SİGARANIN BAŞ-BOYUN TÜMÖRLERİ ETYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

THE ETIOLOGICAL ROLE OF SMOKING IN HEAD AND NECK TUMORS

Dr. Tevfik PINAR* Dr. Recep AKDUR**
Dr. Arslan TUNÇBİLEK*

ÖZET

Araştırmamızda baş-boyun tümörlerinin oluşumunda sigaranın etiyolojik rolü incelenmiştir. Çalışmaya histopatolojik olarak skuamoz hücreli karsinom tanısı almış Baş-boyun tümörlü (BBTm) 206 vaka ve kanseri olmayan 206 kontrol alınmıştır.

Vaka ve kontroller arasında sigara içme yönünden önemli istatistiksel fark bulunmuştur (p<0.05). Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre BBTm gelişme riskinin 3.3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0.05, %95 CI 2.09-5.30, OR=3.33).

Sigara içme süresi ve adedi arttıkça BBTm görülme riskinin de arttığı saptanmıştır.

Sigarayı bırakmayanların sigarayı bırakanlara göre 3.5 kat daha fazla BBTm'ne yakalanma riski altında oldukları (p<0.05, %95 CI 2.13-5.60, OR=3.45) ve sigarayı bırakma süresi ne kadar uzun ise BBTm görülme riskinin de o kadar azaldığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler : Baş-boyun Tümörü, Sigara

SUMMARY

The Etiological Role of Smoking on Head and Neck Tumors

In the study the etiological role of smoking in head and neck tumors has been evaluated. Two hundred and six patients with histopathologically diagnosed of squamous cell carcinoma of head and neck tumors and a control group of 206 persons without cancer were included in our study.

A statistical difference between patients and control group was found due to smoking (p<0.05). The risk of developing head and neck tumors was 3.3 times greater (p<0.05, %95 CI 2.09-5.30, OR=3.33) in smoking patients in comparison to non smokers.

The risk increased with the duration of smoking and the number of cigarettes smoked per day. It was observed that patients continuing smoking carried 3.5 times more risk of developing head and neck tumors than the patients who gave up smoking, and the longer the duration of cessation of smoking the less the risk of developing head and neck tumors.

Key Words: Head and Neck Tumors, Smoking

* Hacettepe Üniversitesi Öğrenci Sağlık merkezi ANKARA
** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ANKARA
Çalışmanın Yapıldığı Klinik(ler) : SSK Dışkapı Hastanesi - KBB Ankara
Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih : 23.04.2001
Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih : 28.06.2001
Yazışma Adresi : Dr. Tevfik PINAR, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Merkezi ANKARA
e-pota : thod@thod.org

GİRİŞ

Baş-boyun tümörleri (BBTm) bir çok farklı bölgenin kanserini içeren heterojen bir gruptur. Histopatolojik olarak epidermoid=squamoz hücreli kanserler oluşları nedeniyle ortak bir isim altında incelenmektedirler. Ancak, biyolojik davranışları, klinik seyirleri, tedaviye cevapları birbirlerinden farklıdır. Deri, nazal kavite ve paranazal sinüsler, nazofarinks, dudak, oral kavite, orofarinks, larinks, hipofarinks ve servikal özefagus, servikal trakea, boyun, tükrük bezleri, parafaringeal boşluk tümörlerini içerir (4).

Baş-boyun tümörleri insanlarda görülen tüm kanserlerin %9'unu oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin %4'ü BBTm'lerine bağlıdır. Bu bölgenin kanserleri erkeklerde kadınlara oranla daha sık (4-5:1) görülmektedir (10,11).

Türkiyede Baş-boyun tümörlerinin tümünü içeren istatistik bilgileri yoktur. Ancak, ağız boşluğu, farinks ve larinks için verilen ölüm oranları şöyledir: Ağız boşluğu ve farinks kanseri (tutulduğu yere göre) erkeklerde % 0.14, kadınlarda % 0.19; larinks kanseri erkeklerde % 4.06, kadınlarda % 1.69'dur (6). Ağız boşluğu ve farinks kanserlerinin görülme sıklığı ise (1992) (erkeklerde % 4.3, kadınlarda % 2.6) toplam % 3.7'dir (15).

Baş-boyun tümörlerinin etyolojisinde sigara ve alkol en önemli faktörler olarak görülmektedir. Son 30 yılda mesleğin de etyolojik rolü üzerinde önemle durulmaktadır (1). Ayrıca alkol ve sigaranın sinerjik etkileri epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (2,4,7). Herediter, çevresel, nutrisyonel ve hijyenik faktörlerin de önemi vardır, ancak daha azdır (3,9,13). Ayrıca BBTm'nde onkogenlerin yeri ve önemi konusunda da çalışmalar vardır (8). Nazofarinks, tükrük bezi ve larinks kanserlerinde genetik yatkınlıktan sözedilmektedir (4,14).

YÖNTEM - GEREÇ

Araştırmamız, Baş-boyun tümörlerinin etyolojisinde meslek, sigara ve alkolün rolünü belirlemek amacı ile planlanmıştır. Araştırma, Sosyal Sigortalar Kurumu (S.S.K.) Ankara Dışkapı Hastanesi KBB bölümünde, Nisan 1996 - Ekim 1997 tarihleri arasında,

histopatolojik olarak skuamoz hücreli karsinom tanısı almış Baş-boyun tümörlü (BBTm) 206 hasta ve aynı hastanenin Ortopedi servisinde yatan ve kanserle ilgili hiç bir hastalığı olmayan 206 kontrol olmak üzere toplam 412 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız, Vaka-Kontrol tipinde analitik bir araştırmadır.

Bu makalede sadece sigaranın baş-boyun tümörleri etyolojisindeki rolü incelenmiştir.

BULGULAR

İki yüz altı vaka (baş-boyun tümörlü) ve 206 kontrol (baş-boyun tümörü olmayan) toplam 412 hasta üzerinde yaptığımız araştırmadan elde edilen verilerin analizi yapılmış ve aşağıdaki bulgular saptanmıştır.

Vakaların % 86.4'ü, kontrollerin %83.9'u 40 yaşın üzerindedir. Vaka ve kontroller benzer yaş gruplarından oluşturulmuşlardır. Böylece aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ortalama yaş vakalarda 52.80±12.13 kontrollerde 52.22±13.51'dir. En genç kişi vakalarda 19, kontrollerde 18 yaşındadır; en yaşlı kişi vakalarda 85, kontrollerde 77 yaşındadır .

Çalışmamızda, larinks kanserlerinin %69.2'si 50 yaşın üzerinde, oral kavite kanserlerinin % 50.1'i 50 yaş üzerinde, nazofarinks kanserlerinin %80'i 40 yaş üzerinde, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerinin %50'si 50 yaşın üzerinde, tükrük bezi kanserlerinin %76.6'sı 40 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır.

Vaka ve kontrollerin %88.8'i (183 kişi) erkek, %11.2'si (23 kişi) kadınlardan oluşmaktadır. Cinsiyet kontrol değişkeni olarak alındığı için vaka ve kontroller arasında cinsiyet yönünden fark yoktur ($p > 0.05$).

Vakaların (BBTm) %58.3'ü (120 kişi) larinks kanseri, %15.5'i (32 kişi) oral kavite kanseri, %4.9'u (10 kişi) nazofarinks kanseri, %4.9'u (10 kişi) nazal kavite ve paranazal sinüs kanseri, %16.5'i (34 kişi) tükrük bezi kanseridir.

Vakalarda sigara içenlerin oranı %83.9 (173 kişi) iken kontrollerde bu oran % 61.2 (126 kişi)'dir. Sigara içmeyenlerin oranı vakalarda %16.0 (33 kişi), kontrollerde % 38.8 (80 kişi)'dir (Tablo 1). Vakalar ve kontroller arasında sigara içme yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, sigara içenlerin içmeyenlere oranla BBTm'lerine yakalnam riskinin 3.3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.05$, CI %95 2.09-5.30, Odds ratio= 3.33).

TABLO 1. Vaka ve Kontrollerin Sigara İçme Durumlarına Göre Dağılımları

	Vaka		Kontrol	
Sigara içme durumu	Sayı	%	Sayı	%
İçen	173	83.9	126	61.2
İçmeyen	33	16.0	80	38.8
	206		206	

Vaka ve Kontrollerin bir günde içtikleri sigara adedine göre dağılımları incelenmiş (Tablo 2), günde bir paket üzerinde sigara içenlerin oranı vakalarda %33.9, kontrollerde %10.6 olarak bulunmuştur. Vaka ve kontroller arasında bir günde içtikleri sigara adedi açısından istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri X2 analizi yapıldığında farklılığın "21-40 Adet Sigara İçen"gruptan kaynaklandığı saptanmıştır.

TABLO 2. Vaka ve Kontrollerde Bir Günde İçtikleri Sigara Adedine Göre Dağılımları

	Vaka		Kontrol	
1-10 Adet	21	10.2	24	11.7
11-20 Adet	82	39.8	80	38.8
21-40 Adet	59	28.6	18	8.7
41 Adet ve Üstü	11	5.3	4	1.8
İçmeyen	33	16.0	80	38.8

Sigara içmeyenlere göre BBTm gelişme riski, bir günde 1-10 adet sigara içenlerde 2.12 kat ($p < 0.05$, CI %95 1.04-4.32); bir günde 11-20 adet sigara içenlerde, 2.48 kat ($p < 0.05$, %95 CI 1.49-4.13); bir günde 21-40 adet sigara içenlerde 7.94 kat ($p < 0.05$, %95 CI 4.08-15.45); bir günde 41 adet ve üzerinde sigara içenlerde 6.66 kat ($p < 0.05$, %95 CI 1.97-22.44) daha fazladır.

Vaka ve kontrollerin sigara içme sürelerine göre dağılımları incelenmiş (Tablo 3), vaka ve kontroller arasında sigara içme süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Vakaların %6.3'ü, kontrollerin %11.7'si 1-10 yıl sigara içmişlerdir. Farklılık 21 yıldan sonra önemli ölçüde artmaktadır. Vakaların %57.8'i 20 yıldan daha uzun süre sigara içtikleri halde kontrollerin %30.1'i 20 yıldan daha uzun süredir sigara içmektedirler. İleri X2 analizinde tüm gruplar arasında farklılık saptanmıştır.

TABLO 3. Vaka ve Kontrollerin Sigara İçme Sürelerine Göre Dağılımları

	Vaka		Kontrol	
1-10 Yıl	13	6.3	24	11.7
11-20 Yıl	41	19.9	40	19.4
21 Yıl ve Üstü	119	57.8	62	30.1
İçmeyen	33	16.0	80	38.8

Sigara içmeyenlere göre BBTm'üne yakalanma riski, 11-20 yıl sigara içenlerde 2.48 kat ($p<0.05$, %95 CI, 1.37-4.50); 21 yıl ve üzerinde sigara içenlerde 4.65 kat ($p<0.05$, %95 CI, 2.79-7.73) daha fazla bulunmuştur. 1-10 yıl sigara içenlerde "Sigara İçmeyenlere" göre risk önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Vaka ve Kontrollerin sigara bırakma sürelerine göre dağılımları incelenmiş (Tablo 4), vakaların %66.5'inin kontrollerin ise % 46.6'sının sigara içmeye devam etttiği saptanmıştır.

TABLO 4. Vaka ve Kontrollerin Sigarayı Bırakma Süreleri

	Vaka		Kontrol	
Bırakmayan	137	66.5	96	46.6
1 - 10 Yıl Önce	26	12.6	22	10.7
11 - 20 Yıl Önce	10	4.9	8	3.9
İçmeyen	33	16.0	80	38.8
	206	100	206	100

Buna karşın vakaların % 12.6'sı, kontrollerin %10.7'si 1-10 yıl önce sigarayı bırakmışlardır. Vakaların % 4.9'u, kontrollerin %3.9'u 11-20 yıl önce sigarayı bırakmışlardır.

Sigara içmeyi bırakmayanların "sigara içmeyi bırakanlar"a göre BBTm'üne yakalanma riski (OR) 3.45 kat daha fazladır ($p < 0.05$, %95 CI 2.13-5.60). Sigara içmeyi bırakmayanların "sigara içmeyi 1-10 yıl önce bırakanlar"a göre BBTm'üne yakalanma riski 2.86 kat ($p < 0.05$, %95 CI 1.42-5.75); "sigara içmeyi 11-20 yıl önce bırakanlar"a göre 3.03 kat daha fazladır ($p < 0.05$, %95 CI 1.09-8.35).

Vaka ve kontrollerin sigara ve alkol içme durumları Tablo 5'te verilmiştir. Alkol içen toplam 106 kişiden sadece 5'i sigara içmemektedir. Yüzbir kişi hem alkol hem de sigara içmektedir. Vaka ve kontrollerin 109'u hem sigara hem de alkol içmemektedir. Sigara içen toplam 298 kişinin 197'si alkol içmemektedir. Alkol içmeyen toplam 306 kişinin 109'u sigara içmemekte, 197'si sigara içmektedir.

TABLO 5. Vaka ve Kontrollerin Alkol ve Sigara İçme Durumlarına Göre Dağılımları

	ALKOL		
Sigara	İçmeyen	İçen	TOPLAM
İçmeyen	109	5	114
İçen	197	101	298
Toplam	306	106	412

Baş-Boyun tümörlü vakaların bir günde içtikleri sigara adedine göre dağılımları incelenmiş; larinks kanserli hastaların % 4.2'si, oral kavite kanserlerinin %31.3'ü, nazofarinks kanserlerinin %40.0'ı, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerinin %30.0'u, tükürük bezi kanserlerinin %32.4'ünün sigara kullanmadığı saptanmıştır. Buna karşılık larinks kanserli hastaların %90.9'u, oral kavite kanserlerinin %53.1'i, nazofarinks kanserlerinin %60.0'ı, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerinin %60.0'ı, tükürük bezi kanserlerinin %41.2'si yarım ve bir paket üzerinde sigara kullandığı saptanmıştır.

Bir günde içilen sigara adedi yönünden BBTm'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri X2 analizi yapıldığında farklılığın larinks kanseri ve tükürük bezi kanserinden kaynaklandığı saptanmıştır.

Baş-Boyun tümörlü vakaların sigara içtikleri süreye göre dağılımları incelenmiş, BBTm'leri arasında sigara kullanım süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulun-

muştur ($p < 0.05$). Tanı gruplarında 10 yılın üzerinde sigara kullanımı larinks kanserinde %95.0, oral kavite kanserinde %56.3, nazofarinks kanserinde %50.0, nazal kavite-paranazal sinüs kanserinde %60.0, tükürük bezi kanserinde %50.0 olarak saptanmıştır.

Larinks kanserinde 21 yıl üzerinde sigara kullananların oranı %78.3'tür. Diğer tanı gruplarında 21 yıl üzerinde sigara kullanımı oranları şöyledir: oral kavite kanseri %31.3, nazofarinks kanseri %40.0, nazal kavite ve paranazal sinüs kanseri %30.0, tükürük bezi kanseri %23.5. İleri X2 analizi yapıldığında farklılığın larinks kanserinden kaynaklandığı saptanmıştır.

Baş-boyun tümörlü vakaların sigarayı bırakma süreleri incelenmiş, Baş-boyun tümörlü vakalar arasında sigarayı bıraktıkları süre yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sigarayı bırakmayanların oranı larinks kanserinde %71.7, oral kavite kanserinde %59.4, nazofarinks kanserinde %60.0, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserinde %60, tükürük bezi kanserinde %58.8 olarak saptanmıştır. On yıldan sonra kanser görülme oranı larinks kanserinde %5.8, oral kavite kanserinde %6.3, nazofarinks kanserinde %0.0, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserinde %10, tükrük bezi kanserinde %0.0'dır. İleri X2 analizi yapıldığında farklılığın larinks kanserinden kaynaklandığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden vaka grubu ile benzer oluşturulmuştur. Larinks kanserlerinin %69.2'si 50 yaş üzerinde, oral kavite kanserlerinin % 50.1'i 50 yaş üzerinde, nazofarinks kanserlerinin %80'i 40-50 yaş ve üzerinde, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerinin %50'si 50 yaşın üzerinde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyum göstermektedir (5,12). Tükrük bezi kanserli vakaların %76.6'sı 40 yaş üzerinde, %23.5'i 40 yaş altında saptanmıştır.

Kontrol grubunda kadın /erkek oranı vaka grubu ile benzer oluşturulmuştur. Böylece cinsiyet faktörünün sonuçları etkilememesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda baş-boyun tümörlü vakalarda erkek/kadın oranında belirgin farklılık saptanmıştır. Bunun nedeni, Türkiyede işçi olarak çalışan kadın sayısının azlığı, sigara ve alkol kullanımının kadınlar arasında oldukça az olmasıdır.

Çalışmamızda primer tümör grupları cinsiyete göre incelendiğinde tüm gruplarda erkeklerde BBTm oranı yüksektir, ancak larinkste bu yükseklik (kadın/erkek=1/59) çok daha belirgindir.

Vakalar ve kontroller arasında sigara içme yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, sigara içenlerin içmeyenlere oranla BBTm'lerine yakalnam riskinin 3.3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.05$, Odds ratio= 3.33).

Bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda, BBTmleri sigara ile en doğrudan ilişkili kanserler arasındadır. Sigaranın içindeki gaz ve partikül formundaki kanserojenlerin bu bölge ile en önce ve direk teması bu ilişkiyi açıklamaktadır.

Sigaranın etyolojik rolünü daha iyi gösterebilmek için "bir günde içilen sigara adedi" ve "süresi" yönünden vaka ve kontroller irdelenmiştir. Sigara adedi ve kullanım süresi arttıkça kanser gelişme riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Bu arada vaka ve kontroller, "sigarayı bırakmış olma süreleri" gözönüne alınarak gruplandırılmış ve karşılaştırılmış, kanserli vakaların %66.5'i, kontrollerin %46.6'sının halen sigara içmeye devam ettiği saptanmıştır.

Primer tümör grupları yaş gruplarına göre incelendiğinde larinks kanserinin daha çok ileri yaş gruplarında görüldüğü saptanmıştır.

Meslek gruplarının kanser oluşumu üzerine etkisini sigaranın karıştırıcı etkisinden ayırmak için içilen sigara adedine ve sigara içilen süreye göre ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapıldığında sigara ve meslek'in her birinin bağımsız olarak ayrı ayrı BBTm gelişimi için risk faktörleri oldukları saptanmıştır.

Sigara ve alkolün yaygın ve birlikte tüketimi nedeni ile bu iki faktörün karıştırıcı etkisinden bağımsız araştırma çok azdır (4,16). Sigara ve alkol birlikte değerlendirilerek lojistik regresyon analizi yapıldığında sigaranın alkolden bağımsız olarak BBTm gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır. Herikisinin bağımsız olarak ayrı ayrı kanserojen etki yapmaları dışında, birlikte alındıklarında etkileri potansiyalize olmaktadır. Buna sebep olarak bir çok mekanizma ileri sürülmektedir. Ancak en çarpıcı olanı alkolün sigara içindeki kanserojen maddeler için uygun bir solvent teşkil etmesidir.

SONUÇ

Çalışmamızda sigaranın risk faktörü olarak BBTm gelişimindeki etkisi ortaya konmaya çalışılmış, bir çok risk faktörü alt gruplar oluşturularak irdelenmiştir. Sigara içenlerin içmeyenlere göre BBTm'ne yakalnama risklerinin 3.3 kat daha fazla olduğu, BBTm'lerinin 40-50 yaş ve üzerinde görüldüğü saptanmıştır. Bir çok çalışmada ortaya konmuş olan sigara ve BBTm ilişkisi bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır.

Sigara adedi ve kullanım süresi arttıkça kanser gelişme riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda primer tümör grupları cinsiyete göre incelendiğinde tüm gruplarda erkeklerde BBTm oranı yüksek-

tir, ancak larinkste bu yükseklik (kadın/erkek=1/59) çok daha belirgindir. Primer tümör grupları yaş gruplarına göre incelendiğinde larinks kanserinin daha çok ileri yaş gruplarında görüldüğü saptanmıştır.

Sigaranın kanser oluşumu üzerine etkisini alkol ve mesleğin karıştırıcı etkisinden ayırmak amacıyla alkol ve meslek için ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapılmış, sigaranın, alkol ve meslekten bağımsız olarak BBTm gelişiminde risk faktörü olarak rol oynadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. ACHESON ED, HADİFELD EH, MACBETH RG: Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. Lancet 2: 311, 1967.
2. CANN CI, FRIED MP, ROTHMAN KJ : Epidemiology of squamous cell cancer of head and neck. Otolaryngol Clin North Am 18: 367-389, 1985.
3. COPELAND EM, DALY JM, DUDRİCK SJ: Nutrition as an adjunct to cancer treatment in the adult. Cancer Res 37: 2451-2526, 1977.
4. EUGENE N. MYERS, JAMES Y. SUEN : Cancer of the Head and Neck, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p 381-386, 1996.
5. EUGENE N., MYERS JAMES Y. SUEN : Cancer of the Head and Neck. Churchill Livingstone, New York, 495-498, 1989.
6. FLRAT D, HAYRAN M: Cancer Statistics in Turkey and in The World (1990-1992). Turkish Association for Cancer Research and Control. İz Matbaacılık, 18, 1995.
7. FLANDERS DW, ROTHMAN KJ : Interaction of alcohol and tobacco in lanyngeal cancer. Am J Epidemiol 115: 371-379, 1982.
8. FRIEDMAN WH : Oncogenes: Their presence and significance in cancer of the head and neck. Laryngoscope 95: 313-316, 1985.
9. LOWRY WS : Alcoholism in cancer of the head and neck. Laryngoscope 8: 1275-1290, 1975.
10. MILLION RR, CASSISI NJ, CLARK JR : Cancer of the head and neck. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S (eds). Cancer, Principles and Practice of Oncology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 488-590, 1989.
11. PARKER RG, RICE DH, CASCIATO DA : Head and neck cancers. In: Casciato DA, Lowitz BB (eds). Manual of Clinical Oncology. Little Brown, Boston, 93-114, 1988.
12. RUBIN P: Cancer of the head and neck. Nose, paranasal sinuses. JAMA 219: 336-339, 1972.
13. SCHANTZ SP, BYERS RM, GOEPFERT H, et al: The implication of tobacco use in the young adult with head and neck cancer. Cancer 62: 1374-1380, 1988.
14. SHIELDS PG, HARRIS CC : Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. JAMA 266: 681-687, 1991.
15. Türkiye Sağlık İstatistikleri 1997. Türkiye Tabibleri Birliği. Ankara, 52: 1997.
16. WYNDER EL, COVEY LS, MABUCHI K, et al: Environmental factors in cancer of the larynx: A second look. Cancer 38: 1591-1601, 1976.