

**ОБҐРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ
ПРОФЕСІЙНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РАКУ ГОРТАНІ
В КОМПЛЕКСНУ МОДЕЛЬ ПРОФІЛАКТИКИ ДАНОЇ НОЗОЛОГІЇ**

Літвіняк Р.І., Гутор Т.Г.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. Злоякісні новоутворення гортані порушують функціонування багатьох суміжних анатомічних структур і життєвих процесів, які забезпечують важливі фізіологічні та соціальні функції. Враховуючи той факт, що значна частка хворих на рак гортані є особами працездатного віку, проблема раннього виявлення та лікування такої категорії хворих набуває важливого соціально-економічного значення. У даній статті проведено науковий аналіз літератури, присвячений професійним факторам ризику раку гортані (азбест, поліциклічні ароматичні вуглеводні). Отримані дані допоможуть розробити скринінгову програму серед груп підвищеного ризику та запровадити науково опрацьовану індивідуальну ризик-орієнтовану модель прогнозування появи раку гортані в діяльність закладів охорони здоров'я.

Ключові слова: рак гортані, фактори ризику

Вступ. Злоякісна патологія становить значну проблему для системи охорони здоров'я, оскільки вона створює значний глобальний тягар, підриває соціальні стандарти і вимагає значних економічних ресурсів. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2019 році рак займав перше або друге місце серед причин смерті у віці до 70 років у 112 із 183 країн і третє або четверте місце у ще 23 країнах світу. Очікується, що з 2030 року злоякісні новоутвори стануть провідною причиною смертності у світі [1,2].

Важливу медико-соціальну проблему становлять злоякісні новоутвори гортані. У 2018 році у структурі захворюваності на злоякісну патологію серед чоловічого населення України (за виключенням немеланомних ЗН шкіри) рак гортані займав 10 місце (3,0%) [3]. Незважаючи на те, що основний симптом пухлин гортані, а саме охриплість голосу, часто виникає на початкових етапах розвитку захворювання, на момент встановлення діагнозу виявляють значне поширення процесу та метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. У понад 75% пацієнтів захворювання діагностують на III та IV стадіях. 5-річне виживання у пролікованих пацієнтів становить приблизно 80% і 50% при голосниковій та надголосниковій локалізаціях відповідно. Хірургічне лікування раку гортані часто зумовлює важкі і незворотні порушення фізіологічних процесів та симптоми, такі як втрата голосу, порушення ковтання та смаку, постійний кашель тощо. Внаслідок цього суттєво знижується якість життя пацієнтів та виникає необхідність психологічної інтервенції [4,5].

Тютюнопаління та алкоголь є основними етіологічними факторами раку гортані. Згідно результатів досліджень, для дійсних курців характерне 15-кратне, а для колишніх курців – 5-кратне зростання ризику раку гортані. Також відмічається триразове збільшення ризику злоякісних новоутворів гортані в осіб, що зловживають алкоголем [6,7].

На сьогоднішній день існує надзвичайно мала кількість вітчизняних публікацій, присвячена вивченню шкідливих умов праці, асоційованих із раком гортані.

Метою роботи є аналіз та узагальнення сучасних наукових даних стосовно потенційних професійних факторів ризику злоякісних новоутворів гортані.

Матеріали та методи дослідження Проведено системний огляд наукових даних щодо шкідливих виробничих факторів та їхньої ролі у виникненні виробничо-зумовлених злоякісних новоутворень, зокрема раку гортані. Відбір наукової інформації за визначеними аспектами дослідження проводили з використанням первинних літературних наукових джерел, ресурсів Інтернету, зокрема бази даних «PubMed» [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>], бази даних літератури BOOZ [<http://www.who.int/topics/cancer>], Міжнародної агенції з дослідження раку (IARC) [www.iarc.fr] та на сайті Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського (<http://www.nbuv.gov.ua/>). У знайдених джерелах проаналізовано усі релевантні посилання.

Отримані результати було проаналізовано з приміненням методів наукової абстракції, структурно-логічного аналізу, системного аналізу та системного підходу.

Результати та їх обговорення. Міжнародне агенство з дослідження раку (IARC) у 2009 році віднесла азбест до першої групи канцерогенів [8]. Азбест - мінерал, що має характерну тонковолокнисту структуру та широко використовується у хімічній промисловості, будівництві, машино- та ракетобудуванні. Вироби, що містять азбест, застосовують для теплоізоляцій приміщень, в якості покрівельного матеріалу, виготовлення водопровідних та каналізаційних труб, колекторів, термозахисного спецодягу, рукавиць, гальмівних колодок тощо. Процеси добування, сортування та обробки азбесту супроводжуються утворенням пилу. Негативна дія азбесту полягає не лише у формуванні фіброзу легеневої паренхіми та плеври, але і підвищенні ризику виникнення злоякісних новоутворів гортані, легень, яєчників, мезотеліоми плеври та очеревини [9,10].

За результатами дослідження Kang та співавторів, у Південній Кореї за період з 1998 – по 2013 рр. зафіксовано 120 випадків смерті хворих на рак гортані, спричиненим дією азбесту, а показник потенційної кількості втрачених років життя (PYLL) та середньорічний показник потенційної кількості втрачених років життя (APYLL) склали 1605,5 та 13,4 відповідно [11].

Peng та співавтори встановили, що в осіб, які контактували з азбестом, відмічається статистично значуще зростання стандартизованого коефіцієнта смертності від раку гортані

(SMR=1.69, 95% CI=1.45-1.97, $P<0,001$) [12]. Wronkiewicz та співавтори виявили волокна хризотилу (різновид азбесту) в епітеліальній тканині, що оточувала плоскоклітинний рак гортані, у хворих, професійна діяльність яких пов'язана з азбестом [13].

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 125 мільйонів людей зазнають впливу азбесту на робочому місці. Тому ВООЗ разом з Міжнародною організацією праці (International Labour Organization) та деякими міжурядовими організаціями регулярно проводять заходи щодо зниження захворюваності, пов'язаних з шкідливою дією азбесту, зокрема поширення інформації про небезпеку, пов'язану з азбестовмісними матеріалами та виробами, а також підвищення обізнаності про те, що відходи, які містять азбест, повинні розглядатися як небезпечні; розробка економічних і технологічних механізмів стимулювання використання більш безпечних замінників азбесту; покращення ранньої діагностики, лікування та реабілітації захворювань, пов'язаних з азбестом; створення реєстру осіб, які контактували в минулому та/або надалі зазнають впливу азбесту, та організація медичного нагляду за даними робітниками

У резолюції 58.22 58-а Всесвітня асамблея охорони здоров'я закликає країн-учасниць звертати особливу увагу на ті види злоякісних пухлин, зумовлені факторами, які можна уникнути, зокрема дією хімічних речовин та тютюнового диму на робочому місці та оточуючому середовищі.

У 2007 році 60-та Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла «Глобальний план дій щодо охорони здоров'я працівників 2008-2017». В одному з пунктів сказано, що діяльність ВООЗ включатиме проведення глобальних кампаній з метою ліквідації захворювань, пов'язаних з дією азбесту, з врахуванням останніх фактичних даних [14-17].

Згідно класифікації IARC до канцерогенів 1 групи відносять сполуки шестивалентного хрому (далі - Cr (VI)). Матеріалами, що містять Cr (VI), є різноманітні фарби та ґрунтовки, приладдя для графічного мистецтва, фунгіциди, інгібітори корозії, консерванти для деревини тощо. Тому найчастіше шкідливого впливу зазнають робітники, професійна діяльність яких пов'язана зі зварюванням, гальванізацією та фарбуванням. Існує ряд публікацій, у яких досліджувалися зв'язок між дією Cr (VI) та раком гортані. Gibb та співавтори проаналізували 2354 випадки смерті серед працівників підприємства з виготовлення хроматів. Враховуючи смертність у загальній популяції, слід очікувати 5,3 випадки раку гортані, але фактично у даній когорті було зареєстровано десять випадків [18].

У нещодавно опублікованому дослідженні «випадок-контроль» Hall та співавтори оцінювали вплив умов праці на ризик розвитку раку гортані серед чоловіків (азбест, кристалічний кремнезем, Cr (VI), Cr (VI) та нікель) та жінок (азбест, кристалічний кремнезем), з поправкою на вік, тютюнопаління та зловживання алкоголем. Зв'язок між ризиком

злоякісних новоутворів гортані та цими хімічними агентами розглядалася з точки зору тривалості впливу та кумулятивного впливу за допомогою одноступінчастої моделі фіксованих ефектів. Для всіх сполук відношення шансів (ORs) були вищими для експонованої групи, порівняно з неекспонованою, як у чоловіків, так і у жінок. Серед чоловіків спостерігався статистично значущий зв'язок з азбестом на 90-му процентилі кумулятивного впливу (OR=1.3, 95% CI: 1.0-1.6, $p=0.04$); інгальованим кристалічним кремнеземом протягом 30 років і більше (OR=1.4, 95% CI: 1.2-1.7, $p<0.0001$) і на 75-90-му процентилі кумулятивного впливу (OR=1.4, 95% CI: 1.1-1.8, $p=0.0002$); для Cr (VI) при понад 75-ого процентиля кумулятивного впливу (OR = 1.9, 95% CI: 1.2-3.0, $p=0.0014$), а для Cr (VI) та нікелю при тривалості 20-29 років (OR = 1.5, 95% CI: 1.1-2.2, $p=0.02$). Окрім вищесказаного дана праця підтвердила існування зв'язку між окремими легеневидами канцерогенами та ризиком раку гортані [19].

У експериментах, проведених на тваринах, встановлено, що нікель – потужний канцероген, а результати деяких епідеміологічних досліджень припускають зв'язок між впливом цього хімічного елементу та виникненням злоякісних новоутворів дихальних шляхів [20]. Нікель широко використовують у металургійній промисловості (виробництво нержавіючої і легованої сталі), хімічній та аерокосмічній галузях, приладобудуванні, суднобудуванні, авто- і авіабудування тощо. Olsen та Sabroe провели аналіз 326 первинних випадків раку гортані, діагностованого у Данії в період з 1980 по 1982 рр. Ними встановлено, що професійний контакт з нікелем збільшує ризик захворюваності на рак гортані [21]. У 2011 році Klatka та його колеги опублікували результати цікавого дослідження, метою якого було визначення вмісту нікелю, кадмію та кобальту у зразках карциноми гортані в порівнянні з рівнем цих елементів у матеріалах здорової слизової оболонки гортані. Ними виявлено, що середні концентрації нікелю, кадмію і кобальту у злоякісній пухлині гортані були вищими, аніж у здоровій тканині, проте ця різниця було статистично незначущою. Також встановлено суттєву різницю у концентраціях цих металів між пацієнтами з міст та сільської місцевості [22].

Поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ) займають особливе місце серед забруднювачів атмосфери, які мають не лише токсичну, але й мутагенну та канцерогенну дію на тварин і людину. Головними джерелами забруднення поліциклічними ароматичними вуглеводнями є димові викиди опалювальних систем, технологічні викиди промислових підприємств, викиди відкритих спалювань, вихлопні гази двигунів внутрішнього згоряння тощо. Індикатором вмісту ПАВ в об'єктах навколишнього середовища є бенз[а]пірен (БП), який став першим з хімічних канцерогенів, для яких встановлено гранично допустиму концентрацію. Антропогенні джерела викидають щороку в атмосферу понад 5000 т 3,4-

бензпірену. Професійна взаємодія з ПАВ здебільшого відбувається шляхом вдихання та контакту зі шкірою. Найчастіше контактують працівники підприємств з виробництва коксу, алюмінію, вугільних електродів, газифікації вугілля, перегонки кам'яновугільного дьогтю, а також робітники, що займаються покрівлею дахів та укладанням дорожнього покриття, просоченням/консервацією деревини тощо [23]. У ряді досліджень показано, що професійний контакт з ПАВ підвищує ризик виникнення раку легень і може асоціюватися з іншими злоякісними новоутворами дихальних шляхів, у тому числі раком гортані [24-26].

Wagner та співавтори провели систематичний огляд та мета-аналіз, щоб з'ясувати взаємозв'язок між професійним впливом ПАВ та злоякісними новоутвореннями гортані. Автори проаналізували дані 92 повнотекстових статей, що представляли 63 дослідження. Більшість з них (n=47) було визнано упередженими і лише 16 досліджень були методологічно правильними. Згідно отриманих результатів, розмір ефекту становив 1.45 (95% CI 1.30 до 1.62; I(2) = 30.7%) для захворюваності та 1.34 (95% CI 1.18 to 1.53; I(2)=23.8%) для смертності від раку гортані. Отже, проведений мета-аналіз свідчить про надійний позитивний зв'язок між ПАВ та злоякісними новоутворами гортані [27].

Ряд авторів пов'язують підвищений ризик виникнення раку гортані у працівників, що у своїй професійній діяльності контактують з формальдегідом [28-29]. Формальдегід широко застосовується у промисловості, зокрема для виробництва полімерних матеріалів, багатоатомних спиртів, ізопрену тощо. Формальдегід використовується при виготовленні фанери, пресованої деревини, друкованої продукції, клеїв, засобів, що застосовуються в перукарнях тощо. Заслужують уваги результати мета-аналізу, опубліковані у 2009 році Takkouche та співавторами. Вони виявили зростання ризику виникнення злоякісної патології окремих локалізацій, а саме від 30% для раку гортані та сечового міхура і до 50–60% для множинної мієломи і раку гортані, у перукарів [30]. Управління з охорони праці (Міністерство праці США) встановило, що під час використання засобів для випрямлення волосся середня концентрація формальдегіду в перукарнях перевищувала межу короточасного впливу (STEL). Крім того, максимальна концентрація формальдегіду, виміряна під час фази сушіння волосся, була в п'ять разів вища, ніж STEL. Це зумовлено тим, що окремі засоби для випрямлення волосся містять у своєму складі 0,01–11,8% формальдегіду [31].

Іншим потенційним фактором ризику раку злоякісних новоутворів дихальних шляхів та гортані зокрема є деревний пил [32]. Згідно результатів Jayaprkash та співавторів, регулярний контакт з деревним пилом асоціюється зі статистично значущим підвищенням ризику для всіх видів раку верхніх дихальних шляхів на 32% (OR 1.32; 95% CI 1.01 to 1.77; p = 0.05) і на 69% лише для раку легень (OR 1.69; 95% CI 1.20 to 2.36; p = 0.007). Деревний пил пов'язаний з підвищенням ризику плоскоклітинної, дрібноклітинної карциноми та аденокарциноми легень

на 82-93%. Значне зростання ризику раку гортані відмічено у суб'єктів, які регулярно піддавалися контакту з деревним пилом протягом 20 і більше років [33].

Окремі праці присвячені шкідливому впливу вихлопних газів дизельних та бензинових двигунів (25, 34). Soll-Johanning та колеги провели ретроспективне дослідження, у яке включили 18174 водії автобусів та трамваїв міста Копенгаген за період 1900-1994 рр. З'ясували, що у вищезгаданих працівників зростає ризик виникнення злоякісних новоутворів, незалежно від локалізації. Для чоловіків, які працювали більше трьох місяців, достовірно зростав ризик виникнення раку гортані (SIR 1.4), легені (SIR 1.6), нирки (SIR 1.6), сечового міхура (SIR 1.4), глотки (SIR 1.9) [35].

Серед вітчизняних праць, у яких вивчалися фактори ризику та профілактика раку гортані у хворих, які у своїй професійній діяльності контактували з шкідливими речовинами, особливої уваги заслуговують статті д.м.н., проф., акад. НАМН України Зербіно Д.Д. та к.м.н., доц. Москалик О.Є. Внаслідок проведених досліджень, авторами вдалося виділити групи ризику розвитку раку гортані у людей віком до 50-ти років. Ними доведено, що злоякісні новоутвори гортані частіше розвиваються у зварників (24,7%), слюсарів і токарів (15,8%), які пасивно контактують із зваркою, особливо при поєднанні із тютюнопалінням. Після дослідження фільтрів респіраторів робітників, що працювали із зваркою, виявлено велику кількість ксенобіотиків, у тому числі віднесених у перелік до небезпечних та шкідливих речовин і виробничих факторів, вплив яких може викликати розвиток злоякісної пухлини порожнини рота та дихальних шляхів (хром, нікель, залізо) [36-38].

Висновки. Результати дослідження свідчать про наявність впливу на працівників різних галузей промисловості та виробництва значної кількості хімічних факторів виробничого середовища та трудового процесу, які можуть становити канцерогенну небезпеку і бути причиною виникнення виробничо-зумовленої онкологічної патології, зокрема раку гортані. Вищесказане зумовлює необхідність впровадження якісної скринінгової програми серед груп підвищеного ризику та запровадження науково опрацьованих індивідуальних ризик-орієнтованих моделей прогнозування появи раку гортані в діяльність закладів охорони здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology glossary. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217–22.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death).

3. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – К., 2021. – 120 с.
4. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res*. 2020 Feb;32(1):18-25. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03.
5. Li X, Li J, Shi Y, Wang T, Zhang A, et al. Psychological intervention improves life quality of patients with laryngeal cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Oct 5;11:1723-1727. doi: 10.2147/PPA.S147205.
6. Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, Pauli F, Torelli N, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer*. 2020 Oct;123(9):1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z.
7. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580-93. doi: 10.1038/bjc.2014.579.
8. I.A.R.C Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100 (Pt C):11–465.
9. Професійні хвороби : підручник / [В.А. Капустник, І.Ф. Костюк, Г.О. Бондаренко та ін.]; за ред. В.А. Капустника, І.Ф. Костюк. – 5-е вид., випр. – Київ : Медицина, 2017. – 536 с.
10. Offermans NSM, Vermeulen R, Burdorf A, Goldbohm RA, Kauppinen T, Kromhout H, et al. Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Netherlands cohort study. *J Occup Environ Med* 2014;56(1): 6–19.
11. Kang DM, Kim JE, Kim YK, Lee HH, Kim SY. Occupational Burden of Asbestos-Related Diseases in Korea, 1998-2013: Asbestosis, Mesothelioma, Lung Cancer, Laryngeal Cancer, and Ovarian Cancer. *J Korean Med Sci*. 2018 Jul 19;33(35):e226. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e226.
12. Peng W, Mi J, Jiang Y. Asbestos exposure and laryngeal cancer mortality. *Laryngoscope* 2016;126(5):1169–74.
13. Wronkiewicz SK, Roggli VL, Hinrichs BH, Kendler A, Butler RA, et al. Chrysotile fibers in tissue adjacent to laryngeal squamous cell carcinoma in cases with a history of occupational asbestos exposure. *Mod Pathol*. 2020 Feb;33(2):228-234.
14. World Health Organization. Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. Media centre: WHO fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs343/en/>. Accessed December 9, 2016.
15. The Fifty-eighth World Health Assembly, WHA58.22 Cancer prevention and control. Available from: <http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58%2022-en.pdf?ua=1>.

16. World Health Organization. Workers' health: global plan of action [Internet]. 60th World Health Assembly; Geneva: 2007 (Resolution WHA60.26). Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/E/reso-60-en.pdf.
17. Park EK, Takahashi K, Jiang Y, Movahed M, Kameda T. Elimination of asbestos use and asbestos-related diseases: an unfinished story. *Cancer Sci*. 2012 Oct;103(10):1751-5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02366.x).
18. Gibb HJ, Lees PS, Wang J, Grace O'Leary K. Extended followup of a cohort of chromium production workers. *Am J Ind Med*. 2015 Aug;58(8):905-13. doi: 10.1002/ajim.22479. Epub 2015 Jun 4).
19. Hall AL, Kromhout H, Schüz J, Peters S, Portengen L, et al. Laryngeal Cancer Risks in Workers Exposed to Lung Carcinogens: Exposure-Effect Analyses Using a Quantitative Job Exposure Matrix. *Epidemiology*. 2020 Jan;31(1):145-154. doi: 10.1097/EDE.0000000000001120).
20. Doll R, Mathews JD, Morgan LG. Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med*. 1977 May;34(2):102-5. doi: 10.1136/oem.34.2.102.
21. Olsen J, Sabroe S. Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1984 Jun;38(2):117-21. doi: 10.1136/jech.38.2.117.
22. Klatka J, Remer M, Dobrowolski R, Pietruszewska W, Trojanowska A, et al. The content of cadmium, cobalt and nickel in laryngeal carcinoma. *Arch Med Sci*. 2011 Jun;7(3):517-22. doi: 10.5114/aoms.2011.23422.
23. IARC Working Groups., 2012. Chemical Agents and Related Occupations: BENZO[a]PYRENE [Internet]. International Agency for Research on Cancer; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304415/>.
24. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 May;85(4):341-51. doi: 10.1007/s00420-011-0683-y.
25. Elci OC, Akpınar-Elci M. Occupational exposures and laryngeal cancer among non-smoking and non-drinking men. *Int J Occup Environ Health*. 2009 Oct-Dec;15(4):370-3. doi: 10.1179/oeh.2009.15.4.370.
26. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer*. 2005 Sep 1;116(3):451-7. doi: 10.1002/ijc.21049.
27. Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, Seidler A. Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015 Mar;72(3):226-33. doi: 10.1136/oemed-2014-102317.

28. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol*. 2006 Aug 15;164(4):367-75. doi: 10.1093/aje/kwj208.
29. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Bégin D, Gérin M, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med*. 2000 Nov;57(11):767-73. doi: 10.1136/oem.57.11.767.
30. Takkouche B.; Regueira-Méndez C.; Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: A meta-analysis. *Int. J. Epidemiol*. 2009, 38, 1512–1531.
31. Binazzi A, Mensi C, Miligi L, Di Marzio D, Zajacova J, et al. Exposures to IARC Carcinogenic Agents in Work Settings Not Traditionally Associated with Sinonasal Cancer Risk: The Experience of the Italian National Sinonasal Cancer Registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 29;18(23):12593. doi: 10.3390/ijerph182312593.
32. Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Med*. 2013 Dec;2(6):978-86. doi: 10.1002/cam4.155.
33. Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, Rigual NR, Ramnath N, et al. Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males. *Occup Environ Med*. 2008 Oct;65(10):647-54. doi: 10.1136/oem.2007.036210.
34. Muscat JE, Wynder EL. Diesel exhaust, diesel fumes, and laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Mar;112(3):437-40. doi: 10.1016/s0194-5998(95)70280-6.
35. Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tüchsen F. Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med*. 1998 Sep;55(9):594-8. doi: 10.1136/oem.55.9.594.
36. Зербіно Д., Москалик О. Професійні канцерогени і рак гортані у людей віком до 44 років// *Довкілля та здоров'я*. – 2004. – № 3. – с.24-27.
37. Москалик О.Є. Рак гортані у людей віком до 44 років, які працювали зварювальниками // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. – 2004. – №3с. – с.125-126.
38. Москалик О.Є. Рак гортані як професійне захворювання // *Практична медицина*. – 2004. – №2 (т.Х) – с.64-67.

REFERENCES

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology glossary. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217–22.

2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death.
3. Cancer in Ukraine, 2019–2020. Morbidity, mortality, performance of the oncology service / Z. Fedorenko, Yu. Mykhailovych, L. Hulak. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. K., 2021. 120 pp.
4. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res*. 2020 Feb;32(1):18-25. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03.
5. Li X, Li J, Shi Y, Wang T, Zhang A, et al. Psychological intervention improves life quality of patients with laryngeal cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Oct 5;11:1723-1727. doi: 10.2147/PPA.S147205.
6. Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, Pauli F, Torelli N, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer*. 2020 Oct;123(9):1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z.
7. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580-93. doi: 10.1038/bjc.2014.579.
8. I.A.R.C Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100 (Pt C):11–465.
9. Occupational diseases: a textbook/ [V. Kapustnyk, I. Kostiuk, H. Bondarenko]; ed. V. Kapustnyk, I. Kostyuk. 5th ed. Kyiv: Medicine, 2017. 536 p.
10. Offermans NSM, Vermeulen R, Burdorf A, Goldbohm RA, Kauppinen T, Kromhout H, et al. Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Netherlands cohort study. *J Occup Environ Med* 2014;56(1): 6–19.
11. Kang DM, Kim JE, Kim YK, Lee HH, Kim SY. Occupational Burden of Asbestos-Related Diseases in Korea, 1998-2013: Asbestosis, Mesothelioma, Lung Cancer, Laryngeal Cancer, and Ovarian Cancer. *J Korean Med Sci*. 2018 Jul 19;33(35):e226. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e226.
12. Peng W, Mi J, Jiang Y. Asbestos exposure and laryngeal cancer mortality. *Laryngoscope* 2016;126(5):1169–74.
13. Wronkiewicz SK, Roggli VL, Hinrichs BH, Kendler A, Butler RA, et al. Chrysotile fibers in tissue adjacent to laryngeal squamous cell carcinoma in cases with a history of occupational asbestos exposure. *Mod Pathol*. 2020 Feb;33(2):228-234.
14. World Health Organization. Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. Media centre: WHO fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs343/en/>. Accessed December 9, 2016.

15. The Fifty-eighth World Health Assembly, WHA58.22 Cancer prevention and control. Available from: <http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58%2022-en.pdf?ua=1>.
16. World Health Organization. Workers' health: global plan of action [Internet]. 60th World Health Assembly; Geneva: 2007 (Resolution WHA60.26). Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/E/reso-60-en.pdf.
17. Park EK, Takahashi K, Jiang Y, Movahed M, Kameda T. Elimination of asbestos use and asbestos-related diseases: an unfinished story. *Cancer Sci*. 2012 Oct;103(10):1751-5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02366.x).
18. Gibb HJ, Lees PS, Wang J, Grace O'Leary K. Extended followup of a cohort of chromium production workers. *Am J Ind Med*. 2015 Aug;58(8):905-13. doi: 10.1002/ajim.22479. Epub 2015 Jun 4).
19. Hall AL, Kromhout H, Schüz J, Peters S, Portengen L, et al. Laryngeal Cancer Risks in Workers Exposed to Lung Carcinogens: Exposure-Effect Analyses Using a Quantitative Job Exposure Matrix. *Epidemiology*. 2020 Jan;31(1):145-154. doi: 10.1097/EDE.0000000000001120).
20. Doll R, Mathews JD, Morgan LG. Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med*. 1977 May;34(2):102-5. doi: 10.1136/oem.34.2.102.
21. Olsen J, Sabroe S. Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1984 Jun;38(2):117-21. doi: 10.1136/jech.38.2.117.
22. Klatka J, Remer M, Dobrowolski R, Pietruszewska W, Trojanowska A, et al. The content of cadmium, cobalt and nickel in laryngeal carcinoma. *Arch Med Sci*. 2011 Jun;7(3):517-22. doi: 10.5114/aoms.2011.23422.
23. IARC Working Groups., 2012. Chemical Agents and Related Occupations: BENZO[a]PYRENE [Internet]. International Agency for Research on Cancer; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304415/>.
24. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 May;85(4):341-51. doi: 10.1007/s00420-011-0683-y.
25. Elci OC, Akpınar-Elci M. Occupational exposures and laryngeal cancer among non-smoking and non-drinking men. *Int J Occup Environ Health*. 2009 Oct-Dec;15(4):370-3. doi: 10.1179/oeh.2009.15.4.370.
26. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer*. 2005 Sep 1;116(3):451-7. doi: 10.1002/ijc.21049.
27. Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, Seidler A. Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic

review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015 Mar;72(3):226-33. doi: 10.1136/oemed-2014-102317.

28. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol*. 2006 Aug 15;164(4):367-75. doi: 10.1093/aje/kwj208.

29. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Bégin D, Gérin M, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med*. 2000 Nov;57(11):767-73. doi: 10.1136/oem.57.11.767.

30. Takkouche B.; Regueira-Méndez, C.; Montes-Martínez, A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: A meta-analysis. *Int. J. Epidemiol*. 2009, 38, 1512–1531.

31. Binazzi A, Mensi C, Miligi L, Di Marzio D, Zajacova J, et al. Exposures to IARC Carcinogenic Agents in Work Settings Not Traditionally Associated with Sinonasal Cancer Risk: The Experience of the Italian National Sinonasal Cancer Registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 29;18(23):12593. doi: 10.3390/ijerph182312593.

32. Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Med*. 2013 Dec;2(6):978-86. doi: 10.1002/cam4.155.

33. Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, Rigual NR, Ramnath N, et al. Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males. *Occup Environ Med*. 2008 Oct;65(10):647-54. doi: 10.1136/oem.2007.036210.

34. Muscat JE, Wynder EL. Diesel exhaust, diesel fumes, and laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Mar;112(3):437-40. doi: 10.1016/s0194-5998(95)70280-6.

35. Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tüchsen F. Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med*. 1998 Sep;55(9):594-8. doi: 10.1136/oem.55.9.594.

36. Zerbino D, Moskalyk O. Occupational carcinogens and laryngeal cancer in people under 44 years of age. *Environment and health* 2004; 3, pp. 24-27.

37. Moskalyk O. Laryngeal cancer in people under the age of 44 who worked as

welders. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases* 2004; 3, pp. 125-126.

38. Moskalyk O. Laryngeal cancer as an occupational disease. *Practical Medicine* 2004; 2 (vol. X), pp. 64-67.