه في البحث عن مرضى الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، وهنا تجدر الإشارة إلى أنّ الباحث قد وازبط على الدوام -وفق طلبٍ رسمي- بكلٍ من مشفى المواساة ومشفى البيروني، إلا أنّ عدد المرضى المصابين بأورام الفم المراجعين لمشفى المواساة كان قليلاً جداً (حالة سرطان لسان واحدة خلال شهر)، إضافةً إلى أنّ

مرحلة الورم لهذا المريض كانت متقدمة، ولا توجد حالات آفات محتملة الخباثة تُراجع المشفى. في السياق نفسه كانت معظم إصابات المرضى الذين يُراجعون وحدة سرطانات الرأس والعنق بمشفى البيروني هي سرطانات البلعوم والحنجرة، وعدداً قليلاً من سرطان الفم، لكنها جميعاً كانت في مراحل متقدمة، وتخضع للمعالجة الشعاعية و/أو الكيماوية، ومعظمها قد خضعت لمعالجة جراحية. بناءً على ما سبق ذكره يتبين جلياً أنَّ أنسب وسيلة لتجنيد مرضى الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة -في سياق البحث العلمي-، وتشخيصها وعلاجها -في سياق تقديم الخدمة الطبية الملائمة- هي الاعتماد على الفحص الانتهازي الاختياري للمرضى عاليي الخطورة ممن يراجعون قسم طب الفم بكلية طب الأسنان، أو ممن يُحالون من الأقسام الأخرى بالكلية. توجد في عدد من الدول المتقدمة مراكز متخصصة ملحقه بكليات طب الأسنان، هدفها علاج المرضى المصابين بهذه الآفات وتوثيق بياناتهم الديموغرافية والسريية وغيرها، وتُعتبر هذه المراكز مصدراً هاماً لدراسة سلوك هذه الآفات (Thomson *et al.* 2008).

بناءً على ما سبق ذكره فقد تُنتقد هذه الدراسة بأنَّ العينة لا تُمثِّل المجتمع الذي يجب أنْ تُمثِّله (مرضى سرطان الفم والآفات الفموية محتملة الخباثة) -كما يُشير عنوان هذه الدراسة-، وهذا النقد في محله، إلاَّ أنَّه في حدود مكان وزمان الدراسة يُمكن التأكيد بأنَّ العينة تُمثِّل المرضى المصابين بسرطان الفم في مراحله المبكرة ومرضى الآفات الفموية محتملة الخباثة ممن يراجعون كلية طب الأسنان بجامعة دمشق، ولن يكون من المبالغ فيه الادعاء بأنَّ عينة هذه الدراسة قد تُمثِّل هذه الفئة من المرضى ممن يراجعون كليات طب الأسنان في سورية.

يُؤخذ على هذه الدراسة أيضاً اعتماد معيار شخصي Subjective في تحديد كون الآفة مشكوك بها -على المستوى السريري- وبحاجة للخزج الجراحي، حيثُ من المحتمل أنْ ينجم عن

ذلك إيجابية كاذبة وبذلك يكون المريض قد تعرض لأذية جراحية ناهيك عن الأذية النفسية. لكن يجب التأكيد على أن التشخيص السريري كان يتم بالتوافق مع الأستاذ المشرف، كما أنه لا يوجد بديل ناجع حتى الآن للتأكد من ماهية الآفة عند الاشتباه بها غير الخزعة الجراحية، إضافةً إلى أن هذا الإجراء يُعتبر اعتيادياً، بل إلزامياً، لكل أطباء الأسنان عند ملاحظتهم آفاتٍ لا يمكن تشخيصها و/أو لا تستجيب للمعالجات الدوائية و/أو غير الجراحية (Richards 2010). اجمالاً تظل الأذية الجراحية والنفسية التي قد يتعرض لها المريض المصاب أهون من عدم التأكد من ماهية الآفة والتي قد تكون خبيثة أو محتملة الخباثة قد تتطور إلى مراحل متقدمة ما لم يتم خزعتها والتأكد منها ومعالجتها (Morse *et al.* 2009).

ومما يُؤخذ على هذه الدراسة أنه تمّ اعتماد التعمية عند تشخيص العينات النسيجية، أي أن التشخيص النسيجي المُعتمد تمّ دون العلم بالموجودات السريرية والتي تُساعد المشرح المرضي كثيراً في الوصول للتشخيص الدقيق (Whitesides *et al.* 1995; Poh *et al.* 2008)، وحيث أن هدف الفحص النسيجي هو الوصول إلى تشخيصٍ دقيقٍ للآفة/المرض فإنّ العلم بالموجودات السريرية كان لازماً. مع هذا فقد عمد الباحث إلى تعمية الموجودات السريرية عند قراءة المحضرات النسيجية الموافقة لأنّ عدداً من أفراد عينة هذه الدراسة يمثلون عينة الدراسة الثالثة والذين خضعوا لخزعات خلوية تمّ تشخيصها أيضاً دون العلم بالموجودات السريرية لأنّ ذلك من معايير أي دراسة تشخيصية (Lingen *et al.* 2008; Fedele 2009) (أنظر الدراسة الثالثة)، كما أن قراءة المحضرات الخلوية تهدف لتقييم وجود الخلايا اللانمطية من عدمه وليس الوصول إلى تشخيص الآفة/المرض كما هو الحال بالنسبة لقراءة المحضرات النسيجية. إضافةً إلى أنه في هذه الدراسة - وكهدف ثانوي - تم تقييم دقة التشخيص السريري -كوسيلة تشخيصية- في اكتشاف الآفات التي قد

يكون بها عسر تصنع أو قد تكون سرطاناً صريحاً، وهذا بدوره يتطلب التعمية كما أُشير سابقاً. اجمالاً لم يختلف التشخيص المعمى (للأستاذ المشرف المشارك) كثيراً عن التشخيص الأولي غير المعمى (تشخيص أساتذة التشريح المرضي)، وعليه يُمكن القول بأنّ التعمية لم تؤثر كثيراً على موثوقية ومصداقية نتائج هذه الدراسة.

2-2-4. مناقشة نتائج الدراسة:

كان متوسط أعمار المرضى المصابين بالآفات الفموية الخبيثة ومحتلة الخباثة في هذه الدراسة (10.67 ± 44.28 سنة) موافقاً للتقديرات العالمية التي تمت مراجعتها (Warnakulasuriya *et al.* 2011; Napier and Speight 2008; *al.* 2007)، ولم يتأثر بالانطباع السريري عن الآفة أو بوجود الكشم الخلوي، بينما كان متوسط أعمار المرضى المدخنين أصغر وبدلالة (9.6 ± 42.53) مقارنةً بنظرائهم غير المدخنين (11.99 ± 51.13)، وبفارقٍ وسطي بلغ 9 سنوات تقريباً، وهذا يتفق مع دراسة Pentenero وزملائه (2011a) الذين وجدوا أنّ متوسط عمر المرضى المدخنين المصابين بآفاتٍ فموية محتلة الخباثة أقل بحوالي 7 سنواتٍ مقارنةً بنظرائهم غير المدخنين، ومع دراسة de Boer وزملائه (1997) الذين أشاروا إلى أنّ مرضى سرطان الفم والبلعوم الفموي المدخنين أصغر بحوالي 15 سنة مقارنةً بقرنائهم غير المدخنين. اجمالاً تُشخص هذه الآفات في الدول المتقدمة بين العقدين الرابع والسابع، بينما تُشخص أبكر من ذلك بحوالي 5-10 سنوات في الدول النامية (Napier and Speight 2008).

كان معدل إصابة الذكور إلى الإناث في هذه الدراسة مرتفعاً ($1:4.68$)، ويظلّ هذا المعدل ثابتاً إذا تم فقط تضمين المرضى المصابين بالآفات المشكوك بها سريرياً، لكنّه يزيد ليُصبح $1:7.2$ إذا تمّ فقط تضمين المرضى المصابين بالآفات التي أظهرت كشماً خلوياً. يُمكن تفسير

ذلك بأنَّ عدد الذكور الذين راجعوا قسم طب الفم خلال فترة هذه الدراسة كان أكثر من عدد الإناث، و/أو أنَّ الذكور أكثر عُرضةً للإصابة بالآفات الفموية الخبيثة و/أو الآفات محتملة الخباثة. في سياق التفسير الأول تجب الإشارة إلى أنَّ القيم السابقة قد تمَّ حسابها بناءً على الأعداد المطلقة للذكور والإناث في هذه الدراسة، ولكي تكون هذه القيم ممثلةً يجب أن يكون مصدر البيانات التي اشتُقَّت منها إما دراسةً مسحيةً، أو دراسةً أعدادٍ متقاربيةً من الذكور والإناث. حيثُ أنَّ تحديد معدل انتشار هذه الآفات لم يكن هدفاً من أهداف هذه الدراسة، لم يقدِّم الباحث بدراسةٍ مسحيةٍ، كما لم يهتم بفحص أعدادٍ متقاربيةً من الجنسين، بل انصبَّ جهده على إيجاد المرضى المصابين بهذه الآفات بصرف النظر عن جنسهم، وعليه يُمكن الجزم بأنَّ عدد المراجعين من الذكور كان أكثر من عدد الإناث. هذا بدوره يقتضي التقليل من أهمية وصحة التفسير الثاني المذكور أعلاه من أنَّ الذكور أكثر عُرضةً للإصابة بهذه الآفات، ويتضح ذلك أكثر عند حساب معدلات إصابة الذكور إلى الإناث باستخدام النسب المئوية للمصابين - عوضاً عن الأعداد المطلقة -، حيثُ كانت نسبتاً إصابة الذكور والإناث بآفاتٍ مشكوكٍ بها سريريّاً متساويتين (بمعدل 1:1).

في المقابل لا يُمكن تجاهل حقيقة أنَّ احتمال إصابة الذكور بهذه الآفات أعلى مقارنةً باحتمال إصابة الإناث (Reichert 2000; Petti 2003; Napier and Speight 2008)، ففي ضوء نتائج هذه الدراسة كانت نسبة الذكور المصابين بالآفات التي أظهرت كشماً خلوياً أعلى من نسبة الإناث (بمعدل 1:1.6)، إلا أنَّ الفرق لم يكن دالاً إحصائياً. يُعزى هذا التباين بين الجنسين إلى عادة التدخين، فقد أظهرت النتائج أنَّ نسبة المدخنين من الذكور كانت أعلى من نسبة الإناث (بمعدل 1:1.7)، كما أظهرت ارتباط عادة التدخين الوثيق بوجود الكشم الخلوي. يبدو أنَّ هذه النزعة عالمية، وخاصةً في الدول النامية، حيثُ يُعاب على الإناث ممارسة عادة التدخين -

وغيرها من العادات- على عكس الذكور، وعليه تكون معدلات إصابتهم بالآفات الفموية الخبيثة و/أو محتملة الخباثة أعلى، وهذا ما تؤكد معظم الدراسات السابقة (Kulasegaram *et al.* 1995; Ochsenius *et al.* 2003; Carvalho *et al.* 2004; Patel and Pandya 2010; Chung *et al.* 2005; de Camargo Cancela *et al.* 2004).

أظهرت نتائج التحليل الثنائي وجود علاقة دالة بين كلٍ من التدخين، وسبب المراجعة، والأعراض التي يشكو منها المرضى، وموقع الآفات وجهتها وشكلها سريريا، والانطباع السريري المبدئي (التشخيص التفريقي الأكثر احتمالا) -كموجودات سريرية- وتشخيص الكشم الخلوي - كموجود نسيجي-، وسنناقش الفقرات التالية هذه العلاقات.

لا يوجد شك في تورط التدخين بتطور الكشم الخلوي (Kulasegaram *et al.* 1995; Morse *et al.* 1996; Morse *et al.* 2007; Nolan *et al.* 2011)، وتطور السرطان الصريح في الآفات المشكوك بها سريريا (Guneri *et al.* 2005; Muwonge *et al.* 2008; Strycharz-Dudziak *et al.* 2009; Lin *et al.* 2011)، وتصبُّ نتائج التحليل الثنائي لهذه الدراسة في السياق نفسه، وعليه أصبحت التوعية بخطر التدخين مكوناً أساسياً من مكونات برامج مكافحة سرطان الفم، وقد حرص الباحث على توعية مرضى هذه الدراسة بخطر التدخين، وضرورة الإقلاع عنه، وإن تمَّ ذلك بطريقةٍ اعتباطيةٍ لامنهجية.

توضح نتائج هذه الدراسة الطبيعة الصامتة (اللاعرضية) لكلٍ من سرطان الفم -في مراحله المبكرة- والآفات الفموية محتملة الخباثة، فأغلب المرضى المصابين بهذه الآفات لم يدركوا وجودها، وراجعوا لأسبابٍ لا تتعلق بها، ولم يشكوا من أعراض ناجمة عنها، بينما كان أغلب المرضى المصابين بآفاتٍ حميدة يعلمون بوجود هذه الآفات، وراجعوا لأسبابٍ تتعلق بها، ويشكون

من أعراض ناجمة عنها. باستثناء متغير علم المريض بوجود الآفة من عدمه، فإنَّ علاقة المتغيرين الآخرين بطبيعة الآفات كانت علاقةً دالةً احصائياً، وهذا بديهي حيثُ أنَّ وجود أعراضٍ للآفة يستدعي المراجعة، بينما قد يعلم المريض بوجود الآفة -لوجود علامةٍ ما كتغير اللون مثلاً- لكنه لا يرى أنها تستحق المراجعة ما لم تكن عرضية. لقد تم تشخيص معظم الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة انتهازياً في سياق مقتضيات هذه الدراسة، ومن المؤكد أنها كانت ستمرُّ مرَّ الكرام دون تشخيصٍ فيما لو انصبَّ تركيز الطبيب المعالج (طلاب السنتين الرابعة والخامسة والمشرفين عليهم) -كما جرت العادة- على الشكوى الرئيسة لهؤلاء المرضى والتي راجعوا الكلية بسببها (شكوى سنّية غالباً)، وقد ذكر Pentenero وزملاؤه (b2011) أنَّ تشخيص آفات سرطان اللسان ذات الغزو المجهري Microinvasive قد تم بناءً على الاشتباه بها كأفاتٍ فمويةٍ محتملة الخباثة، ولم يتم بناءً على وجود أعراضٍ لدى المرضى المفحوصين، وعليه فالباحث (Pentenero) وزملاؤه يؤكدون على أهمية الفحص السريري الدقيق ودوره في تجنب التشخيص الخاطئ لمثل هذه الآفات. تعكس هذه النتيجة مدى تدني مستوى الوعي والمعرفة لدى المرضى الذين يراجعون كلية طب الأسنان، وتتوافق هذه النتيجة مع نتائج عددٍ من الدراسات (Warnakulasuriya *et al.* 1999a; Kantola *et al.* 2001; Lim *et al.* 2003;) (Morelatto *et al.* 2007; Gao and Guo 2009a, b; Al-Dakkak 2010 Joseph 2002; Rethman *et al.* 2010; Melrose 2011; van der Waal) (et al. 2011) والتي تعزو تأخر تشخيص هذه الآفات إلى كونها لا عرضية، و/أو إلى انخفاض مستوى الوعي والمعرفة الصحية لدى المريض، و/أو إلى انخفاض مستوى الوعي والاهتمام، وتدني مشعر الاشتباه Suspicion index بهذه الآفات لدى مهنيي الصحة السنّية. في الوقت نفسه تؤكد

الدراسات المذكورة سلفاً، وغيرها من الدراسات (Khalili 2007; McGurk and Scott 2010)، على أهمية انتهاز فرصة مراجعة أفراد مجموعة الخطر العالي للعيادة/المركز الصحي، والقيام بفحصهم بتأنٍ وروية، وتوعيتهم بأضرار العادات السيئة، وأهمية الإقلاع عنها، وتُجمع الدراسات السابقة على أنَّ استهداف هذه الفئة من المرضى، والذين يُراجعون لأسبابٍ سنية غالباً، يؤدي إلى اكتشاف عددٍ من الآفات الفموية الخبيثة و/أو محتملة الخباثة في مراحل مبكرة (لاعرضية)، كما يُسهم في رفع مستوى وعيهم ومعرفتهم بأهمية ملاحظة العلامات Signs التي قد تتظاهر بها هذه الآفات في مراحلها اللاعرضية، ومستوى وعيهم وإدراكهم لدور العادات السيئة في تطورها.

كان صوار الفم والمخاطية الخدية -على التوالي- أكثر المناطق الفموية إصابةً بالآفات الفموية التي تم تشخيصها في سياق هذه الدراسة، وهذا ينسجم مع ما أشارت إليه مراجعتان منهجيتان للأدبيات الطبية التي تناولت الآفات الفموية محتملة الخباثة -وإن كان الترتيب معكوساً- (Warnakulasuriya *et al.* 2007; Napier and Speight 2008)، وتعزو هاتان الدراستان ذلك إلى العادات التي يمارسها المصابون بهذه الآفات، فالتدخين -وهو أكثر العادات ممارسةً على مستوى العالم- ومضغ التبغ يرتبطان بإصابة المخاطية الخدية (Chang *et al.* 2011a; Pentenero *et al.* 2002) وصوار الفم، وتكون الإصابة أكثر تكراراً في الحنك لدى ممارسي التدخين المعكوس Reverse Smoking (Napier and Speight 2008)، بينما يُصاب اللسان وقاع الفم لدى الكحوليين (Adewole 2002)، فيما أشار Hamadah وزملاؤه (2010) إلى أنَّ المخاطية الخدية هي المنطقة الفموية الأكثر إصابةً عندما تكون هذه الآفات متعددة -كما هو الحال في هذه الدراسة-. في المقابل أظهرت آفات قاع الفم وصوار الفم كشماً خلوياً (100% و 72% على التوالي) أكثر من غيرها من مناطق الفم الأخرى، ومن المعلوم أنَّ

قاع الفم من المناطق الفموية عالية الخطورة للإصابة بالآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة، وأن احتمال التحول السرطاني مرتفع بالنسبة لآفات قاع الفم التي تُظهر كشماً خلوياً (Neville and Day 2002)، لكنّ نتائج هذه الدراسة تختلف عمّا سبق ذكره فيما يتعلق بعدد الحالات التي شُخصت في منطقة عالية الخطر كقاع الفم -حيث كانت اثنتين فقط-، لكنها تتفق من حيث كونهما عاليتا الخطر بسبب الكشف الخلوي. في المقابل لا يُمكن -بناءً على معطيات هذه الدراسة- تفسير ارتفاع عدد الحالات التي أظهرت كشماً خلوياً في منطقة صوار الفم مقارنةً بالمناطق الفموية الأخرى، لكنّ دور المبيضات البيض *Candida albicans* في تطور حالات الطلاوة مفرطة التصنع المزمنة *Chronic Hyperplastic Leukoplakia/Erythroleukoplakia* والتي تميل إلى إصابة هذا الموقع أكثر من غيره قد يُفسّر ذلك (Cao *et al.* 2007; Rehani *et al.* 2011)، وخاصةً أنّ نسبة عالية من مرضى هذه الدراسة مؤهبون للإصابة بهذه الآفة بسبب سوء الصحة الفموية إضافةً إلى التدخين.

كان عدد الآفات المُشخّصة في الجهتين -اليمنى واليسرى- متساوياً تقريباً، إلّا أنّ نسبة الآفات التي أظهرت كشماً خلوياً كانت أعلى في الجهة اليسرى (62.2% مقابل 40%)، ولا يوجد في الأدب الطبي -وفق علم الباحث- دراساتٌ تشير إلى وجود علاقة بين جهة الإصابة ووجود الكشف، وقد يكون السبب عدم اهتمام الباحثين بجهة الإصابة باعتباره عاملاً غير مؤثر، أو أنّ هذه الدراسات لم تجد علاقةً أصلاً لتذكرها. يُمكن أن تُعزى مثل هذه النتيجة إلى أنّ العينة غير ممثلة لمرضى الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة ككل، وعليه قد تكون هذه العلاقة غير موجودة بل ومضللة نتيجة الانحياز -غير المقصود- في اختيار العينة، لكنّ ما الذي يُمكن قوله في سياق

تمثيل عينة الدراسة للمرضى المراجعين لقسم طب الفم؟ وعليه تظلُّ هذه النتيجة فرضيةً مطروحةً للإثبات أو النفي.

كانت أكثر الآفات المُشخَّصة -من حيثُ مظهرها السريري- آفاتٍ بيضاء Leukoplakia أو مبرقشة (بيضاء وحمراء) Erythroleukoplakia، بينما كانت الآفات ذات النمو للداخل/المتقرحة (Endophytic or Ulcerated) والآفات الحمراء نادرةً، وهذا ما تُشير إليه العديد من الدراسات التي قيمت المظهر السريري للآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة، حيثُ تتظاهر معظمها كآفاتٍ بيضاء (Zain *et al.* 1997; Chung *et al.* 2005; Lapthanasupkul *et al.* 2009; Scheifele *et al.* 2007; Demko *et al.* 2009). في المقابل كانت نسبة وجود الكشم الخلوي عاليةً في الآفات ذات النمو إلى الداخل/المتقرحة، والآفات المبرقشة، والآفات البيضاء على التوالي، وهذا ينسجم مع عددٍ من الدراسات والتي تُشير إلى أنَّ الآفات المشكوك بها سريريًا قد تكون سرطاناً صريحاً (Heng and Rossi 1995; Brocklehurst *et al.* 2009; Pentenero *et al.* 2011b) أو قد تُظهر عسر تصنع شديد على الأقل (Hamadah *et al.* 2010). إذا كانت ذات مظهر متقرح سريريًا، وفي السياق نفسه أيضاً تُشير الدراسات إلى أنَّ وجود الكشم الخلوي أكثر تكراراً، ودرجة سوء التصنع أشد، وخطر التحول للخباثة أعلى في الآفات المبرقشة مقارنةً بالآفات البيضاء (Napier and Speight 2008; Suter *et al.* 2008; Lan *et al.* 2009; van der Waal 2009b). من جهةٍ أخرى تُظهر النتائج أنَّ الآفات الحمراء Erythroplakia كانت أقل الآفات تكراراً، وهذا يتفق مع التقديرات العالمية لانتشار هذه الآفة (Zain *et al.* 1997; Lapthanasupkul *et al.* 2007; Demko *et al.* 2009)، لكنَّ نتائج هذه الدراسة تختلف مع معظم الدراسات السابقة من حيثُ نسبة الآفات الحمراء التي

أظهرت كشماً خلوياً، فبينما لم تتجاوز 25% من الحالات (مقابل 65% و 54% من الآفات البيضاء والمبرقشة)، تذكر الدراسات أن الآفات الحمراء قد تكون سرطاناً صريحاً أو قد تُظهر عسر تصنع شديد عند خزعها (Slootweg and Eveson 2005; Lapthanasupkul *et al.* 2007; El-Mofty and Lewis 2009; Slootweg and Merks 2009; van der Waal 2009b)، ويُمكن تفسير ذلك بوجود عدد من الآفات الحميدة التي تتظاهر سريرياً كبقع حمراء مثل الحزاز المنبسط الضموري مثلاً.

تؤكد الدراسات على دور الفحص العياني المتأني في اكتشاف الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، وخاصةً إذا تمَّ استهداف الأفراد ذوي الخطر العالي (Patton 2003; Epstein *et al.* 2008a; Brocklehurst *et al.* 2010; Rana *et al.* 2012)، وتزداد فعالية الفحص العياني في هذا السياق إذا توفرت الخلفية العلمية والخبرة العملية لدى الكادر الصحي الذي يقوم بالتشخيص كأخصائي طب الفم، وجراحة الفم والوجه والفكين، والتشريح المرضي الخاص (Ikeda *et al.* 1995; Kujan *et al.* 2006a)، كما تزداد فعالية الفحص العياني إذا تلقى الكادر الصحي تدريباً مناسباً على تشخيص مثل هذه الآفات (Zain *et al.* 1997; Sankaranarayanan *et al.* 2005; Seoane *et al.* 2011) تتفق نتائج هذه الدراسة مع الطرح المُشار إليه سابقاً، وستتم مناقشة دور الفحص العياني في تشخيص الآفات الفموية التي قد تُظهر كشماً خلوياً على المستوى النسيجي لاحقاً في سياق مناقشة توافق التشخيص السريري والنسيجي.

حسب نتائج الانكفاء اللوغاريتمي المتعدد المتدرج، كانت متغيرات الانطباع السريري المبدئي عن الآفة، وسبب المراجعة، وجهة الآفة هي الموجودات السريرية التي تنتبأ بوجود الكشم

الخلوي من عدمه في الآفات الفموية المشكوك بها سريريا في هذه الدراسة، فاحتمال وجود الكشم الخلوي في الآفات الإيجابية وفق الانطباع السريري يعادل ستة أمثال وجوده في الآفات السلبية وفق الانطباع السريري، واحتمال وجوده في الآفات التي لم تكن سبباً لمراجعة المريض يعادل ثمانية أمثال وجوده في الآفات التي كانت سبباً للمراجعة، واحتمال وجوده في آفات الجهة اليسرى من الفم يعادل مثلي وجوده في آفات الجهة اليمنى. على عكس الاختبارات الثنائية، يقوم الانكفاء المتعدد بتحليل أثر المتغيرات المستقلة على المتغير التابع مرة واحدة، لكنّه في الوقت نفسه يضبط Adjusting أثر هذه المتغيرات بتحليل علاقة كل متغير مستقل بالمتغيرات الأخرى، وفيما إذا كانت هذه العلاقة ستُغيّر من أثر متغير أو أكثر من المتغيرات المستقلة على المتغير التابع، وهذه الطريقة الإحصائية هي إحدى الوسائل الإحصائية للتغلب على العوامل المربكة Confounding Factors، أي العوامل التي قد يكون لها علاقة بالمتغير التابع عند إجراء التحاليل الثنائية البسيطة، في حين أنّ مثل هذه العلاقة غير موجودة عند ضبط أثر هذه العوامل باستخدام تحاليل الانكفاء، أي أنّ الخرج النهائي لتحاليل الانكفاء يُشير إلى أي المتغيرات المستقلة يتنبأ بالمتغير التابع، وأياً عوامل مربكة (Bruce *et al.* 2007). بناءً على ما سبق، يظهر جلياً أنّ التدخين، ووجود الأعراض، وشكل الآفة (والتي كان لها علاقات دالة بوجود الكشم وفق التحليل الثنائي) ليست إلا عوامل مربكة، وليس لها تأثير على وجود الكشم الخلوي من عدمه في الآفات قيد الدراسة (أي سرطان الفم في مراحله المبكرة، والآفات الفموية محتملة الخباثة لدى المرضى المراجعين لقسم طب الفم)، ومثل هذه النتيجة تطرح علامات استفهام حول دور التدخين وشكل الآفة! ويُمكن تفسير ذلك بأنّ هذه الدراسة قد استهدفت أفراد المجموعة ذات الخطر العالي (ومن بينهم المدخنين و/أو المصابين بآفات فموية ذات مظهرٍ سريري يوحى بالاشتباه)، وعليه يكون من البديهي ارتفاع

حالات الكشم الخلوي في الآفات التي شُخصت لديهم، ممّا يوحي بأنّ هذين العاملين هامّان في التنبؤ بوجود الكشم، وهذا ما أظهرته التحاليل الثنائية البسيطة، بينما الحقيقة عكس ذلك -على الأقل في سياق معطيات هذه الدراسة وقصورها- فعند ضبط أثرهما بنموذج الانكفاء -في وجود المتغيرات الأخرى- اتضح أنهما عاملين مربكين، وأنّ المتغيرات التي أفرزها تحليل الانكفاء تبقى أكثر قدرة على التنبؤ بوجود الكشم الخلوي، وهذه النتيجة تتفق مع دراسة Amarasinghe وزملائه (2010)، حيثُ وجدوا أنّ التدخين -وفق التحليل الثنائي- عاملٌ مهمٌ في تطور الآفات الفموية محتملة الخباثة، لكنّ أثر التدخين يختفي عند ضبط أثر جميع المتغيرات المدروسة بنموذج الانكفاء اللوغاريتمي المتعدد.

في السياق نفسه أظهرت نتائج الانكفاء الخطي المتعدد أنّ متغيرات الانطباع السريري المبدئي عن الآفة، ووجود الأعراض، وعلم المريض بعمر الآفة، وعدد الآفات لكل مريض كانت المتغيرات المستقلة القادرة على التنبؤ بدرجة سوء التصنع، فالانطباع السريري الايجابي عن الآفة، وتعددتها يزيد من درجة سوء التصنع، بينما تنخفض درجة سوء التصنع مع وجود الأعراض، وعند عدم علم المريض بعمر الآفة. لقد تناولت المناقشة سابقاً تفسيراتٍ لعلاقة كلٍّ من الانطباع السريري عن الآفة، ووجود/عدم وجود الأعراض مع الموجودات النسيجية للآفات الفموية المشكوك بها، في المقابل أظهرت دراسة Hamadah وزملائه (2010) نتيجةً مختلفةً عن هذه الدراسة من حيثُ علاقة عدد الآفات بدرجة سوء التصنع، فدرجة سوء التصنع -حسب دراستهم- تكون أشد في الآفات المفردة، ويُمكن تفسير هذا الاختلاف بأنّهم قد اعتبروا المريض -وليس الآفة- كالوحدة الاحصائية في دراستهم، فثمانية عشر مريضاً في عينتهم كان لديهم آفاتٌ متعددة (54 آفةٍ بواقع 3/مريض)، وعليه ربما اعتبروا سوء التصنع الأشد في أيٍّ من الآفات الثلاث، إضافةً إلى أنّ هذه

الدراسة قد ضمنت النمطين النسيجين "فرط التصنع والسرطان الصريح" مع درجات سوء التصنع، ومع هذا تجدر الإشارة إلى أنَّ Hamadah وزملاءه قد وجدوا أنَّ معدل التحول السرطاني في الآفات المتعددة (حيثُ سوء التصنع أقلَّ شدةً) أعلى من معدل تحول الآفات المفردة (حيثُ سوء التصنع أشد)، مع أنَّ شدة سوء التصنع أهم مشعر يتنبأ بحدوث التحول السرطاني (Warnakulasuriya *et al.* 2011). من ناحيةٍ أخرى فإنَّ ارتفاع درجة سوء التصنع في حال كان المريض يعلم بعمر الآفة وانخفاضها ما لم يكن يعلم به، يُعزى لوجود نسبة من حالات السرطان الصريح والتي تطورت إلى أشكالٍ سريريةٍ واضحةٍ يُمكن للمرضى المصابين بها ملاحظتها - وإن لم تكن عرضية-، وغالباً ما يعتبر هؤلاء المرضى ملاحظتهم لتلك الأشكال السريرية الواضحة بدايةً لعمر الآفة، في حين قد تكون مرت بمراحل ذات أشكالٍ سريريةٍ غير واضحة لم يُدركوها، بصرف النظر عن وجود الكشم أو التسرطن فيها، وما يؤكد تفسيرنا هذا أنَّه عند استبعاد حالات السرطان الصريح كانت هناك علاقة طردية بين علم المريض بعمر الآفة ودرجة سوء التصنع (قيمة معامل الارتباط بيرسون = 0.176، $P=0.032$ ؛ لم تُعرض هذه البيانات في باب النتائج).

تُشير نتائج هذه الدراسة إلى ارتفاع نسبة حساسية الفحص العياني (85.4%) في اكتشاف الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، وحيثُ أنَّ الآفات التي شملتها هذه الدراسة كانت في مراحلها المبكرة، ولا عرضية غالباً، فحساسية الفحص العياني هذه تُعدُّ ممتازة، وفي الوقت نفسه يُمكن تبرير انخفاض نوعية الفحص العياني في هذه الدراسة (58.7%). تتباين نتائج الدراسات التي قيمت حساسية ونوعية الفحص السريري العياني لتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، حيثُ يُشير Mathew وزملاؤه (1997) -في دراستهم على المجتمع الهندي- إلى ارتفاع

حساسية ونوعية الفحص السريري (94% و 99% على التوالي) في اكتشاف هذه الآفات من قبل فريقٍ من الأطباء الذين تم تدريبهم على ذلك، وقد يكون الانتشار الواسع لمثل هذه الآفات في الهند ربما على حساب الآفات الحميدة-، إضافةً إلى أنَّ المقارنة تمت مع تشخيص هذه الآفات سريرياً من قبل ثلاثة اخصائيين، وليس مع الفحص النسيجي، وراء ارتفاع قيمتي هذين المعلمين Parameters مقارنةً بهذه الدراسة، بينما تُشير دراسة Seoane وزملائه (2006) إلى انخفاض حساسية ونوعية تشخيص صورٍ شمسيةٍ لآفاتٍ فمويةٍ خبيثةٍ ومحملة الخباثة (61% و 59% على التوالي) من قبل عينة من أطباء الأسنان العاميين في إسبانيا. في المقابل كانت حساسية الفحص العياني لعينة من المرضى الأتراك من قبل طبيبٍ مختصٍ ومتمرسٍ في تشخيص وتدبير هذه الآفات، مرتفعة (92%)، بينما كانت النوعية منخفضة (43%)، وقد يكون السبب أنَّه تمَّ تصنيف الآفات الفموية التي أظهرت سوء تصنع بسيط أو متوسط كآفات سلبية (Guner et al. 2011). تجدر الإشارة اجمالاً إلى أنَّ تشابه العديد من الآفات الحميدة مع الآفات الخبيثة أو محتملة الخباثة على المستوى السريري (Guner et al. 2011)، وتأثير الخلفية العلمية والخبرة العملية للطبيب المشخص (Holmes et al. 2003; Lopez-Jornet et al. 2008)، يجعلان التشخيص السريري خاضعاً للآراء الذاتية (الشخصية Subjectivity) (Fedele 2009)، ما يُسبب تبايناً واضحاً في حساسية ونوعية الفحص السريري للآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة. مع هذا يبقى الفحص والتقصي السريري لأفراد مجموعة الخطر الوسيلة الأكثر موثوقيةً، والأكثر فعاليةً من حيث الكلفة، في تشخيص هذه الآفات (Mathew et al. 1997; Marder 2001; Sciubba 2001; Mignogna and Fedele 2005; Poh et al. 2006; Subramanian et al. 2009; Rethman et al. 2010; Sankaranarayanan and

(Boffetta 2010)، وخاصةً أنَّ الوسائل المساعدة الأخرى -التي يُروَّج لها- لا يدعمها الدليل المسند -حتى الآن- نظراً لقلّة وسوء تصميم الدراسات التي قيمتها (Patton 2003; Lingen *et al.* 2009; Balevi 2011; Fedele 2009; Trullenque-Eriksson *et al.* 2009; *al.* 2008)، وتؤكد الدراسات -في هذا السياق- على أهمية تحسين وتحديث المعرفة العلمية لأطباء الأسنان والأطباء العامين عن هذه الآفات، ورفع كفاءتهم العملية لتمييزها وتشخيصها سريريّاً بدقّة، والقيام بالإجراءات اللازمة تجاهها -خزعها أو إحالة المصابين بها- (Horowitz *et al.* 2000;) (Canto *et al.* 2002; Holmes *et al.* 2003; Applebaum *et al.* 2009; Seoane-Leston *et al.* 2010; Seoane *et al.* 2011)، وذلك تأديّةً للواجب الأخلاقي تجاه المرضى المصابين بهذه الآفات، وتجنباً للمسؤولية القانونية المترتبة على الإخلال بهذا الواجب (Alexander *et al.* 2001; Epstein *et al.* 2009).

تُقلّ الحساسية العالية لطريقة تشخيصية ما من حالات السلبية الكاذبة False Negative Cases، وتقل كذلك حالات الإيجابية الكاذبة False Positive Cases بزيادة نوعيتها، ولذا فإنّ الفحص السريري في هذه الدراسة قد نجم عن حالاتٍ عديدة من الإيجابية الكاذبة (75/31=41.3%)، أي أنّه قد تمّ خزع 31 آفةٍ على أنها خبيثة أو محتملة الخباثة وفق الانطباع السريري، بينما أظهر الفحص النسيجي خلوها من عسر التصنع، وينجم عن هذا تعرض المريض لأذيةٍ جراحية بسبب الخزعة وما تسببه من ألمٍ ووذمةٍ وصعوبةٍ في المضغ والبلع والكلام، ناهيك عن الأذية النفسية الناجمة عن الشك في طبيعة الآفة المخزوعة والذي يستمرّ لحين ظهور التقرير النسيجي، لكنّ هذه الدراسة قد تُبرّر ضرورة خزع تلك الحالات بسبب مظهرها السريري المشكوك به، إضافةً إلى أنّ الباحث كان يُؤكد للمرضى بأنّ هذا الإجراء ضروري في سياق التأكد من طبيعة

الآفة، وما يترتب على ذلك من فوائد في حال كانت الآفة خبيثة أو محتملة الخباثة، لأن ذلك يُسرّع من الإجراءات اللاحقة لتدبير هذه الآفات، وهذا يتوافق مع ما أوصى به Rethman (2010) وزملاؤه بضرورة خزع الآفات ذات المظهر السريري المشكوك به حالاً، أو إحالة المريض بسرعة إلى أخصائي أكثر فُدرَةً على تشخيص الآفة على المستوى السريري، وأكثر حكمةً في محاكمة ضرورة الخزعة الجراحية من عدمها.

تجدر الإشارة إلى أنَّ الدراسات المنشورة حديثاً، والمشاريع البحثية المستقبلية، في موضوع سرطان الفم والآفات الفموية محتملة الخباثة تتجاوز مجرد البحث في العوامل الديموغرافية للمرضى المصابين، والصفات السريرية والنسجية لهذه الآفات، وعلاقتها ببعضها البعض، إلى البحث عن المشعرات الجزيئية التي تساهم في تطور هذه الآفات وآلياته المختلفة، وتؤكد على الربط بين العوامل الديموغرافية والسريرية والنسجية والجزيئية والعلاجية مع نتائج المتابعة النهائية الرئيسة Primary Endpoint Outcome، أي إنذار الحالة ومعدل البقاء بالنسبة لسرطان الفم (Ambatipudi *et al.* 2011; Mahimkar *et al.* 2011)، وتراجع (شفاء) الآفة أو تحولها للخباثة بالنسبة للآفات الفموية محتملة الخباثة (Warnakulasuriya *et al.* 2011). لكنَّ مثل هذه المشاريع الطموحة بحاجة إلى مراكز متخصصة لتشخيص وعلاج ومتابعة وتوثيق المرضى المصابين بهذه الآفات لتكون مصدراً مهماً للباحثين الراغبين في دراستها، ليتم لهم ذلك كجزءٍ من برامج الرعاية الصحية الواجب تقديمها لهؤلاء المرضى، أي بما يخدم المريض والبحث العلمي على السواء. يأمل الباحث في هذا السياق أن تأخذ كلية طب الأسنان بجامعة دمشق على عاتقها التأسيس لمثل هذا المركز ليكون بذرةً وقُدوةً لمراكز مشابهة في الجامعات السورية والعربية مستقبلاً.

3-4. الدراسة الثالثة: تقييم طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف وتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة.

1-3-4. قصور/محدودية الدراسة: Study Limitations/ weakness

هدفت هذه الدراسة لضم 60 مريضاً كحدٍ أدنى، أو 120 مريضاً كحدٍ أقصى وذلك للتغلب على معضلة حجم العينة والتي اتسمت بها معظم الدراسات السابقة سواءً التي قيمت الـ ViziLite Plus (Ram and Siar 2005; Epstein *et al.* 2006; Kerr *et al.* 2006; Farah and McCullough 2007; Oh and Laskin 2007; Epstein *et al.* 2008b; Patton *et al.* 2012; Mojsa *et al.* 2012; Awan *et al.* 2011; Mehrotra *et al.* 2010; al. 2008) أو تلك التي قيمت الـ OralCDx (Sciubba 1999; Drinnan 2000; Christian 2002; Scheifele *et al.* 2004; Bhoopathi *et al.* 2009; Hohlweg-Majert *et al.* 2009; Trullenque-Eriksson *et al.* 2009; Bhoopathi and Mascarenhas 2011; Seijas-Naya *et al.* 2012; Reboiras-Lopez *et al.* 2012)، إلا أن الباحث قد تأخر في البدء بهذه الدراسة نظراً لتأخر وصول هذه المواد من بلد التصنيع -حيث لا يوجد لها وكيلٌ موزع في سوريا أو في البلدان الإقليمية المجاورة- كما أن تراجع أعداد المرضى المراجعين لكلية طب الأسنان في الفترة الأخيرة اضطر الباحث للاكتفاء بالعدد الحالي.

إضافةً لما سبق كان من المفترض أن يتم تشخيص العينات الخلوية وفق نظام حاسوبي في الشركة المصنعة، إلا أن ذلك يتطلب رسوماً إضافية غير رسوم شراء الـ OralCDx، علماً أنه يتم احتساب رسوم التشخيص داخل أمريكا ضمن كلفة الشراء أو من التأمين الصحي للمريض، ولم يخطر ببال الباحث ذلك كما أن الشركة لم توضّح ذلك، وبعد أن تمّ جمع العينات وتم التواصل مع الشركة فوجئ الباحث بأنه يترتب على دراسة كل عينة مبلغ 60 دولار أمريكي، وعليه تمّ دراسة العينات بالطريقة التقليدية كما أوضحنا في مواد وطرق البحث.

2-3-4. مناقشة نتائج الدراسة:

1-2-3-4. مناقشة نتائج طريقة الـ *ViziLite Plus*.

يُدّعي منتجوا هذه الطريقة أنّها قادرة على تمييز الآفات الخبيثة ومحتلة الخبائث عن الآفات الحميدة، وأنّها قد تكشف آفاتٍ لم تكن لشّاهد بالعين المجردة، حيثُ أنّ الآفات التي تعكس الضوء المسلط عليها وتظهر بلونٍ أبيضٍ مزرّق Acetowhite، وكذلك الآفات التي تظهر حدودها بوضوح عند تطبيق هذه الطريقة تُعتَبَر آفاتٌ خبيثةٌ أو محتلة الخبائث، بينما تُعتَبَر الآفات التي تظهر معتمّة Dark (أي أنها تمتص الضوء ولا تعكسه) آفاتٌ حميدة. يبدو أنّ هذا التوصيف يخضع للآراء الشخصية Subjectivity حيثُ تختلف جلياً من فاحصٍ لآخر، وهذا ما سجلته بعض الدراسات (Kerr *et al.* 2006; Farah and McCullough 2007; Mehrotra *et al.* 2010)، بينما تؤكد دراساتٌ أخرى بأنّ هذه الطريقة تحسّن ظروف الرؤية مقارنةً بالفحص العياني حيثُ تظهر الآفة وحدودها بوضوحٍ أكثر (Ram and Siar 2005; Mojsa *et al.* 2012).

يتضح مما سبق ذكره تضارب نتائج الدراسات حول الفائدة التشخيصية المرجوة من استخدام هذه الطريقة، وهذا ما ذكرته دراستا مراجعة منهجية كلّ على حدة (Patton *et al.* 2009; Trullenque-Eriksson *et al.* 2008). في هذه الدراسة كانت قيم حساسية ونوعية ودقة هذه الطريقة منخفضة (56.5% و 14.8% و 34% على التوالي)، وهذا يتفق مع نتائج العديد من الدراسات السابقة ويختلف عن نتائج دراساتٍ أخرى (جدول 4-1)، ويمكن القول اجمالاً أنّ هذه الطريقة تحسّن رؤية الآفات الفموية البيضاء بصرف النظر عن ماهيتها (حميدة أو خبيثة)، بينما لا تساعد في تحسين رؤية الآفات الحمراء وإن كانت خبيثة، وهذا يتفق مع نتائج العديد من الدراسات (Epstein *et al.* 2006; Kerr *et al.* 2006; Oh and Laskin 2007; Awan).

استنتجته العديد من الدراسات أنفة الذكر من أن هذه الطريقة غير قادرة على تمييز الآفات الخبيثة ومحتملة الخباثة عن الآفات الحميدة، وأنه لا فائدةً مرجوةً من تطبيقها السريري في سياق برامج الفحص Screening Programs.

جدول 4-1. الدراسات السابقة التي قُيِّمت دقة طريقة الـ ViziLite Plus في تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة ومدى توافقها نتائجها مع نتائج هذه الدراسة[‡].

المؤلف والتاريخ	عدد الآفات المشخصة	عدد الآفات المخزوعة	الحساسية (%)	النوعية (%)	التوافق
Siar و Ram (2005)	46	31	100	14.2	لا
Farah و McCullough (2007)	55	55	100	0	لا
Mehrotra وزملاؤه (2010)	102	102	0	75.5	لا
Awan وزملاؤه (2011)	126	126	77.3	27.8	نعم

‡ تم فقط تضمين الدراسات التي قيمت هذه الطريقة مقارنةً بالمعيار الذهبي (الخرعة النسيجية).

4-2-3-2 مناقشة نتائج طريقة الـ OralCDx

من المسلّم به أن استخدام التشخيص الخلوي في سياق الكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم كان ثورةً في عالم الطب، حيثُ نجم عنه انخفاضٌ هائلٌ في معدلات الإصابة بهذا السرطان -وخاصةً في مراحله المتقدمة- وانخفاضٌ في معدلات الوفاة، وأصبحت معظم الحالات تُكتشفُ باكراً (Hakama *et al.* 2008). في المقابل لا يزال التشخيص الخلوي للآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة يخطو خطواته الأولى، ولا يزال أمامه الكثير ليحقق النجاح الذي حققه في تشخيص سرطان عنق الرحم، وقد يعود السبب لفشل اللطخة الخلوية Smear cytology في اكتشاف الآفات الفموية، واقتصارها على دراسة الإصابة بالإنتنانات الفيروسية أو الفطرية، وذلك لأنها لا تؤمن النوعية الخلوية المطلوبة (الخلايا في الطبقة القاعدية وفوق القاعدية) نظراً لسماكة

النسج الفموية ووجود طبقة القرنين -على عكس نسج عنق الرحم-، وللتغلب على هذه المعوقات تم استخدام الفرشاة كأداة لقطف العينة الخلوية حيث بالإمكان تدويرها للحصول على خلايا من الطبقات العميقة (Sciubba 1999).

لقد كان من المخبىب للأمال أن عددًا غير قليلٍ من العينات كانت غير كافية للتشخيص Inadequate، حيث بلغ معدل الفشل 42%، وهذا المعدل أكبر بكثير مما سجلته الدراسات السابقة، حيث تراوح معدل الفشل بين 0% و 8% (Christian 2002; Scheifele *et al.* 2009; Delavarian *et al.* 2010; Hohlweg-Majert *et al.* 2004)، إلا أن دراسة Seijas-Naya وزملائه (2012) سجّلت نسبة فشل عالية (33.3%)، وقد عزوا ذلك لكون بعض العينات غير الكافية قد قُطفت في بداية دراستهم حيث لم يكونوا قد تمرسوا على هذه الطريقة جيداً، والبعض الآخر كانت عيناتٍ لآفاتٍ شديدة التقرن يصعب على الفرشاة اختراقها إلى الخلايا القاعدية وفوق القاعدية. في هذا السياق يؤكّد الباحث أنّه قد اتبع تعليمات الشركة المصنعة وتوصيات الدراسات السابقة خلال قطف العينات الخلوية وفرشها على الشرائح الزجاجية وتثبيتها وحفظها، وربما يُعزى ذلك إلى اعتماد الدراسات السابقة في تشخيص العينات الخلوية على البرنامج الحاسوبي الخاص بالشركة المصنعة والذي لم يُفصّح عن المعايير التي يعتمدها في الحكم على كفاية المحضر الخلوي من عدمه، إلّا أنّ الشركة تؤكّد قدرة هذا البرنامج على تشخيص الكشم الخلوي اعتماداً على عددٍ قليل جداً من الخلايا.

بصرف النظر عن ارتفاع معدل العينات غير الكافية، يُمكن القول أنّ هذه الطريقة جيدة في تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، حيث بلغت حساسيتها ونوعيتها ودقتها 83.3% و 63.3% و 75.9% على التوالي، إضافةً لكونها تعتمد على معايير أكثر صرامةً

وأقرب إلى الموضوعية Objectivity منها إلى الآراء الشخصية Subjectivity، وذلك عند مقارنتها مع طريقة الـ ViziLite Plus. تختلف نتائج الدراسات التي قيمت طريقة الـ OralCDx بين نتائج إيجابية ومُشجَّعة (Sciubba 1999; Christian 2002; Scheifele *et al.* 2004;) و نتائج سلبية ومخيبة (Bhoopathi *et al.* 2009; Seijas-Naya *et al.* 2012)، ويوضح الجدول رقم 2-4 مدى توافق نتائج هذه الدراسة مع الدراسات السابقة.

وفق نتائج هذه الدراسة التشخيصية وغيرها من الدراسات يتضح جلياً أنه لا غنى عن الخزعة الجراحية، وأنها الوسيلة الأدق والمعيار الذهبي في الحكم على ماهية الآفات المشكوك بها سريريّاً، ومع هذا يُمكن الاستفادة من طريقة التشخيص الخلوي كوسيلة مساعدة لتشخيص الآفات عالية الخطورة، بينما لا يُمكن الاعتماد على طريقة الـ ViziLite Plus لأنَّ معدل الإيجابية الكاذبة عالٍ.

جدول 2-4. الدراسات السابقة التي قُيِّمت دقة طريقة الـ OralCDx في تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة ومدى توافقها نتائجها مع نتائج هذه الدراسة[‡].

المؤلف والتاريخ	عدد الآفات المشخصة	عدد الآفات المخزوعة	الحساسية (%)	النوعية (%)	التوافق
Sciubba – (1999)	945	327	100	92.9	لا
Sheifele وزملاؤه (2004)	103	96	92.3	94.3	لا
Hohlweg–Majert وزملاؤه (2009)	75	69	52	29	لا
Delavarian وزملاؤه (2010)	26	26	88.8	100	لا
Seijas–Naya وزملاؤه (2012)	24	24	72.7	92.3	لا

‡ تم فقط تضمين الدراسات التي قيمت هذه الطريقة مقارنةً بالمعيار الذهبي (الخزعة النسيجية).

الباب الخامس

الاستنتاجات

Conclusions

- 1 التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن مرتفع وترتيبه الثامن بين سرطانات الجسم.
- 2 التكرار النسبي لسرطان البلعوم الأنفي في اليمن مرتفع، وترتيبه السابع بين سرطانات الجسم.
- 3 التكرارات النسبية لسرطان الفم مرتفعة في المحافظات التي تنتشر فيها ممارسة عاداتي مضغ التبغ (الشمة) وتدخين النارجيلة (المداعة).
- 4 التكرارات النسبية للإصابة بسرطان الفم البشري شائع الخلايا بأعمارٍ صغيرة مرتفعة في اليمن.
- 5 مشعر الاشتباه (التشخيص السريري المبدئي) بالآفات الفموية العامل الأهم لاكتشاف الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة.
- 6 الآفات الفموية الخبيثة -في مراحلها المبكرة- والآفات محتملة الخباثة تكون لا عرضية، ومن النادر أن تكون سبباً لطلب الاستشارة الطبية السنية.
- 7 طريقة الـ ViziLite Plus غير دقيقة في تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة.
- 8 معدل فشل العينات الخلوية في طريقة الـ OralCDx عالٍ.
- 9 طريقة التشخيص الخلوي (OralCDx) -العينات الكافية- جيدة في اكتشاف الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، ويُمكن اعتبارها كوسيلة مساعدة.

الباب السادس

المقترحات والتوصيات

Suggestions & Recommendations

1-6. المقترحات

- 1 إجراء دراسة متابعة لمرضى سرطاني الفم والبلعوم في اليمن للوقوف على عوامل الخطر، والعوامل المتعلقة بالإندار.
- 2 إجراء دراسات مخبرية لتقييم أثر القات والتبغ غير المدخن والمنتشرين بكثرة في اليمن.
- 3 إجراء دراسة متابعة لمرضى الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة في مراحلها المبكرة للوقوف على العوامل المتعلقة بتطور هذه الآفات.
- 4 إجراء دراسات لتقييم الوسائل العلاجية المختلفة والمستخدمة في تدبير الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة في مراحلها المبكرة، ومتابعة المرضى لفتراتٍ طويلة لمعرفة العوامل المتعلقة بالشفاء والعوامل المتعلقة بالنكس.
- 5 إجراء دراسة أشمل لتقييم كلٍ من الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف الآفات الفموية الخبيثة ومحملة الخباثة.

2-6. التوصيات:

- 1 إنشاء مراكز وطنية لتوثيق حالات السرطان وفق المعايير العالمية ويفعل فيها برنامج سجل السرطان الإلكتروني (Cancer Registry Program) والاستفادة في ذلك من تجارب الآخرين.
- 2 تفعيل برامج وقاية أولية وثانوية تستهدف المجتمع ككل، وتُركز على استهداف أفراد مجموعة الخطر العالي.
- 3 التأكيد على أهمية القيام بفحص فموي شامل من قبل أطباء الأسنان، وما ينجم عن ذلك من اكتشاف العديد من الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة.
- 4 تفعيل برامج تدريبية تستهدف أطباء الأسنان العاميين لتعريفهم بصفات الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة في مراحلها المختلفة، ولتحسين قدراتهم التشخيصية لمثل هذه الآفات.
- 5 الاستفادة من طريقة التشخيص الخلوي كوسيلة غير راضة لتشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة.
- 6 العمل على تأهيل اختصاصيين بالتشخيص الخلوي.

الباب السابع

المراجع

References

- Abdul-Hamid G, Saeed NM, Al-Kahiry W and Shukry S (2010). Pattern of head and neck cancer in Yemen. *Gulf J Oncolog*(7): 21-24.
- Abreu L, Kruger E and Tennant M (2009). Lip cancer in Western Australia, 1982-2006: a 25-year retrospective epidemiological study. *Aust Dent J* **54**(2): 130-135.
- Adair T, Hoy D, Dettrick Z and Lopez AD (2011). Trends in oral, pharyngeal and oesophageal cancer mortality in Australia: the comparative importance of tobacco, alcohol and other risk factors. *Aust N Z J Public Health* **35**(3):219-212
- Adewole RA (2002). Alcohol, smoking and oral cancer. A 10-year retrospective study at Base Hospital, Yaba. *West Afr J Med* **21**(2): 142-145.
- Adeyemi BF, Olusanya AA and Lawoyin JO (2011). Oral squamous cell carcinoma, socioeconomic status and history of exposure to alcohol and tobacco. *J Natl Med Assoc* **103**(6): 498-502.
- Adisa OA, Adeyemi FB, Oluwasola OA, Kolude B, Akang EUE and Lawoyin OJ (2011). Clinico-pathological profile of head and neck malignancies at University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Head & Face Medicine* **7**(9): DIO: 10.1186/1746-1160X-1187-1189.
- Ahmed HG, Ebnoof SO, Hussein MO and Gbreel AY (2010). Oral epithelial atypical changes in apparently healthy oral mucosa exposed to smoking, alcohol, peppers and hot meals, using the AgNOR and Papanicolaou staining techniques. *Diagn Cytopathol* **38**(7): 489-495.
- Ahmed HG, Idris AM and Ibrahim SO (2003). Study of oral epithelial atypia among Sudanese tobacco users by exfoliative cytology. *Anticancer Res* **23**(2C): 1943-1949.
- Ahmed HG and Mahgoob RM (2007). Impact of Toombak dipping in the etiology of oral cancer: gender-exclusive hazard in the Sudan. *J Cancer Res Ther* **3**(2): 127-130.
- Ahmed HG, Omer AS and Abd Algaffar SA (2011). Cytological study of exfoliative buccal mucosal cells of Qat chewers in Yemen. *Diagn Cytopathol* **39**(11): 796-800.

- Al-Dakkak I (2010). Diagnostic delay broadly associated with more advanced stage oral cancer. *Evid Based Dent* **11**(1): 24.
- Al-Rawi NH and Talabani NG (2008). Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clin Oral Investig* **12**(1): 15-18.
- Al-Thobhani AK, Raja'a YA and Noman TA (2001). The pattern and distribution of malignant neoplasms among Yemeni patients. *Saudi Med J* **2**(10) :2: 913-910
- Alexander RE, Wright JM and Thiebaud S (2001). Evaluating, documenting and following up oral pathological conditions. A suggested protocol. *J Am Dent Assoc* **132**(3): 329-335.
- Allard WF, DeVol EB and Te OB (1999). Smokeless tobacco (shamma) and oral cancer in Saudi Arabia. *Community Dent Oral Epidemiol* **27**(6): 398-405.
- Amarasinghe HK, Usgodaarachchi US, Johnson NW, Lalloo R and Warnakulasuriya S (2010). Betel-quid chewing with or without tobacco is a major risk factor for oral potentially malignant disorders in Sri Lanka: a case-control study. *Oral Oncol* **46**(4): 297-301.
- Ambatipudi S, Gerstung M, Gowda R, *et al.* (2011). Genomic profiling of advanced-stage oral cancers reveals chromosome 11q alterations as markers of poor clinical outcome. *PLoS One* **6**(2): e17250.
- Amtha R, Zain R, Razak IA, *et al.* (2009). Dietary patterns and risk of oral cancer: a factor analysis study of a population in Jakarta, Indonesia. *Oral Oncol* **45**(8): e49-53.
- Andejani AA, Kundapur V and Malaker K (2004). Age distribution of nasopharyngeal cancer in Saudi Arabia. *Saudi Med J* **25**(11): 1579-1582.
- Antunes JL, Borrell C, Perez G, Boing AF and Wunsch-Filho V (2008). Inequalities in mortality of men by oral and pharyngeal cancer in Barcelona, Spain and Sao Paulo, Brazil, 1995-2003. *Int J Equity Health* **7**: 14.

- Applebaum E, Ruhlen TN, Kronenberg FR, Hayes C and Peters ES (2009). Oral cancer knowledge, attitudes and practices: a survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. *J Am Dent Assoc* **140**(4): 461-467.
- Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, *et al.* (2007). Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* **99**(23): 1801-1810.
- Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, *et al.* (2008). Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. *Int J Clin Oncol* **13**(3): 220-228.
- Aromando RF, Trivillin VA, Heber EM, Pozzi E, Schwint AE and Itoiz ME (2010). Early effect of boron neutron capture therapy mediated by boronophenylalanine (BPA-BNCT) on mast cells in premalignant tissue and tumors of the hamster cheek pouch. *Oral Oncol* **46**(5): 355-359.
- Aruna DS, Prasad KV, Shavi GR, Ariga J, Rajesh G and Krishna M (2011). Retrospective Study on Risk Habits among Oral Cancer Patients in Karnataka Cancer Therapy and Research Institute, Hubli, India. *Asian Pac J Cancer Prev* **12**(6): 1561-1566.
- Attar E, Dey S, Hablas A, *et al.* (2010). Head and neck cancer in a developing country :a population-based perspective across 8 years. *Oral Oncol* **46**(8): 591-596.
- Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L and Rosin M (2010). Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer* **116**(11): 2635-2644.
- Awan KH, Morgan PR and Warnakulasuriya S (2011). Utility of chemiluminescence (ViziLite) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med* **40**(7): 541-544.

- Ba Saleem HO, Bawazir AA, Moore M and Al-Sakkaf KA (2010). Five years cancer incidence in aden cancer registry, yemen (2002-2006). *Asian Pac J Cancer Prev* **11**(2): 507-511.
- Babshet M, Nandimath K, Pervatkar S and Naikmasur V (2011). Efficacy of oral brush cytology in the evaluation of the oral premalignant and malignant lesions. *J Cytol* **28**(4): 165-172.
- Badran Z, Bories C, Verner C, Demoersman J and Soueidan A (2010). [Update on side effects of alcohol-containing antiseptic mouthwashes]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* **120**(7): 603-609.
- Bagan J, Sarrion G and Jimenez Y (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol* **46**(6): 414-417.
- Bagan JV, Jimenez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, et al. (2011). Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol* **47**(8): 732-735.
- Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, et al. (2003). Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* **32**(7): 379-382.
- Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavalda C, Jimenez Y and Scully C (2004). Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol* **40**(4): 440-443.
- Balevi B (2011). Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol* **39**(2): 171-176.
- Banoczy J, Gintner Z and Dombi C (2001). Effect of smoking on the development of oral leukoplakia]. *Fogorv Sz* **94**(3): 91-96.

- Bhoopathi V, Kabani S and Mascarenhas AK (2009). Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer* **115**(5): 1036-1040.
- Bhoopathi V and Mascarenhas AK (2011). Effectiveness of oral surgeons compared with OralCDx brush biopsy in diagnosing oral dysplastic lesions. *J Oral Maxillofac Surg* **69**(2): 428-431.
- Bhurgri Y (2005). Cancer of the oral cavity - trends in Karachi South (1995-2002). *Asian Pac J Cancer Prev* **6**(1): 22-26.
- Bhurgri Y, Bhurgri A, Hassan SH, *et al.* (2000). Cancer incidence in Karachi, Pakistan: first results from Karachi Cancer Registry. *Int J Cancer* **85**(3): 325-329.
- Bhurgri Y, Bhurgri A, Hussainy AS, *et al.* (2003). Cancer of the oral cavity and pharynx in Karachi--identification of potential risk factors. *Asian Pac J Cancer Prev* **4**(2): 125-130.
- Bhurgri Y, Bhurgri A, Usman A, *et al.* (2006). Epidemiological review of head and neck cancers in Karachi. *Asian Pac J Cancer Prev* **7**(2): 195-200.
- Blomberg M, Nielsen A, Munk C and Kjaer SK (2011). Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* **129**(3): 733-741.
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P and Straif K (2008). Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* **9**(7): 667-675.
- Boing AF, Antunes JL, de Carvalho MB, *et al.* (2011). How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *J Epidemiol Community Health* **65**(8): 709-714.
- Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, *et al.* (2011). Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **112**(3): 328-334.
- Bonifazi M, Malvezzi M, Bertuccio P, *et al.* (2011). Age-period-cohort analysis of oral cancer mortality in Europe: the end of an epidemic? *Oral Oncol* **47**(5): 400-407.

- Borges DM, Sena MF, Ferreira MA and Roncalli AG (2009). [Mortality for oral cancer and socioeconomic status in Brazil]. *Cad Saude Publica* **25**(2): 321-327.
- Bornstein MM, Frei M, Sendi P, Ramseier CA and Reichart PA (2010). Patients' awareness of the potential benefit of smoking cessation. A study evaluating self-reported and clinical data from patients referred to an oral medicine unit. *Clin Oral Investig.*
- Boyle P and Ferlay J (2005). Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* **16**: 481-488.
- Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL and Lanfranchi HE (2008). Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **13**(9): E544-548.
- Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, *et al.* (2010). Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(11): CD004150.
- Brocklehurst PR, Baker SR and Speight PM (2009). Factors affecting the referral of potentially malignant lesions from primary dental care: a pilot study in South Yorkshire. *Prim Dent Care* **16**(1): 13-18.
- Brown A, Ravichandran K and Warnakulasuriya S (2006). The unequal burden related to the risk of oral cancer in the different regions of the Kingdom of Saudi Arabia. *Community Dent Health* **23**(2): 101-106.
- Brown LM, Check DP and Devesa SS (2011). Oropharyngeal cancer incidence trends: diminishing racial disparities. *Cancer Causes Control* **22**(5): 753-763.
- Bruce N, Pope D and Stanistreet D (2007). *Quantitative Methods for Health Research: A Practical Interactive Guide to Epidemiology and Statistics*. England: John Wiley & Sons Ltd.
- Bunnell A, Pettit N, Reddout N, *et al.* (2010). Analysis of primary risk factors for oral cancer from select US states with increasing rates. *Tob Induc Dis* **8**: 5.

- Canto MT, Horowitz AM, Drury TF and Goodman HS (2002). Maryland family physicians' knowledge, opinions and practices about oral cancer. *Oral Oncol* **38**(5): 416-424.
- Cao J, Liu HW and Jin JQ (2007). [The effect of oral candida to development of oral leukoplakia into cancer]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* **41 Suppl**: 90-93.
- Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP and Shah JP (2004). Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. *Head Neck* **26**(1): 31-38.
- Chainani-Wu N, Epstein J and Touger-Decker R (2011). Diet and prevention of oral cancer: strategies for clinical practice. *J Am Dent Assoc* **142**(2): 166-169.
- Chang KC, Su IJ, Tsai ST, Shieh DB and Jin YT (2002). Pathological features of betel quid-related oral epithelial lesions in taiwan with special emphasis on the tumor progression and human papillomavirus association. *Oncology* **63**(4): 362-369.
- Chaouachi K and Sajid KM (2010). A critique of recent hypotheses on oral (and lung) cancer induced by water pipe (hookah, shisha, narghile) tobacco smoking. *Med Hypotheses* **74**(5): 843-846.
- Chidzonga MM (2006). Oral malignant neoplasia: a survey of 428 cases in two Zimbabwean hospitals. *Oral Oncol* **42**(2): 177-183.
- Chidzonga MM and Mahomva L (2006). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, maxillary antrum and lip in a Zimbabwean population: a descriptive epidemiological study. *Oral Oncol* **42**(2): 184-189.
- Christian DC (2002). Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* **133**(3): 357-362.
- Chu KP, Shema S, Wu S, Gomez SL, Chang ET and Le QT (2011). Head and neck cancer-specific survival based on socioeconomic status in Asians and Pacific Islanders. *Cancer* **117**(9): 1935-1945.

- Chung CH, Yang YH, Wang TY, Shieh TY and Warnakulasuriya S (2005). Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and alcohol drinking in southern Taiwan. *J Oral Pathol Med* **34**(8): 460-466.
- Conway DI, Brewster DH, McKinney PA, Stark J, McMahon AD and Macpherson LM (2007). Widening socio-economic inequalities in oral cancer incidence in Scotland, 1976-2002. *Br J Cancer* **96**(5):820-818
- Conway DI, Macpherson LM, Gibson J and Binnie VI (2002). Oral cancer: prevention and detection in primary dental healthcare. *Prim Dent Care* **9**(4): 119-123.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M and Macpherson LM (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* **122**(12): 2811-2819.
- Conway DI, Stockton DL, Warnakulasuriya KA, Ogden G and Macpherson LM (2006). Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990-1999) - recent trends and regional variation. *Oral Oncol* **42**(6): 586-592.
- Cox S (2000). Oral cancer in Australia--risk factors and disease distribution. *Ann R Australas Coll Dent Surg* **15**: 261-263.
- Csepe P, Banoczy J, Dombi C, Forrai J, Gyenes M and Dobrossy L (2007). [Model program for screening oral cancers in the Roma population]. *Magy Onkol* **51**(2): 95-101.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, *et al.*, Eds. (2007). Cancer incidence in five continents, vol 1X. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- D'Souza G and Dempsey A (2011). The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* **53 Suppl 1**: S5-S11.
- de Boer MF, Sanderson RJ, Damhuis RA, Meeuwis CA and Knegt PP (1997). The effects of alcohol and smoking upon the age, anatomic sites and stage in the development of cancer of the oral cavity and oropharynx in females in the south west Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **254**(4): 177-179.

- de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M and Curado MP (2010). Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck* **32**(3): 357-367.
- de Kok IM, Habbema JD, van Rosmalen J and van Ballegooijen M (2011). Would the effect of HPV vaccination on non-cervical HPV-positive cancers make the difference for its cost-effectiveness? *Eur J Cancer* **47**(3): 428-435.
- Dedhia RC, Smith KJ, Johnson JT and Roberts M (2011). The cost-effectiveness of community-based screening for oral cancer in high-risk males in the United States: a Markov decision analysis approach. *Laryngoscope* **121**(5): 952-960.
- Delavarian Z, Mohtasham N, Mosannen-Mozafari P, Pakfetrat A, Shakeri MT and Ghafoorian-Maddah R (2010). Evaluation of the diagnostic value of a Modified Liquid-Based Cytology using OralCDx Brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **15**(5): e671-676.
- Demko CA, Sawyer D, Slivka M, Smith D and Wotman S (2009). Prevalence of oral lesions in the dental office. *Gen Dent* **57**(5): 504-509.
- Deng Z, Hasegawa M, Matayoshi S, *et al.* (2011). Prevalence and clinical features of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in Okinawa, southern Japan. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **268**(11): 1625-1631.
- Descriptive Epidemiology Group; IARC (2008). GLOBOCAN 2008. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/> [accessed on 19 June 2011]
- Doobaree IU, Landis SH, Linklater KM, El-Hariry I, Moller H and Tyczynski J (2009). Head and neck cancer in South East England between 1995-1999 and 2000-2004: An estimation of incidence and distribution by site, stage and histological type. *Oral Oncol* **45**(9): 809-814.
- Downer MC, Evans AW, Hughes Hallet CM, Jullien JA, Speight PM and Zakrzewska JM (1995). Evaluation of screening for oral cancer and precancer in a company headquarters. *Community Dent Oral Epidemiol* **23**(2): 84-88.

- Downer MC, Jullien JA and Speight PM (1997). An interim determination of health gain from oral cancer and precancer screening: 2 .Developing a model of population screening. *Community Dent Health* **14**(4): 227-232.
- Downer MC, Jullien JA and Speight PM (1998). An interim determination of health gain from oral cancer and precancer screening: 3. Preselecting high risk individuals. *Community Dent Health* **15**(2): 72-76.
- Drinnan AJ (2000). Screening for oral cancer and precancer--a valuable new technique. *General Dentistry* **48**(6): 656-660.
- Du XL and Liu CC (2010). Racial/Ethnic disparities in socioeconomic status, diagnosis, treatment and survival among medicare-insured men and women with head and neck cancer. *J Health Care Poor Underserved* **21**(3): 913-930.
- Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM and Gbotolorun OM (2008). Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* **66**(8): 1595-1599.
- Eisen D (2002). The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* **46**(2): 207-214.
- El-Mofty SK and Lewis JSJ (2009). Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx. In: Barnes L, ed. *Surgical pathology of the head and neck*, India: Informa Healthcare. pp 285-341.
- Elango KJ, Anandkrishnan N, Suresh A, Iyer SK, Ramaiyer SK and Kuriakose MA (2011). Mouth self-examination to improve oral cancer awareness and early detection in a high-risk population. *Oral Oncol* **47**(7): 620-624.
- Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T and Gonsalves W (2008a). Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician* **54**(6): 870-875.

- Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S, Jr., Epstein JD and Bride M (2006). The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dentist* **26**(4): 171-174.
- Epstein JB, Sciubba JJ, Banasek TE and Hay LJ (2009). Failure to diagnose and delayed diagnosis of cancer: medicolegal issues. *J Am Dent Assoc* **140**(12): 1494-1503.
- Epstein JB, Silverman S, Jr., Epstein JD, Lonky SA and Bride MA (2008b). Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol* **44**(6): 538-544.
- Esteve J, Benhamou E and Raymond L (1994). *Statistical Methods in Cancer Research*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Falaki F, Dalirsani Z, Pakfetrat A, et al. (2011). Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: a retrospective study and review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **16**(4): e473-477.
- Fang M, Zhang W, Chen Y and He Z (2009). Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int* **40**(3): 235-242.
- Farah CS and McCullough MJ (2007). A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol* **43**(8): 820-824.
- Farhi D and Dupin N (2010). Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* **28**(1): 100-108.
- Fedele S (2009). Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol* **1**: 5.
- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM (2010a). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* **127**: 2893-2917.

- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM (2010b). GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr> [accessed on 14 January 2012]
- Flaitz CM, Nichols CM, Adler-Storthz K and Hicks MJ (1995). Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus infection. A clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **80**(1): 55-62.
- Franceschi S, Bidoli E, Herrero R and Munoz N (2000). Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* **36**(1): 106-115.
- Friedrich RE and Kristen U (2003). Toxicity assessment of mouthwashes in the pollen tube growth test. *Anticancer Res* **23**(2A): 941-947.
- Friz A, Percy C, Jack A, *et al.* (2000). *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd Ed. Geneva: World Health Organization.
- Frydrych AM and Slack-Smith LM (2011). Dental attendance of oral and oropharyngeal cancer patients in a public hospital in Western Australia. *Aust Dent J* **56**(3): 278-283.
- Gaitan-Cepeda LA, Peniche-Becerra AG and Quezada-Rivera D (2011). Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **16**(1): e1-5.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, *et al.* (2008). Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* **122**(1): 155-164.
- Gandolfo S, Carrozzo M and Pagano M (2004). Oral lichenoid lesions: what are they? *Oral Oncol* **40**(10): 1057-1058.
- Gao W and Guo CB (2009a). [Analysis of iatrogenic factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* **44**(2): 97-100.

- Gao W and Guo CB (2009b). Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* **67**(5): 1015-1020.
- Garavello W, Bertuccio P, Levi F, *et al.* (2010). The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer* **127**(1): 160-171.
- Garavello W, Giordano L, Bosetti C, *et al.* (2008). Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Eur J Nutr* **47**(5): 280-284.
- Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C and La Vecchia C (2009). The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol* **58**(1-2): 25-34.
- Gonzalez-Moles M, Scully C and Ruiz-Avila I (2012). Molecular findings in oral premalignant fields: update on their diagnostic and clinical implications. *Oral Dis* **18**(1): 40-47.
- Goodwin WJ, Thomas GR, Parker DF, *et al.* (2008). Unequal burden of head and neck cancer in the United States. *Head Neck* **30**(3): 358-371.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, *et al.* (2002). *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual*. 6 Ed. New York: Springer.
- Groome PA, Rohland SL, Hall SF, Irish J, Mackillop WJ and O'Sullivan B (2011). A population-based study of factors associated with early versus late stage oral cavity cancer diagnoses. *Oral Oncol* **47**(7): 642-647.
- Guneri P, Cankaya H, Yavuzer A, *et al.* (2005). Primary oral cancer in a Turkish population sample: association with sociodemographic features, smoking, alcohol, diet and dentition. *Oral Oncol* **41**(10): 1005-1012.
- Guneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandi A and Boyacioglu H (2011). The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* **40**(2): 155-161.
- Gupta S, Kong W, Peng Y, Miao Q and Mackillop WJ (2009). Temporal trends in the incidence and survival of cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario and the United States. *Int J Cancer* **125**(9): 2159-2165.

- Hakama M, Coleman MP, Alexe DM and Auvinen A (2008). Cancer screening :evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer* **44**(10): 1404-1413.
- Halboub E, Abdulhuq M, Al-Mandili A, Dhaifullah E, Kochaji N and Hamadah O (2010). A case series analysis of 248 oral cancers from Yemen. *Oral Diseases* **16**: 536 [Abstract].
- Hamadah O, Goodson ML and Thomson PJ (2010). Clinicopathological behaviour of multiple oral dysplastic lesions compared with that of single lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* **48**(7): 503-506.
- Hamadah O, Hepburn S and Thomson PJ (2007). Effects of active non-smoking programmes on smoking behaviour in oral precancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* **36**(8): 706-711.
- Han S, Chen Y, Ge X, *et al.* (2010). Epidemiology and cost analysis for patients with oral cancer in a university hospital in China. *BMC Public Health* **10**:196
- Hapner ER, Bauer KL and Wise JC (2011). The impact of a community-based oral, head and neck cancer screening for reducing tobacco consumption. *Otolaryngol Head Neck Surg* **145**(5): 778-782.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, *et al.* (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**(2): 541-550.
- Heng C and Rossi EP (1995). A report on 222 cases of oral squamous cell carcinoma. *Mil Med* **160**(7): 319-323.
- Hirota SK, Braga FP, Penha SS, Sugaya NN and Migliari DA (2008). Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **13**(4):E227-231.
- Hocking JS, Stein A, Conway EL, *et al.* (2011). Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* **104**(5): 886-891.

- Hohlweg-Majert B, Deppe H ,Metzger MC, *et al.* (2009). Sensitivity and specificity of oral brush biopsy. *Cancer Investigation* **27**(3): 293-297.
- Holmes JD, Dierks EJ, Homer LD and Potter BE (2003). Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* **61**(3): 285-291.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J and Stoltze K (2006). Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* **42**(5): 461-474.
- Hooper SJ, Wilson MJ and Crean SJ (2009). Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck* **31**(9): 1228-1239.
- Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS and Yellowitz JA (2000). Oral pharyngeal cancer prevention and early detection. Dentists' opinions and practices. *J Am Dent Assoc* **131**(4): 453-462.
- Howell RE, Wright BA and Dewar R (2003). Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95**(2): 205-212.
- Huang WY, Winn DM, Brown LM, *et al.* (2003). Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* **157**(10): 881-887.
- Huber MA (2010). White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. *Clin Dermatol* **28**(3): 262-268.
- Iamaroon A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, *et al.* (2004). Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int J Oral Maxillofac Surg* **33**(1): 84-88.
- Ide R, Mizoue T, Fujino Y, *et al.* (2008). Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan. *Oral Dis* **14**(4): 314-319.

- Ikeda N, Downer MC, Ishii T, Fukano H, Nagao T and Inoue K (1995). Annual screening for oral cancer and precancer by invitation to 60-year-old residents of a city in Japan. *Community Dent Health* **12**(3): 133-137.
- Jedele JM and Ismail AI (2010). Evaluation of a multifaceted social marketing campaign to increase awareness of and screening for oral cancer in African Americans. *Community Dent Oral Epidemiol* **38**(4): 371-382.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E and Forman D (2011). Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* **61**: 69-90.
- Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, *et al.* (2011). CO(2) laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers Med Sci.*
- Jewett A, Head C and Cacalano NA (2006). Emerging mechanisms of immunosuppression in oral cancers. *J Dent Res* **85**(12): 1061-1073.
- Johnson N, Franceschi S, Ferlay J, *et al.* (2005). Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P and Sidransky D, eds. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours, Lyon: IARC Press. pp 168-175.
- Johnson NW, Warnakulasuriya S, Gupta PC, *et al.* (2011). Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. *Adv Dent Res* **23**(2): 237-246.
- Joseph BK (2002). Oral cancer: prevention and detection. *Med Princ Pract* **11 Suppl 1**: 32-35.
- Kantola S, Jokinen K, Hyrynkangas K, Mantyselka P and Alho OP (2001). Detection of tongue cancer in primary care. *Br J Gen Pract* **51**(463): 106-111.
- Kerr AR, Sirois DA and Epstein JB (2006). Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations. *J Clin Dent* **17**(3): 59-63.

- Khalili J (2007). Oral cancer and role of general dental practitioners in its early detection. *Lik Sprava*(7): 10-19.
- Kingsley K, O'Malley S, Ditmyer M and Chino M (2008). Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health* **8**: 87.
- Klassen AC, Juon HS, Alberg AJ, Reid BC and Meissner HI (2003). Opportunities for oral cancer screening among older African-American women. *Prev Med* **37**(5): 499-506
- Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, *et al.* (2008). HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **265 Suppl 1**: S75-82.
- Krishnan MM, Acharya UR, Chakraborty C and Ray AK (2011). Automated diagnosis of oral cancer using higher order spectra features and local binary pattern: a comparative study. *Technol Cancer Res Treat* **10**(5): 443-455.
- Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS and Sloan P (2006a). Opinions and attitudes of the UK's GDPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Dis* **12**(2): 194-199.
- Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N and Sloan P (2006b). Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* **42**(10): 987-993.
- Kulasegaram R, Downer MC, Jullien JA, Zakrzewska JM and Speight PM (1995). Case-control study of oral dysplasia and risk habits among patients of a dental hospital. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **31B**(4): 227-231.
- Lachenmeier DW, Gumbel-Mako S, Sohnius EM, Keck-Wilhelm A, Kratz E and Mildau G (2009). Salivary acetaldehyde increase due to alcohol-containing mouthwash use: a risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* **125**(3): 7.735-30

- Lam L, Logan RM, Luke C and Rees GL (2007). Retrospective study of survival and treatment pattern in a cohort of patients with oral and oropharyngeal tongue cancers from 1987 to 2004. *Oral Oncol* **43**(2): 150-158.
- Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M and Sankaranarayanan R (2011). Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **23**(8): 633-641.
- Lan AX, Guan XB and Sun Z (2009). [Analysis of risk factors for carcinogenesis of oral leukoplakia]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* **44**(6): 327-331.
- Lapthanasupkul P, Poomsawat S and Punyasingh J (2007). A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence Int* **38**(8): e448-455.
- Le A, Messadi D, Epstein J and Wilder-Smith P (2010). Toward multimodality oral cancer diagnosis in the XXI century: Blending cutting edge imaging and genomic/proteomic definition of suspicious lesions. *Bioinformation* **5**(7): 304-306.
- Lee SY, Cho NH, Choi EC, *et al.* (2010). Relevance of human papilloma virus (HPV) infection to carcinogenesis of oral tongue cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* **39**(7): 678-683.
- LeHew CW, Epstein JB, Koerber A and Kaste LM (2009). Training in the primary prevention and early detection of oral cancer: pilot study of its impact on clinicians' perceptions and intentions. *Ear Nose Throat J* **88**(1): 748-753.
- Li Y, Yang H and Cao J (2011). Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **6**(4): e18776.
- Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Delafosse P and Guizard AV (2011). [Epidemiology of oral cavity cancers in France]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* **112**(3): 164-171.

- Lim K, Moles DR, Downer MC and Speight PM (2003). Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *Br Dent J* **194**(9): 497-502; discussion 493.
- Lin WJ, Jiang RS, Wu SH, Chen FJ and Liu SA (2011). Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study. *J Oncol* **2011**: 525976.
- Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T and Speight PM (2008). Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* **44**(1): 10-22.
- Lingen MW, Sturgis EM, Kies MS (2001). Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers: clinical and biological characteristics and implications for management. *Curr Opin Oncol* **13**(3): 176-182.
- Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, *et al.* (2003). Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev* **12**(1): 25-33.
- Liu L, Kumar SK, Sedghizadeh PP, Jayakar AN and Shuler CF (2008). Oral squamous cell carcinoma incidence by subsite among diverse racial and ethnic populations in California. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **105**(4): 470-480.
- Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT and Tang GY (2010). Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer* **10**: 685.
- Llewellyn CD, Johnson NW and Warnakulasuriya KA (2001). Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. *Oral Oncol* **37**(5): 401-418.
- Llewellyn CD, Johnson NW and Warnakulasuriya KA (2004a). Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* **33**(9): 525-532.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW and Warnakulasuriya KA (2003). 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* **39**(2): 106-114.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW and Warnakulasuriya S (2004b). An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* **40**(3): 304-313.
- Lodi G and Porter S (2008). Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med* **37**(2): 63-69.
- Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martinez-Beneyto Y and Seoane-Leston J (2008). Influence of years of professional experience in relation to the diagnostic skill of general dental practitioners (GDPs) in identifying oral cancer and precancerous lesions. *Int Dent J* **58**(3): 127-133.
- Lopez-Jornet P and De la Mano-Espinosa T (2011). The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg* **9**(2): 97-100.
- Lucenteforte E ,Garavello W, Bosetti C and La Vecchia C (2009). Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol* **45**(6): 461-467.
- Luo J, Ye W, Zendehdel K, *et al.* (2007). Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet* **369**(9578): 2015-2020.
- Machado J, Reis PP, Zhang T, *et al.* (2010). Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. *Head Neck Oncol* **2**: 6.
- Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N, *et al.* (2000). Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol* **36**(4): 387-389.
- Macpherson LM, McCann MF, Gibson J, Binnie VI and Stephen KW (2003). The role of primary healthcare professionals in oral cancer prevention and detection. *Br Dent J* **195**(5): 277-281; discussion 263.

- Mahimkar MB, Samant TA, Kannan S, Tulsulkar J, Pai PS and Anantharaman D (2011). Polymorphisms in GSTM1 and XPD genes predict clinical outcome in advanced oral cancer patients treated with postoperative radiotherapy. *Mol Carcinog*. DOI: 10. 1002/mc.21868.
- Mangtani P, Maringe C, Rachet B, Coleman MP and dos Santos Silva I (2010). Cancer mortality in ethnic South Asian migrants in England and Wales (1993-2003): patterns in the overall population and in first and subsequent generations. *Br J Cancer* **102**(9): 1438-1443.
- Marder MZ (2001). Ask the expert. What are the diagnostic protocols for oral cancer screenings? *J Am Dent Assoc* **132**(1): 83-84.
- Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E and Kayavis I (2004). Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis* **10**(4): 212-216.
- Marques LA, Eluf-Neto J, Figueiredo RA, *et al.* (2008). Oral health, hygiene practices and oral cancer. *Rev Saude Publica* **42**(3): 471-479.
- Marur S, D'Souza G, Westra WH and Forastiere AA (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* **11**(8): 781-789.
- Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B and Joshipura K (2007). Prospective study of vitamins C, E, and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int J Cancer* **120**(5): 970-977.
- Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Zavras A and Joshipura K (2006). Prospective study of fruits and vegetables and risk of oral premalignant lesions in men. *Am J Epidemiol* **164**(6): 556-566.
- Mashberg A and Samit A (1995). Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* **45**(6): 328-351.
- Mashlah A (2010). [Attitudes of Dental Students in Damascus University Towards Tobacco and Alcohol]. *Damas Univ J Health Sci* **26**(2): 367-395. [Arabic]

- Mathew B, Sankaranarayanan R, Sunilkumar KB, Kuruvila B, Pisani P and Nair MK (1997). Reproducibility and validity of oral visual inspection by trained health workers in the detection of oral precancer and cancer. *Br J Cancer* **76**(3): 390-394.
- Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R and Nair MK (1995). Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *Br J Cancer* **71**(2): 397-399.
- McCann MF, Macpherson LM and Gibson J (2000). The role of the general dental practitioner in detection and prevention of oral cancer: a review of the literature. *Dent Update* **27**(8): 404-408.
- McGurk M and Scott SE (2010). The reality of identifying early oral cancer in the general dental practice. *Br Dent J* **208**(8): 347-351.
- Mehrotra R and Gupta DK (2011). Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol* **3**: 33.
- Mehrotra R, Singh M, Thomas S ,et al. (2010). A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc* **141**(2): 151-156.
- Mehta V, Yu GP and Schantz SP (2010). Population-based analysis of oral and oropharyngeal carcinoma: changing trends of histopathologic differentiation, survival and patient demographics. *Laryngoscope* **120**(11): 2203-2212.
- Melrose RJ (2011). Failure to diagnose pathology: an avoidable complication in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* **23**(3): 465-473.
- Menvielle G, Kunst AE, Stirbu I, et al. (2007). Socioeconomic inequalities in alcohol related cancer mortality among men: to what extent do they differ between Western European populations? *Int J Cancer* **121**(3): 649-655.
- Metelmann HR, Hyckel P and Podmelle F (2011). Oral cancer treatment and immune targets - A role for dendritic cells? *J Craniomaxillofac Surg*.

- Meurman JH (2010). Infectious and dietary risk factors of oral cancer .*Oral Oncol* **46**(6): 411-413.
- Mignogna MD and Fedele S (2005). Oral cancer screening: 5 minutes to save a life. *Lancet* **365**(9475): 1905-1906.
- Mojsa I, Kaczmarzyk T, Zaleska M, Stypulkowska J, Zapala-Pospiech A and Sadecki D (2012). Value of the ViziLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. *Journal of Craniofacial Surgery* **23**(2): e162-164.
- Molinari AJ, Pozzi EC, Monti Hughes A, *et al.* (2011). "Sequential" boron neutron capture therapy (BNCT): a novel approach to BNCT for the treatment of oral cancer in the hamster cheek pouch model. *Radiat Res* **175**(4): 463-472.
- Moore MA, Ariyaratne Y, Badar F, *et al.* (2010). Cancer epidemiology in South Asia - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev* **11 Suppl 2**: 49-66.
- Moore S, Johnson N, Pierce A and Wilson D (1999). The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis* **5**(3): 185-195.
- Moore SR, Pierce AM and Wilson DF (2000). 'Oral cancer'--the terminology dilemma. *Oral Dis* **6**(3): 191-193.
- Morelato RA, Herrera MC, Fernandez EN, Corball AG and Lopez de Blanc SA (2007). Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Cordoba Argentina. *J Oral Pathol Med* **36**(7): 405-408.
- Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ and Dominguez-Rojas V (2000). Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* **36**(2): 170-174.
- Morris RE, Mahmeed BE, Gjorgov AN, Jazzaf HG and Rashid BA (2000). The epidemiology of lip, oral cavity and pharyngeal cancers in Kuwait 1979-1988. *Br J Oral Maxillofac Surg* **38**(4): 316-319.

- Morse DE, Katz RV, Pendrys DG, *et al.* (1996). Smoking and drinking in relation to oral epithelial dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **5**(10): 769-777.
- Morse DE and Kerr AR (2006). Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *J Am Dent Assoc* **137**(2) 203-212
- Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, *et al.* (2007). Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control* **18**(9): 919-929.
- Morse DE, Psoter WJ, Cuadrado L, *et al.* (2009). A deficit in biopsying potentially premalignant oral lesions in Puerto Rico. *Cancer Detect Prev* **32**(5-6): 424-430.
- Muscat JE, Richie JP, Jr., Thompson S and Wynder EL (1996). Gender differences in smoking and risk for oral cancer. *Cancer Res* **56**(22): 5192-5197.
- Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, *et al.* (2008). Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol* **44**(5): 446-454.
- Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M ,Lamey PJ and Toner PG (2003). Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters. *Oral Dis* **9**(3): 129-137.
- Napier SS and Speight PM (2008). Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* **37**(1): 1-10.
- Natarajan E and Eisenberg E (2011). Contemporary concepts in the diagnosis of oral cancer and precancer. *Dent Clin North Am* **55**(1): 63-88.
- Navone R, Burlo P, Pich A, *et al.* (2007). The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology* **18**(6): 356-360.
- Navone R, Marsico A, Reale I, *et al.* (2004). [Usefulness of oral exfoliative cytology for the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma]. *Minerva Stomatol* **53**(3): 77-86.

- Netuveli G, Sheiham A and Watt RG (2006). Does the 'inverse screening law' apply to oral cancer screening and regular dental check-ups? *J Med Screen* **13**(1): 47-50.
- Neville BW and Day TA (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* **52**(4): 195-215.
- Nolan A, Girdler NM, Seymour RA and Mark Thomason J (2011). The prevalence of dysplasia and malignant lip lesions in transplant patients. *J Oral Pathol Med*.
- Nunn H, Lalli A, Fortune F and Croucher R (2009). Oral cancer screening in the Bangladeshi community of Tower Hamlets: a social model. *Br J Cancer* **101 Suppl 2**: S68-72.
- Ochsenius G, Ormeno A, Godoy L and Rojas R (2003). [A retrospective study of 232 cases of lip cancer and pre cancer in Chilean patients. Clinical-histological correlation]. *Rev Med Chil* **131**(1): 60-66.
- Oh ES and Laskin DM (2007). Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg* **65**(3): 424-426.
- Oji C and Chukwuneke FN (2007). Oral cancer in Enugu, Nigeria, 1998-200 .³*Br J Oral Maxillofac Surg* **45**(4): 298-301.
- Oo HN, Myint YY, Maung CN, *et al.* (2011). Oral cancer in Myanmar: a preliminary survey based on hospital-based cancer registries. *J Oral Pathol Med* **40**(1): 20-26.
- Parkin DM (2008). The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol* **13**: 102-111.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P (2005). Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**: 74-108.
- Partridge M (2000). Oral cancer: 2. Clinical presentation and use of new knowledge about the biology of cancer to establish why tumours may recur. *Dent Update* **27**(6): 288-294.

- Patel MM and Pandya AN (2004). Relationship of oral cancer with age, sex, site distribution and habits. *Indian J Pathol Microbiol* **47**(2): 195-197.
- Patil A, Prabhu V, Choudhari KS, *et al.* (2010). Evaluation of high-performance liquid chromatography laser-induced fluorescence for serum protein profiling for early diagnosis of oral cancer. *J Biomed Opt* **15**(6): 067007.
- Patton LL (2003). The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol* **39**(7): 708-723.
- Patton LL, Epstein JB and Kerr AR (2008). Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* **139**(7): 896-905; quiz 993-894.
- Pavia M, Pileggi C, Nobile CG and Angelillo IF (2006). Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* **83**(5): 1126-1134
- Pentenero M, Giaretti W, Navone R, *et al.* (2011a). Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma. *J Oral Pathol Med* **40**(3): 214-217.
- Pentenero M, Navone R, Motta F, *et al.* (2011b). Clinical features of microinvasive stage I oral carcinoma. *Oral Dis* **17**(3): 298-303.
- Petersen PE (2005). Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* **33**(6): 397-399.
- Petersen PE (2009). Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* **45**(4-5): 454-460.
- Petti S (2003). Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* **39**(8): 770-780.
- Petti S (2009). Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* **45**(4-5): 340-350.

- Petti S, Mohd M and Scully C (2011). Revisiting the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals. *Cancer Epidemiol.*
- Petti S and Scully C (2005). Oral cancer: the association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol* **41**(8): 828-834.
- Petti S and Scully C (2010). Determinants of oral cancer at the national level: just a question of smoking and alcohol drinking prevalence? *Odontology* **98**(2): 144-152.
- Piemonte ED, Lazos JP and Brunotto M (2010). Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med* **39**(7): 513-517.
- Poate TW and Warnakulasuriya S .(2006) Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis* **12**(1): 22-26.
- Poh CF, Hislop G, Currie B, *et al.* (2007). Oral cancer screening in a high-risk underserved community--Vancouver Downtown Eastside. *J Health Care Poor Underserved* **18**(4): 767-778.
- Poh CF, Ng S, Berean KW, Williams PM, Rosin MP and Zhang L (2008). Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc* **74**(3): 283-288.
- Poh CF, Williams PM, Zhang L and Rosin MP (2006). Heads up! - a call for dentists to screen for oral cancer. *J Can Dent Assoc* **72**(5): 413-416.
- Polednak AP (2005). Recent trends in incidence rates for selected alcohol-related cancers in the United States. *Alcohol Alcohol* **40**(3): 234-238.
- Polednak AP (2007). Secular trend in U.S. black-white disparities in selected alcohol-related cancer incidence rates. *Alcohol Alcohol* **42**(2): 125-130.

- Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Marshak G, Ulanovski D and Feinmesser R (2004). Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. *Laryngoscope* **114**(5): 915-917.
- Pozzi E, Nigg DW, Miller M, *et al.* (2009). Dosimetry and radiobiology at the new RA-3 reactor boron neutron capture therapy (BNCT) facility: application to the treatment of experimental oral cancer. *Appl Radiat Isot* **67**(7-8 Suppl): S309-312.
- Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A, Carrani E and Vercelli M (2007). A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. *Int J Cancer* **120**(10): 2196-2201.
- Rabkin CS (1998). Association of non-acquired immunodeficiency syndrome-defining cancers with human immunodeficiency virus infection. *J Natl Cancer Inst Monogr*(23): 23-25.
- Radhakrishnan R, Kabekkodu S and Satyamoorthy K (2011). DNA hypermethylation as an epigenetic mark for oral cancer diagnosis. *J Oral Pathol Med*.
- Ragin CC, Langevin SM, Marzouk M, Grandis J and Taioli E (2011). Determinants of head and neck cancer survival by race. *Head Neck* **33**(8): 1092-1098.
- Rahman M, Sakamoto J and Fukui T (2003). Bidi smoking and oral cancer :a meta-analysis. *Int J Cancer* **106**(4): 600-604.
- Rahman M, Sakamoto J and Fukui T (2005). Calculation of population attributable risk for bidi smoking and oral cancer in south Asia. *Prev Med* **40**(5): 510-514.
- Ram S and Siar CH (2005). Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* **34**(5): 521-527.
- Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC and Eckardt AM (2012). Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*.

- Rawashdeh MA and Matalka I (2004). Malignant oral tumors in Jordanians, 1991-2001. A descriptive epidemiological study. *Int J Oral Maxillofac Surg* **33**(2): 183-188.
- Reboiras-Lopez MD, Perez-Sayans M, Somoza-Martin JM, *et al.* (2012). Comparison of the Cytobrush((R)) , dermatological curette and oral CDx((R)) brush test as methods for obtaining samples of RNA for molecular analysis of oral cytology. *Cytopathology* **23**(3) 197-192
- Reed SG (2008). Oral lichenoid lesions and not oral lichen planus have the character for malignant transformation to oral squamous cell carcinoma. *J Evid Based Dent Pract* **8**(4): 238-239.
- Rehani S, Rao NN, Rao A, Carnelio S, Ramakrishnaiah SH and Prakash PY (2011). Spectrophotometric analysis of the expression of secreted aspartyl proteinases from *Candida* in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Sci* **53**(4): 421-425.
- Reibel J (2003). Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* **14**(1): 47-62.
- Reichart PA (2000). Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* **28**(5): 390-398
- Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, *et al.* (2010). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc* **141**(5): 509-520.
- Ribeiro AC, Silva AR, Simonato LE, Salzedas LM, Sundefeld ML and Soubhia AM (2009). Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: a descriptive study in Brazilians. *Br J Oral Maxillofac Surg* **47**(2): 95-98.
- Richards D (2010). Clinical recommendations for oral cancer screening. *Evid Based Dent* **11**(4): 101-102.
- Rikard-Bell G and Ward J (2001). Australian dentists' educational needs for smoking cessation counseling. *J Cancer Educ* **16**(2): 80-84.

- Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, *et al.* (2004). Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* **40**(2): 207-213.
- Roosaar A, Yin L, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Nyren O and Axell T (2007). A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med* **36**(2) 78-82
- Rossi M, Garavello W, Talamini R, *et al.* (2007). Flavonoids and the risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **16**(8): 1621-1625.
- Rutkowski T, Wygoda A, Hutnik M, *et al.* (2010). Intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy photons as a boost in patients with early-stage oral cancer with the indications for postoperative radiotherapy : treatment feasibility and preliminary results. *Strahlenther Onkol* **186**(9): 496-501.
- Saito A, Nishina M, Murai K, *et al.* (2010). Health professional's perceptions of and potential barriers to smoking cessation care: a survey study at a dental school hospital in Japan. *BMC Res Notes* **3**: 329.
- Salem EI, Moore MA, Al-Lawati JA, *et al.* (2009). Cancer epidemiology and control in the Arab World- past, present and future. *Asian Pacific J Cancer prev* **10**: 3-16.
- Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B and Raju R (2011). Candida in oral pre-cancer and oral cancer. *Med Hypotheses* **77**(6): 1125-1128.
- Sankaranarayanan R and Boffetta P (2010). Research on cancer prevention, detection and management in low- and medium-income countries. *Ann Oncol* **21**(10): 1935-1943.
- Sankaranarayanan R, Fernandez Garrote L, Lence Anta J, Pisani P and Rodriguez Salva A (2002). Visual inspection in oral cancer screening in Cuba: a case-control study. *Oral Oncol* **38**(2): 131-136.
- Sankaranarayanan R, Mathew B, Jacob BJ, *et al.* (2000). Early findings from a community-based, cluster-randomized, controlled oral cancer screening trial in

- Kerala, India. The Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer* **88**(3): 664-673.
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, *et al.* (2005). Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* **365**(9475): 1927-1933
- Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, *et al.* (2010). Cancer survival in Africa, Asia, Caribbean and Central America: a population based study. *Lancet Oncol* **11**: 165–173.
- Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, *et al.* (2008). Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control* **19**(10): 1161-1170.
- Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SM, Vehkalahti M and Teronen O (2006). Malignant oral tumors in iran: ten-year analysis on patient and tumor characteristics of 1042 patients in Tehran. *J Craniofac Surg* **17**(6): 1230-1233.
- Sasaki T, Moles DR, Imai Y and Speight PM (2005). Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. *J Oral Pathol Med* **34**(3): 129-133.
- Sasco AJ, Secretan MB and Straif K (2004). Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* **45 Suppl 2**: S3-9.
- Saudi Cancer Registry SCR (2007). *Cancer Incidence and Survival Report, Saudi Arabia 2007; Special Edition*. Kingdom of Saudi Arabia: Ministry of Health, SCR.
- Sawair FA, Al-Mutwakel A, Al-Eryani K, *et al.* (2007). High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen: qat and tobacco chewing as its aetiological background. *Int J Environ Health Res* **17**(3): 185-195.
- Schantz SP, Yu GP (2002). Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973- 1997, with a special analysis of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **128**(3): 268-274.

- Scheifele C, Nassar A and Reichart PA (2007). Prevalence of oral cancer and potentially malignant lesions among shammah users in Yemen. *Oral Oncol* **43**(1): 42-50.
- Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T and Reichart PA (2004). The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* **40**(8): 824-828.
- Schepman KP, Bezemer PD, van der Meij EH, Smeele LE and Van der Waal I (2001). Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis* **7**(1): 25-27.
- Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE and van der Waal I (1998). Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* **34**(4): 270-275.
- Schildt EB, Eriksson M, Hardell L and Magnuson A (1999). Occupational exposures as risk factors for oral cancer evaluated in a Swedish case-control study. *Oncol Rep* **6**(2): 317-320.
- Sciubba JJ (1999). Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc* **130**(10): 1445-1457.
- Sciubba JJ (2001). Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *J Am Dent Assoc* **132 Suppl**: 12S-18S.
- Scully C and Bedi R (2000). Ethnicity and oral cancer. *Lancet Oncol* **1**(1): 37-42.
- Scully C and Carrozzo M (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* **46**(1): 15-21.
- Seijas-Naya F, Garcia-Carnicero T, Gandara-Vila P, *et al.* (2012). Applications of OralCDx (R) methodology in the diagnosis of oral leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **17**(1): e5-9.

- Sen U, Sankaranarayanan R, Mandal S, Ramanakumar AV, Parkin DM and Siddiqi M (2002). Cancer patterns in eastern India: the first report of the Kolkata cancer registry. *Int J Cancer* **100**(1): 86-91.
- Seoane-Leston J, Velo-Noya J, Warnakulasuriya S, *et al.* (2010). Knowledge of oral cancer and preventive attitudes of Spanish dentists. Primary effects of a pilot educational intervention. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **15**(3): e422-426.
- Seoane J, Corral-Lizana C, Gonzalez-Mosquera A, *et al.* (2011). The use of clinical guidelines for referral of patients with lesions suspicious for oral cancer may ease early diagnosis and improve education of healthcare professionals. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **16**(7): e864-869.
- Seoane J, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles P, Esparza G and Dios PD (2006). Oral cancer: experiences and diagnostic abilities elicited by dentists in North-western Spain. *Oral Dis* **12**(5): 487-492.
- Shen ZY, Liu W, Feng JQ, Zhou HW and Zhou ZT (2011). Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **112**(5): 592-596.
- Shiboski CH, Schmidt BL and Jordan RC (2005). Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* **103**(9): 1843-1849.
- Shiboski CH, Schmidt BL and Jordan RC (2007). Racial disparity in stage at diagnosis and survival among adults with oral cancer in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* **35**(3): 233-240.
- Shiboski CH, Shiboski SC and Silverman S, Jr. (2000). Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996. *Community Dent Oral Epidemiol* **28**(4): 249-256.
- Siriwardena BS, Tilakaratne A, Amaratunga EA and Tilakaratne WM (2006). Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol* **42**(8): 831-836

- Siriwardena BS, Tilakaratne A, Amaratunga EA, *et al.* (2007). Analysis of histopathological and immunohistochemical differences of oral squamous cell carcinoma in young and old patients in Sri Lanka. *J Oral Pathol Med* **36**(6): 357-362.
- Slootweg P and Eveson J (2005). Tumours of the oral cavity and oropharynx: Introduction. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P and Sidransky D, eds. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours, Lyon: IARC. pp 166-167
- Slootweg PJ and Merckx TAW (2009). Premalignant Lesions of the Oral Cavity. In: Barnes L, ed. Surgical Pathology of the Head and Neck, 3 edn; India: Informa Healthcare. pp 267-283.
- Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E and Turek LP (2010). Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control* **21**(9): 1369-1378.
- Sobin LH and Wittekind C (2002). *TNM: Classification of Malignant Tumours*. 6 Ed. New York: John Wiley & Sons.
- Spangler JG (1995). Open your mouth and say, 'ahhh....' Oral cancer screening and family physicians. *Arch Fam Med* **4**(7): 585-586.
- Speight PM, Palmer S, Moles DR, *et al.* (2006). The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess* **10**(14): 1-144, iii-iv.
- Strycharz-Dudziak M, Polz-Dacewicz M, Golabek W, Swietlicki M and Kupisz K (2009). [Cigarette smoking and alcohol consumption in patients with oral cancer]. *Przegl Lek* **66**(10): 722-726.
- Su CC, Yang HF, Huang SJ and Lian le B (2007). Distinctive features of oral cancer in Changhua County: high incidence, buccal mucosa preponderance, and a close relation to betel quid chewing habit. *J Formos Med Assoc* **106**(3): 225-233.
- Suarez E, Calo WA, Hernandez EY, Diaz EC, Figueroa NR and Ortiz AP (2009). Age-standardized incidence and mortality rates of oral and pharyngeal cancer in

- Puerto Rico and among Non-Hispanics Whites, Non-Hispanic Blacks, and Hispanics in the USA. *BMC Cancer* **9**: 129.
- Suba Z (2007). Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res* **13**(3): 195-202.
- Suba Z, Maksa G, Mihalyi S and Takacs D (2009). [Role of hormonal risk factors in oral cancer development]. *Orv Hetil* **150**(17): 791-799.
- Subapriya R, Thangavelu A, Mathavan B, Ramachandran CR and Nagini S (2007). Assessment of risk factors for oral squamous cell carcinoma in Chidambaram, Southern India: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* **16**(3): 251-256.
- Subramanian S, Sankaranarayanan R, Bapat B, *et al.* (2009). Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. *Bull World Health Organ* **87**(3): 200-206.
- Sudbo J, Samuelsson R, Risberg B, *et al.* (2005). Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. *J Clin Oncol* **23**(9): 1927-1933.
- Sugerman PB and Savage NW (2002). Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J* **47**(4): 290-297.
- Sunny L, Yeole BB, Hakama M, *et al.* (2004). Oral cancers in Mumbai, India: a fifteen years perspective with respect to incidence trend and cumulative risk. *Asian Pac J Cancer Prev* **5**(3): 294-300.
- Suter VG, Morger R, Altermatt HJ, Spieler P and Bornstein MM (2008). [Oral erythroplakia and erythroleukoplakia: red and red-white dysplastic lesions of the oral mucosa--part 1: epidemiology, etiology, histopathology and differential diagnosis]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* **118**(5): 390-397.
- Suzuki T, Wakai K, Matsuo K, *et al.* (2006). Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. *Cancer Sci* **97**(8): 760-767.

- Szabo G, Klenk G, Veer A and Nemeth Z (1999). Correlation of the combination of alcoholism and smoking with the occurrence of cancer in the oral cavity. A screening study in an endangered population. *Mund Kiefer Gesichtschir* **3**(3): 119-122.
- Talamini R, La Vecchia C, Levi F, Conti E, Favero A and Franceschi S (1998). Cancer of the oral cavity and pharynx in nonsmokers who drink alcohol and in nondrinkers who smoke tobacco. *J Natl Cancer Inst* **90**(24): 1901-1903.
- Terrades M, Coulter WA, Clarke H, Mullally BH and Stevenson M (2009). Patients' knowledge and views about the effects of smoking on their mouths and the involvement of their dentists in smoking cessation activities. *Br Dent J* **207**(11): E22; discussion 542-543.
- Thomson PJ, Hamadah O, Goodson ML, Cragg N and Booth C (2008). Predicting recurrence after oral precancer treatment: use of cell cycle analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* **46**(5): 370-375.
- Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H and Salaspuro M (1999). Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. *Alcohol Clin Exp Res* **23**(8): 1409-1415.
- Trullenque-Eriksson A, Munoz-Corcuera M ,Campo-Trapero J, Cano-Sanchez J and Bascones-Martinez A (2009). Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **14**(5): E210-216.
- Turati F, Garavello W, Tramacere I, et al. (2010). A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol* **46**(10): 720-726.
- Uplap P, Mishra G, Majumdar P, et al. (2011). Oral Cancer Screening at Workplace in India-One-year Follow-up. *Indian J Community Med* **36**(2): 133-138

- van der Waal I (2009a). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **14**(7): E310-314.
- van der Waal I (2009b). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* **45**(4-5): 317-323.
- van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R and Coebergh JW (2011). Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **16**(3): e300-305.
- Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Juiz Crespo MA and Barros-Dios JM (2010). Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett* **288**(1): 28-35.
- Villa A, Villa C and Abati S (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J* **56**(3): 253-256.
- Vitale-Cross L, Czerninski R, Amornphimoltham P, Patel V, Molinolo AA and Gutkind JS (2009). Chemical carcinogenesis models for evaluating molecular-targeted prevention and treatment of oral cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* **2**(5): 419-422.
- Wang J, Ohya T, Liao H, *et al.* (2011). Intravascular catheter navigation using path planning and virtual visual feedback for oral cancer treatment. *Int J Med Robot* **7**(2): 214-224
- Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, *et al.* (1999a). An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J* **187**(6): 319-322.
- Warnakulasuriya KA, Johnson NW, Linklater KM and Bell J (1999b). Cancer of mouth, pharynx and nasopharynx in Asian and Chinese immigrants resident in Thames regions. *Oral Oncol* **35**(5): 471-475.
- Warnakulasuriya S (2005). Bidi smokers at increased risk of oral cancer. *Evid Based Dent* **6**(1): 19.

- Warnakulasuriya S (2009a). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* **45**(4-5): 309-316.
- Warnakulasuriya S (2009b). Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Evid Based Dent* **10**(1): 4-5.
- Warnakulasuriya S (2010). Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol* **46**(6): 407-410.
- Warnakulasuriya S (2011). Waterpipe smoking, oral cancer and other oral health effects. *Evid Based Dent* **12**(2): 44-45.
- Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, *et al.* (2010a). Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J* **60**(1): 7-30.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW and van der Waal I (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* **36**(10): 575-580.
- Warnakulasuriya S, Kashyap R and Dasanayake AP (2010b). Is workplace screening for potentially malignant oral disorders feasible in India? *J Oral Pathol Med* **39**(9): 672-676.
- Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, *et al.* (2011). Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*.
- Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J and Dabelsteen E (2008). Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med* **37**(3): 127-133.
- Warnakulasuriya S, Sutherland G and Scully C (2005). Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* **41**(3): 244-260.

- Weitkunat R, Sanders E and Lee PN (2007). Meta-analysis of the relation between European and American smokeless tobacco and oral cancer. *BMC Public Health* **7**: 334.
- Wen CP, Tsai MK, Chung WS, *et al.* (2010). Cancer risks from betel quid chewing beyond oral cancer: a multiple-site carcinogen when acting with smoking. *Cancer Causes Control* **21**(9): 1427-1435.
- Weng Y and Korte JE (2011). Racial disparities in being recommended to surgery for oral and oropharyngeal cancer in the United States. *Community Dent Oral Epidemiol.*
- Westra WH (2009). The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol* **3**(1): 78-81.
- Whitesides LM, Ferreira LR and Ord RA (1995). Audit of clinical information and diagnoses supplied to the pathologist following biopsy of oral squamous cell carcinomas. *MSDA J* **38**(2): 63-65.
- Williams M and Scott S (2008). Is there scope for providing oral cancer health advice in dental access centres? *Br Dent J* **205**(8): E16; discussion 452-453.
- World Health Organization (1992). *International statistical classification of disease and related health problems, 10 revision*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (2002). National cancer control programmes: policies and managerial guidelines: executive summary. Geneva, WHO.
- World Health Organization (2007). Oral health: action plan for promotion and integrated disease prevention (60th world health assembly resolution A16). Geneva, WHO.
- Yako-Suketomo H and Matsuda T (2010). Comparison of time trends in lip, oral cavity and pharynx cancer mortality (1990-2006) between countries based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* **40**(11): 1118-1119.

- Yeole BB, Ramanakumar AV and Sankaranarayanan R (2003). Survival from oral cancer in Mumbai (Bombay), India. *Cancer Causes Control* **14**(10): 945-952.
- Young MR (2008). Use of carcinogen-induced premalignant oral lesions in a dendritic cell-based vaccine to stimulate immune reactivity against both premalignant oral lesions and oral cancer. *J Immunother* **31**(2): 148-156.
- Yuan TH, Lian le B, Tsai KY, *et al.* (2011). Possible association between nickel and chromium and oral cancer: a case-control study in central Taiwan. *Sci Total Environ* **409**(6): 1046-1052.
- Zain RB, Ikeda N, Razak IA, *et al.* (1997). A national epidemiological survey of oral mucosal lesions in Malaysia. *Community Dent Oral Epidemiol* **25**(5): 377-383.
- Zatterstrom UK, Svensson M, Sand L, Nordgren H and Hirsch JM (2004). Oral cancer after using Swedish snus (smokeless tobacco) for 70 years - a case report. *Oral Dis* **10**(1): 50-53.
- Zavras AI, Douglass CW, Joshipura K, *et al.* (2001). Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncol* **37**(1): 28-35.
- Zigon G, Berrino F, Gatta G, *et al.* (2011). EURO CARE Working Group. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995–1999: a population-based study. *Ann Oncol* **22**: 165–174.
- Zini A, Czerninski R and Sgan-Cohen HD (2010). Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med* **39**(4): 299-305.
- Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, *et al.* (2011). Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol* **3**: 2.

المخلص

Abstract

الملخص باللغة العربية

المقدمة: يُمثّل سرطان الفم مشكلة صحية عالمية وإن كان انتشاره يتباين جغرافياً، مع وجود ادعاءات بارتفاع معدلات الإصابة به في اليمن، لكن البيانات المتوفرة عن هذا السرطان في اليمن متضاربة نتيجة سوء التوثيق. يُمثّل السرطان الفموي البشري شائك الخلايا 60-90% من حالات سرطان الفم، ويتطور غالباً من آفات تُسمّى الآفات قبيل السرطانية أو الآفات محتملة الخباثة، ويُشخّص غالباً في مراحل متقدمة، لذا فإن معرفة الصفات السريرية للآفات محتملة الخباثة، وتوفر طرق تشخيصية غير راضّة قد يساعد في تشخيص سرطان الفم في مراحل مبكرة.

أهداف البحث: شمل البحث ثلاث دراساتٍ مستقلة هدفت إلى تقدير التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن، ومعرفة العلاقة بين الموجودات السريرية والنسجية للآفات الفموية الخبيثة ومحتملة الخباثة، وتقييم دقة طريقتي الـ ViziLite Plus و OralCDx -كوسيلتين غير راضّتين- في تشخيص هذه الآفات.

المواد والطرق: تم الحصول -وفق طلبٍ رسمي- على بيانات مرضى السرطان اليمنيين المسجلين في كلٍ من السجل السعودي للسرطان (5938 مريضاً) والمركز الوطني للأورام بصنعاء (7515 مريضاً)، وتم تصنيف وجدولة ومعالجة تلك البيانات لمعرفة التكرار النسبي لسرطان الفم، وترتيبه في اليمن. في الدراسة الثانية تم خزع 157 آفةً فمويةً مختلفة عند 125 مريضاً من مراجعي قسم طب الفم، ودراسة العلاقة المحتملة للموجودات السريرية لتلك الآفات مع التشخيص النسيجي (وجود سوء التصنع). في الدراسة الثالثة تم تطبيق طريقة التشخيص بالضوء الكيميائي (ViziLite Plus) والطريقة التشخيص الخلوي (OralCDx) على عدد 50 آفةً عند 50 مريضاً، وتم حساب حساسية ونوعية ودقة تشخيص كلٍ منهما على حدة.

النتائج: تراوح التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن بين 3.7-4.02%، وجاء في المرتبة الثامنة، وتراوح متوسط أعمار المرضى بين 15.75±55.58 و 14.3±58.38 سنةً. بلغت نسبة السرطان الفموي البشري شائك الخلايا 60.4% من حالات سرطان الفم، وبلغ متوسط عمر المرضى المصابين به 14.11±58.15 سنةً، إلّا أنّ 14% من هؤلاء المرضى كانوا بعمر 40 سنة أو أصغر. بلغ احتمال وجود الكشم الخلوي في الآفات الفموية المشتبه بها سريراً 6 أمثال وجوده في الآفات الحميدة ($P<0.001$)، وبلغ احتمال وجوده في الآفات التي لم تكن سبباً للمراجعة 8 أمثال وجوده في الآفات التي كانت سبباً للمراجعة ($P<0.001$). كما وجدت توجد علاقة عكسية بين درجة سوء التصنع وكلٍ من وجود أعراضٍ لدى المريض وعلمه بعمر الآفة.

كانت نسبة فشل العينات الخلوية (OralCDx) عالية حيث بلغت 42%، وبلغت حساسية ونوعية تشخيص الآفات الفموية الخبيثة ومحتلة الخبيثة باستخدام الـ ViziLite Plus و OralCDx 56.5% و 83.3%، و 14.8% و 63.3% على التوالي.

الاستنتاجات: التكرار النسبي لسرطان الفم في اليمن مرتفع، ويحتل مرتبةً متقدمةً (الثامن) بين سرطانات الجسم، كما أنَّ التكرار النسبي للإصابة بالسرطان الفموي البشري شائك الخلايا بأعمارٍ صغيرة مرتفع. احتمال وجود الكشم الخلوي في الآفات العرضية منخفض، ويظل مشعر الاشتباه السريري أهم العوامل للتنبؤ بوجود الكشم الخلوي في هذه الآفات. معدل فشل العينات الخلوية المقطوفة بواسطة الـ OralCDx عالية، لكنها وسيلة مساعدة جيدة إلى حدٍ ما في تشخيص سرطان الفم والآفات محتلة الخباثة. في المقابل تُعتبر طريقة الـ ViziLite Plus غير دقيقة في تشخيص هذه الآفات.

كلمات مفتاحية: سرطان الفم؛ السرطان الفموي البشري شائك الخلايا؛ التكرار النسبي؛ اليمن؛ الآفات الفموية محتلة الخباثة، سوء التصنع، الكشم الخلوي؛ ViziLite Plus؛ OralCDx.

Introduction: Oral cancer (OC) is considered a health problem worldwide, although its burden differs geographically. It is claimed to be prevalent in Yemen, however, the available data are not as accurate as they should due to improper archiving. Oral squamous cell carcinoma (OSCC) represents 60–90% of OC; it usually develops from pre-existing lesions called precancerous or potentially malignant lesions (PML), and it is mostly diagnosed at advanced stages. Therefore identifying the characteristics of the oral PML, and availability of non-invasive screening methods may help diagnose OC at early stages.

Aims: This research included three independent studies aimed to assess the relative frequency of OC in Yemen; study the relationship of the clinical findings of OC and PML with the histological findings; and to evaluate the diagnostic accuracy of ViziLite Plus and OralCDx as screening methods for OC and PML.

Materials and Methods: Upon official requests, data regarding 5938 and 7515 Yemeni cancer patients were obtained by Saudi Cancer Registry and National Oncology Center, respectively. These data were classified and tabulated, as appropriate, and used to calculate the relative frequency and rank of OC. For the second study, 157 lesions were biopsied from 125 patients who attended oral medicine department. Potential relationships of the clinical findings of these lesions with the histological ones (dysplasia) were evaluated. For the third study, both ViziLite Plus and OralCDx methods were applied on 50 different lesions in 50 patients; the sensitivity, specificity and accuracy for each method were calculated.

Results: The relative frequency of OC in Yemen ranged between 3.7–4.02% and it ranked the eighth of all body cancers. The patients' mean

age ranged between 55.58 ± 18.75 – 58.38 ± 14.3 years. OSCC represented 60.4% of OC cases with a mean age of 58.15 ± 14.11 years. However, 14% of OSCC patients aged 40 years or younger. Clinically suspicious lesions revealed dysplastic cells by 6 times when compared with clinically benign lesions ($P < 0.001$). Similarly, lesion which was the main cause for attendance revealed dysplasia by 8 times ($P < 0.001$). In line with that, the degree of dysplasia correlated inversely with the presence of symptoms and with the patients' knowledge regarding the duration of the lesions. The failure rate of OralCDx was high; 42% of the samples were inadequate. The sensitivity and specificity of ViziLite Plus and OralCDx methods were 56.5% and 83.3%; and 14.8% and 63.3%, respectively.

Conclusions: The relative frequency of OC in Yemen is high, and it ranks the eighth of all body cancers. The occurrence of OSCC among Yemenis aged 40 years or younger is high. It is unlikely for symptomatic oral lesions to reveal dysplasia. The clinical suspicion index remains the most important indicator for the presence of dysplasia. The failure rate of OralCDx extracted–samples is high. However, with adequate samples, it is considered as a good adjunct method for diagnosing OC and PML. On the other hand, ViziLite Plus method is inaccurate method for diagnosing these lesions.

Key Words: Oral cancer; Oral squamous cell carcinoma; Relative frequency; Yemen; Potentially malignant lesions; Dysplasia; Cellular atypia; ViziLite Plus; OralCDx.

الملاحق

Appendices



الجمهورية العربية السورية
وزارة الاقتصاد والتجارة
مديرية حماية الملكية التجارية والصناعية

١٧٩٥ / قرار رقم

إن وزير الاقتصاد والتجارة

بناءً على المرسوم رقم ٣٤٩/ تاريخ ٢٠٠٣/٩/١٨

وعلى المرسوم رقم ٦٩/ تاريخ ٢٠٠٣/١٠/٩

وبناءً على المرسوم رقم ٥٠/ تاريخ ٢٠٠٦/٣/١١

وعلى المواد (١، ١٥، ١٦) من المرسوم التشريعي رقم ٤٧/ تاريخ ١٩٤٦/١٠/٩ المتضمن تنظيم حماية الملكية التجارية والصناعية وتعديلاته

وبناءً على الطلب المسجل برقم ٨٥٢٣/ تاريخ ٢٠١٠/٨/٩

بقرر مايلي :

مادة (١) بمنح السادة عصام حلوب - عماد برتجكي

العنوان : دمشق

براءة اختراع بعنوان : مبدع لسان قابل للتعديل متصل بالقبضة السنية

لمدة خمس عشرة سنة تبدأ من تاريخ إيداع الطلب الواقع ٢٠١٠/ ٨ / ٩

والمسجل لدى مديرية حماية الملكية التجارية والصناعية تحت رقم ٥٧٧٩/

مادة (٢) تسقط حقوق صاحب الاختراع إذا لم يضع خلال مدة سنتين الاختراع المذكور موضع

الاستعمال وما لم يبرهن أن الاختراع عرض مباشرة على الصناعيين القادرين على

تنفيذ اختراعه ، وأنه لم يرفض بدون سبب طلبات الإثبات باستعمال هذا الاختراع

وفق شروط معقولة .

مادة (٣) لا تعطي هذه البراءة أي حق بالتصنيع أو الاستثمار دون الحصول على التراخيص النظامية .

مادة (٤) تعطي هذه البراءة دون أدنى ضمانات فيما يتعلق بحقيقة الاختراع المذكور وجدته أو جهة أمانة

الوصف وبقته ولحاميلها الحقوق والواجبات المنصوص عليها في المرسوم التشريعي رقم ٤٧/ تاريخ

١٩٤٦/١٠/٩ وتعديلاته

مادة (٥) تحتفظ مديرية حماية الملكية التجارية والصناعية بنسخة عن الوصف الفني للاختراع .

مادة (٦) ينشر هذا القرار ويبلغ لذوي العلاقة لتنفيذ أحكامه .

دمشق ١٤/١٠/ ١٤٢٠ هـ الموافق ١٦/٦/ ٢٠١١ - وزير الاقتصاد والتجارة

الدكتور محمد نضال الشعار

بالتفويض من وزير الاقتصاد والتجارة
عبد الخالق العاني





الجمهورية العربية السورية
وزارة الاقتصاد والتجارة
سجل حماية الملكية التجارية والصناعية

قرار رقم / ٢٤٧ /

إن وزير الاقتصاد والتجارة

بناءً على المرسوم رقم / ١٤٦ / تاريخ ٢٠١١/٤/١٤

وعلى المرسوم رقم / ٦٩ / تاريخ ٢٠٠٣/١٠/٩

وبناءً على المرسوم رقم / ٥٠ / تاريخ ٢٠٠٦/٣/١١

وعلى المود (١٦٠١٥٠١) من المرسوم التشريعي رقم / ٤٧ / تاريخ

١٩٤٦/١٠/٩ المتضمن تنظيم حماية الملكية التجارية والصناعية وتعديلاته

وبناءً على الطلب المسجل رقم / ٨٥٢٦ / تاريخ ٢٠١٠/٨/٩

بقرار مائي :

مادة (٦) بمنح السادة عماد يرتجبي - كصاحب حقوق

العلوان : تمثيل

براءة اختراع بعنوان : قلم ذو مادة فائقة شعاعاً لتطهير الأقلام الشعاعية المسببة

لمدة خمس عشرة سنة تبدأ من تاريخ إيداع الطلب الواقع ٢٠١٠ / ٨ / ٩

والمسجل لدى مديرية حماية الملكية التجارية والصناعية تحت رقم / ٥٨٣٣ /

مادة (٢) تسقط حقوق صاحب الاختراع إذا لم يضع خلال مدة سنتين الاختراع المذكور موضع

الاستعمال وما لم يبرهن أن الاختراع عرض مباشرة على الصناعيين القادرين على

تنفيذ الاختراع ، وأنه لم يرفض بدون سبب طلبات الإذن باستعمال هذا الاختراع

وفق شروط معقولة .

مادة (٣) لا تعطي هذه البراءة أي حق بالتصنيع أو الاستثمار دون الحصول على التراخيص النظامية .

مادة (٤) تعطي هذه البراءة دون أدنى ضمانة فيما يتعلق بحقيقة الاختراع المذكور وجدته أو جهة ائتم

الوصف ونقته ولحامليها الحقوق والواجبات المنصوص عليها في المرسوم التشريعي رقم / ٤٧ /

تاريخ ١٩٤٦/١٠/٩ وتعديلاته

مادة (٥) تحتفظ مديرية حماية الملكية التجارية والصناعية بنسبة عن الوصف الفني للاختراع .

مادة (٦) ينشر هذا القرار ويبلغ لذوي العلاقة لتنفيذ أحكامه .

دمشق ٢٠١٢ / ٢ / ١٤٣٣ هـ الموافق ٢٠١٢ / ٢ / ٦

وزير الاقتصاد والتجارة

الدكتور محمد نضال الشعاع



Characterization of Yemeni patients treated for oral and pharyngeal cancers in Saudi Arabia

Esam S. Halboub, MS, PhD (Student), Yousef M. Al-Anazi, DDS, MS, Maha A. Al-Mohaya, DMS, ABOM.

ABSTRACT

الأهداف: تقدير التكرار النسبي و ترتيب كل من سرطاني الفم و البلعوم لدى مرضى السرطان اليمنيين الذين تمت معالجتهم وتسجيلهم في المملكة العربية السعودية خلال 14 عاماً، وكذلك توصيف هؤلاء المرضى وفق العوامل الديموغرافية والورمية المختلفة.

الطريقة: أجريت هذه الدراسة الاسترجاعية في عيادات طب أمراض الفم وفوق الاحتياجات الخاصة والبحث العلمي، قسم الأسنان، مستشفى الرياض العسكري، الرياض، المملكة العربية السعودية خلال الفترة من يناير إلى أبريل 2011م. لقد قدم السجل السعودي للأورام بالرياض وفقاً لطلب رسمي بيانات جميع مرضى السرطان اليمنيين المسجلين لديه خلال الفترة من 1994م إلى 2007م. تمت إعادة تصنيف هذه البيانات وتحليلها وفق مواقع الإصابة الرئيسية المعتمدة في برنامج غلوبوكان 2008، فيما تم توصيف وتحليل بيانات مرضى سرطاني الفم و البلعوم إحصائياً وفقاً للمتغيرات الديموغرافية وتفصيل الورم.

النتائج: لقد بلغ عدد المرضى اليمنيين المصابين بأورام خبيثة 5862 مريضاً، وكان سرطان الفم ثامن الأورام الخبيثة ترتيباً (215، 3.7%)، وبلغت نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1.65:1. بينما حل سرطان البلعوم المرتبة السابعة (245، 4.2%) وبلغت نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 2.06:1. كان اللسان أكثر المواقع الفموية تعرضاً للإصابة (91، 42.3%) بينما كان البلعوم الأنفي مسؤولاً عن 79% (194) من أورام البلعوم. وكان مرضى سرطان البلعوم أصغر سناً من مرضى سرطان الفم (45.88±16.72 مقابل 55.6±15.75). وكان سرطان حشفية الخلايا أكثر الأنماط تكرراً من ناحية التركيب الشكلي (289، 63.5%)، ولكنه كان أكثر تكرراً لدى مرضى سرطان الفم. ولقد تم تشخيص 255 (56%) من مرضى سرطاني الفم و البلعوم في مراحل متقدمة إلا أن أكثرهم كانوا مصابين بسرطان البلعوم (155، 64.6%).

خاتمة: أثبتت هذه الدراسة بأن التكرار النسبي لسرطاني الفم و البلعوم يعد مرتفعاً نسبياً في اليمن. ومن الواضح أيضاً اختلاف ميزات مرضى سرطان الفم عن مرضى سرطان البلعوم.

Objectives: To determine the relative frequency and rank of oral cancer (OC) and pharyngeal cancer (PC) among Yemeni cancer patients who were treated and registered in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA) over 14 years, and to characterize these patients by different grouping factors.

Methods: In this retrospective study, the Saudi Cancer Registry, Riyadh, KSA officially provided the data regarding all Yemeni patients registered between 1994 and 2007. These data were reclassified and analyzed to present the cancer distribution by the main sites adopted by Globocan 2008. The OC and PC patients were statistically described and analyzed according to the demographic data and tumor details. This study was conducted at the Oral Medicine, Medically Compromised and Research Clinic, Department of Dentistry, Riyadh Military Hospital, Saudi Arabia between January and April 2011.

Results: There were 5862 Yemenis registered with malignancies. The OC ranked the eighth most common malignancy (215, 3.7%) with 1.65:1 male to female ratio, whereas PC ranked the seventh (245, 4.2%) with 2.06:1 male to female ratio. The most affected oral sub-site was the tongue (91, 42.3%) while the nasopharynx accounted for 79% (194) of PC. The PC patients were significantly younger than those with OC (45.88±16.72 versus 55.6±15.75). The squamous cell carcinoma was the most frequent morphological type (289, 63.5%) but significantly more frequent in OC. Approximately 56% (255 patients) were diagnosed at advanced stage, however, significantly more frequent in PC (155, 64.6%).

Conclusion: The relative frequencies of oral and pharyngeal cancers in Yemen are quite high. The demographic and tumor characteristics of these cancers are obviously different.

Saudi Med J 2011; Vol. 32 (11): 1177-1182

From the Oral Medicine Department (Halboub, Al-Anazi), Faculty of Dentistry, Damascus University, Damascus, Syria, Oral Medicine and Periodontology Department (Halboub), Faculty of Dentistry, Sana'a University, Sana'a, Yemen, and Oral Medicine, Medically Compromised and Research Clinic, Department of Dentistry (Al-Mohaya), Riyadh Military Hospital, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia.

Received 30th July 2011. Accepted 30th September 2011.

Address correspondence and reprint request to: Dr. Esam S. Halboub, Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Damascus University, Al-Mazzeah Street, Albasateen Zone, Damascus, Syria. Tel. +963 (11) 2138674. Fax. +963 (11) 3313450. E-mail: halboub@yahoo.com

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Regional Office for the Eastern Mediterranean
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Bureau régional de la Méditerranée orientale



مَنْظَرُ الصَّحَّةِ الْعَالَمِيَّةِ
الْمَكْتَبُ الْإِسْطِيمِي شَرْقِ الْمَتَوَسِّطِ

EMHJ.7/073
R4/27/8
Manuscript No.: 11/067

26 July 2011

Dear Dr Halboub,

We wish to acknowledge with thanks receipt of the revised paper entitled: ORAL PHARYNGEAL CANCERS IN YEMEN: A RETROSPECTIVE STUDY by yourself, Dr Mahmoud Abdulhuq and Dr Ahmad Al-Mandili.

We are pleased to inform you that the revised paper has been accepted for publication in the Eastern Mediterranean Health Journal.

Kindly note that when the paper is edited we may need to send you editorial queries for clarification – if any. Please be informed that accepted papers will be published according to the chronological order of their dates of acceptance.

May I take this opportunity to thank you for sharing with us your interesting work.

With kindest regards,

Yours sincerely,

Dr A. E. Abobu

f. Dr M.H. Khayat
Editor-in-Chief

Dr Esam Saleh Halboub
Oral Medicine Department
Faculty of Dentistry
Damascus University
Damascus
SYRIAN ARAB REPUBLIC

SYRIAN ARAB REPUBLIC
DAMASCUS UNIVERSITY
Damascus University Journal
for Medical Sciences
/ISSN 2072-2265/



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية

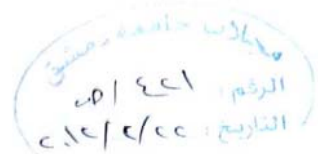
السيد الأستاذ الدكتور نائب رئيس جامعة دمشق لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

تقدم السيد عصام حلوب طالب الدكتوراه في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق ببحث للنشر في
مجلة جامعة دمشق وهو بحث أصيل بعنوان:

حدوث السرطان الفموي البشري شائك الخلايا لدى اليمنيين
بأعمار مبكرة ومراحل متقدمة

بإشراف الأستاذ الدكتور محمود عبد الحق ومشاركة الأستاذ الدكتور أحمد المنديلي وتم
تحكيمه وقبوله للنشر.

رئيس تحرير
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية
الأستاذة الدكتورة راندة الخاني



بسم الله الرحمن الرحيم

استمارة المريض الخاصة بالجزئين السريري النسيجي و التشخيصي لرسالة الدكتوراه الموسومة:

"دراسات وبائية و سريرية نسيجية و تشخيصية للآفات الفموية السرطانية و قبيـل السرطانية"

"Oral Precancerous and Cancerous Lesions: Epidemiological, Clinicohistopathological and Diagnostic Studies"

الجزء السريري النسيجي بعنوان:

"المظاهر و الموجودات السريرية لسرطان الفم والآفات قبيـل السرطانية و علاقتها بالمراحل النسيجية"

"Clinical presentations and findings of oral cancerous and precancerous lesions: Correlation with histopathological stages"

و الجزء التشخيصي بعنوان:

"تقييم دقة طريقتي الـ ViziLite Plus و الـ OralCDx في اكتشاف و تشخيص الآفات الفموية السرطانية و قبيـل السرطانية"

"Evaluation of accuracy of ViziLite Plus and OralCDx tests in detecting and diagnosing oral cancerous and potentially cancerous lesions"

الدكتور: عصام حلوب

المشرف المشارك

المشرف الرئيس

الأستاذ الدكتور / أحمد المنديلي

الأستاذ الدكتور / محمود عبدالحق

رقم الاستمارة: ()

القسم الأول: البيانات الشخصية و الاجتماعية و الطبية

(الآفات الفموية السرطانية و قبييل السرطانية)

اسم المريض: العمر: الجنس:
 العمل: العنوان:
 رقم الهاتف:
 العادات الممارسة:

1. التدخين:
 ■ السجارة:
 ■ الأرجيلة:
 2. الكحول:
 ■ الكمية/الأسبوع:
 إصابة سابقة بالسرطان:
 إصابة عائلية بالسرطان:
 القصة الطبية العامة:
 1. الأمراض العامة:
 2. الأدوية :

العدد/اليوم: المدة:
 التكرار/اليوم: المدة:

القسم الثاني: الموجودات السريرية وفق الفحص السريري العياني

الأفهام السرطانية	الأفهام قبيل السرطانية
أ- سبب المراجعة:	أ- سبب المراجعة:
ب- عمر الآفة:	ب- عمر الآفة:
ت- الأعراض:	ت- الأعراض:
1. لا يوجد	1. لا يوجد
2. ألم	2. ألم
3. نزف	3. نزف
4. فقد الإحساس/ إحساس غير طبيعي	4. فقد الإحساس/ إحساس غير طبيعي
5. فقد الوظيفة	5. فقد الوظيفة
6. أعراض أخرى (تذكر)	6. أعراض أخرى (تذكر)
ث- عدد الآفات	ث- موقع الآفة: وفقاً لتصنيف ICDs, C00- C09 باستثناء C07 & C08
أ- مفردة	1. الشفاه C00.0-C00.9
ب- متعددة (أكثر من آفة)	2. اللسان C01 & C02.0- C02.9
ج- موقع الآفة:	3. اللثة C03.0- C03.9
1. الشفاه/صوار الفم	4. قاع الفم C04.0- C04.9
2. صوار الفم/المخاطية الخدية	5. الحنك C05.0- C05.9
3. المخاطية الخدية	6. اللوزة C09.0- C09.9
4. اللسان (جانب, ظهر, باطن اللسان)	7. بقية أجزاء الفم (يذكر) C06.0- C06.9
5. اللثة/المخاطية الدهليزية	ج- شكل الآفة (العلامات):
6. قاع الفم	1. نمو للداخل Endophytic
7. الحنك (الصلب, الرخو, معاً)	(Ulcerated, Burrowing,)
8. منطقة اللوزة	(Invasive
9. المثلث خلف الرخوي	2. نمو للخارج Exophytic
10. بقية أجزاء الفم (يذكر)	(Fungating, Papillary,)
ح- شكل الآفة (العلامات):	(Verruciform
1. نمو للداخل Endophytic	3. بقعة بيضاء White patch
(Ulcerated, Burrowing,)	(Leukoplakia
(Invasive	4. بقعة حمراء Red patch
2. نمو للخارج Exophytic	(Erythroplakia
(Fungating, Papillary,)	5. بقعة حمراء و بيضاء Combined
(Verruciform	red and white patch
3. بقعة بيضاء White patch	(Erythroleukoplakia
(Leukoplakia	ح- حجم الآفة بالسنتيمتر: T staging
4. بقعة حمراء Red patch	خ- إصابة العقد اللمفاوية: N staging
(Erythroplakia	1. سريرياً
5. بقعة حمراء و بيضاء Combined	2. شعاعياً
red and white patch	د- وجود انتقالات: M staging (شعاعياً)
(Erythroleukoplakia	ذ- مرحلة الورم وفقاً لـ TNM staging
ح- حجم الآفة بالسنتيمتر:	ر- حجم الآفة بالسنتيمتر:
د- التشخيص السريري المبدئي:	ز- التشخيص السريري المبدئي:

القسم الثالث: الفحص السريري

وفق تطبيق الوسيلتين التشخيصيتين قبد الدراسة

الفحص السريري التقليدي:

- عدد الآفات المشخصة عيانياً:
- موقع الآفات كل على حدى:
- حجم الآفات كل على حدى بالسم:
- امكانية تمييز الآفات عيانياً (Farah and McCullough 2007):
- 1. سيئة جداً للتمييز العياني Very Poorly Visible
- 2. سيئة للتمييز العياني Poorly Visible
- 3. جيدة للتمييز العياني Clearly Visible
- 4. جيدة جداً للتمييز العياني Very Clearly Visible
- امكانية تمييز حواف الآفة (Farah and McCullough 2007):
- غير واضحة Diffused واضحة Sharp
- وجود آفات صغيرة متفرعة Satellite lesions (Farah and McCullough 2007):
- نعم لا

الفحص السريري بعد تطبيق الـ Acetic Acid:

- وجود آفات لم تُشخص بالفحص السريري التقليدي:
- نعم لا
- موقع الآفات كل على حدى:
- حجم الآفات كل على حدى بالسم:
- امكانية تمييز الآفات عيانياً (Farah and McCullough 2007):
- 1. سيئة جداً للتمييز العياني Very Poorly Visible
- 2. سيئة للتمييز العياني Poorly Visible
- 3. جيدة للتمييز العياني Clearly Visible
- 4. جيدة جداً للتمييز العياني Very Clearly Visible
- امكانية تمييز حواف الآفة (Farah and McCullough 2007):
- غير واضحة Diffused واضحة Sharp
- وجود آفات صغيرة متفرعة Satellite lesions (Farah and McCullough 2007):
- نعم لا

الفحص السريري باستخدام الـ ViziLite Plus:

- وجود آفات لم تُشخص بالفحص السريري التقليدي و/أو بعد تطبيق الـ Acetic Acid:
- نعم لا
- موقع الآفات كل على حدى:
- حجم الآفات كل على حدى بالسم:
- امكانية تمييز الآفات عيانياً (Farah and McCullough 2007):
- 1. سيئة جداً للتمييز العياني Very Poorly Visible
- 2. سيئة للتمييز العياني Poorly Visible
- 3. جيدة للتمييز العياني Clearly Visible
- 4. جيدة جداً للتمييز العياني Very Clearly Visible
- امكانية تمييز حواف الآفة (Farah and McCullough 2007):
- غير واضحة Diffused واضحة Sharp
- وجود آفات صغيرة متفرعة (Farah and McCullough 2007) Satellite lesions:
- نعم لا

الخزعة الخلوية باستخدام الـ OralCDx Brus و تقنية الـ OralCDx:

الخزعة الخلوية باستخدام الـ OralCDx Brus و التقنية التقليدية:

القسم الثالث: الموجودات النسيجية المرضية

الآفات قبل السرطانية	الآفات السرطانية
أ- مرحلة سوء التصنع (وفقاً لمنظمة الصحة العالمية)	أ- نوع السرطان شائك الخلايا:
1- سوء تصنع بسيط	1. Squamous cell carcinoma
2- سوء تصنع متوسط	2. Spindle cell carcinoma
3- سوء تصنع شديد	(Sarcomatoid)
4- سرطان موضع	(Carcinoma
ب- مرحلة سوء التصنع (وفقاً للنظام الثنائي)	3. Verrucous carcinoma
1- سوء تصنع منخفض الدرجة	4. Papillary squamous cell carcinoma
Low grade dysplasia	5. Basaloid-squamous cell carcinoma
2- سوء تصنع مرتفع الدرجة	6. أنواع أخرى (تذكر)
High grade dysplasia	ب- التمايز النسيجي : Differentiation :
	1. تمايز Well-differentiated
	2. متوسط التمايز Moderately-differentiated
	3. سيئ التمايز Poorly-differentiated
	4. غير متمايز Undifferentiated
	ت- الاجتياح : Invasion :
	1. ارتشاح Infiltrating
	2. دفع Pushing