

Dlaždicobuněčný karcinom ústní sliznice a rtu v dokumentaci Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové v letech 1988–2008

(Původní práce – retrospektivní studie)

Oral Squamous Cell Carcinoma in the Annals of the Department of Dentistry in Hradec Králové

(Original Article – Retrospective Study)

Nováková V.¹, Slezák R.¹, Laco J.², Tuček L.¹, Ryška A.²

¹Stomatologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Úvod a cíl práce: Cílem práce bylo popsat klinické a demografické charakteristiky a zhodnotit přežití souboru pacientů léčených na našem pracovišti pro dlaždicobuněčný karcinom ústní dutiny v období 1988–2008 a porovnat je s výsledky obdobných studií publikovaných v domácí odborné literatuře v minulosti.

Metody: Do studie bylo zahrnuto 200 pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem ústní dutiny diagnostikovaných a léčených na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové v období 1988–2008. Sledované parametry byly pohlaví a věk pacienta, lokalizace nádoru, mikroskopická diagnóza, stadium onemocnění, primární léčebná metoda a úmrtí v/bez souvislosti s nádorovým onemocněním. Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplanovy-Meierovy metody.

Výsledky: Medián délky sledování pacientů byl 28 měsíců (rozmezí 1–242 měsíců). Poměr mužů a žen činil 2,1:1. Průměrný věk pacientů byl 62 ± 12 let. Nejčastěji se vyskytovaly dlaždicobuněčné karcinomy ústní spodiny (51 případů, 26 %) a dolního rtu (47 případů, 24 %). U 101 pacientů (51 %) byl nádor diagnostikován v pozdním stadiu (TNM stadia III, IV). Nejvíce pacientů (87 jedinců, 44 %) bylo léčeno chirurgicky. K lokoregionální recidivě došlo u 77 pacientů (39 %). Během doby sledování zemřelo celkem 106 pacientů (53 %), z toho v souvislosti s nádorem 74 pacientů (37 %). Celkové pětileté přežití činilo 45 %, nádorově specifické pětileté přežití pak 58 %. Medián délky celkového přežití byl 53 měsíců. Naděje na přežití závisela nejvíce na anatomické lokalizaci karcinomu (u karcinomu rtu bylo pětileté nádorově specifické přežití 98 %, u intraorálního karcinomu pak 46 %, $p < 0,001$) a na stadiu onemocnění. V I. stadiu bylo nádorově specifické pětileté přežití 91 %, ve II. stadiu 73 %, ve III. stadiu 46 % a ve IV. stadiu 25 % ($p < 0,001$).

Závěr: Prognóza dlaždicobuněčného karcinomu ústní dutiny se výrazně zhoršuje s pokročilostí onemocnění, včasná diagnostika dlaždicobuněčného karcinomu je tedy zcela zásadním faktorem. Prohlídka ústní dutiny zaměřená na detekci potenciálně maligních a maligních změn by měla tvořit součást každé návštěvy u zubního lékaře.

Klíčová slova: ústní dutina – nádory hlavy a krku – dlaždicobuněčný karcinom – přežití

SUMMARY

Introduction: The incidence of head and neck cancer in Czech Republic is rising. Despite the recent advances in treatment which improve the quality of life of these patients, no significant drop in fatality of the disease has been noted in the last decades.

Aim: The aim of the study was to describe the clinical and demographic characteristics and analyze the survival of a series of patients treated at the Department of Dentistry, Charles University Faculty of Medicine and University Teaching Hospital in Hradec Králové for oral squamous cell carcinoma in the period 1988–2008 and to compare the results to those of similar studies published in the Czech literature in the past.

Methods: Two-hundred patients with oral squamous cell carcinoma diagnosed and treated at the Department of Dentistry were included in the study. Information about sex, age, site of the tumour, histologic findings, stage of disease, primary treatment method and cause of death were analyzed. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis.

Results: The median of follow up was 28 months (range 1–242 months). The male to female ratio was 2.1:1. The mean age of the patients was 62 ± 12 years. The most common areas affected by carcinoma were floor of mouth (51 cases, 26%) and lower lip (47 cases, 24%). One-hundred-and-one patients were diagnosed in the late stage of the disease (TNM stages III, IV). Most patients (87, 44%) were treated surgically. Seventy-seven patients (39%) experienced a locoregional recurrence. During the time of observation, 106 patients (53%) died, out of which 74 patients died of the primary malignant disease (37%). The 5-year overall survival was 45%, the 5-year disease-specific survival was 58%. The survival depended mostly on the site of the tumour (98% and 46% 5-year disease-specific survival for lip and intraoral carcinoma, respectively, $p < 0.001$) and on the stage of the disease. 5-year disease-specific survival was 91% for stage I, 73% for stage II, 46% for stage III, and 25% for stage IV disease ($p < 0.001$).

Conclusion: One of the most important prognostic factors for oral squamous cell carcinoma is the stage of the disease, therefore, early diagnostics is essential. Examination of the oral cavity aimed at early detection of potentially malignant and malignant changes should be a part of every dental check up.

Key words: mouth neoplasms – head and neck cancer – squamous cell carcinoma – survival

Prakt. zub. Léč., roč. 60, 2012, č. 2, s. 24–32.

ÚVOD

Zhoubné nádory hlavy a krku (ZN HK) představují v České republice (ČR) 1,8 % všech zhoubných nádorů. Jejich incidence i mortalita stále stoupá. Zatímco v roce 1970 činila incidence zhoubných nádorů dutiny ústní (ZN DÚ) a hltanu (diagnóza C00-C14 v 10. Mezinárodní klasifikaci nemocí) v Československu 11,6/100 000 u mužů a 3,1/100 000 u žen [11], v roce 2007 již bylo v ČR hlášeno 19,6 případů ZN DÚ a hltanu na 100 000 mužů a 6,6 případů na 100 000 žen. Incidence ZN DÚ a slinných žláz (C00-C08) byla 10,1/100 000 u mužů a 4,5/100 000 u žen [8, 17]. V porovnání s ostatními zeměmi se tak ČR nachází na 59., resp. 91. místě (muži, resp. ženy) z celkového počtu 172 hodnocených zemí [17].

Jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů je u ZN HK stadium onemocnění [7]. Prognóza ZN HK v časných stadiích (TNM stadia 0, I a II) je výborná (pětileté přežití více než 80 %). Bohužel i v současnosti však velká většina pacientů přichází k lékaři až v pokročilém stadiu onemocnění (stadia III a IV), kdy je šance na vyléčení podstatně horší (pouze 30–50 % podle anatomické lokalizace nádoru) [9]. Pokroky v léčbě dosažené v posledních dvou desetiletích (multimodální léčba, rekonstrukční chirurgické techniky, radioterapie s modulovanou intenzitou) sice zlepšují kvalitu života pacientů, nepřinášejí však odpovídající pokles úmrtnosti: poměr mortality a incidence jako přibližné měřítko letality se v čase výrazněji nemění [17].

CÍL PRÁCE

Cílem této práce je popsat klinické a demografické charakteristiky a zhodnotit přežití souboru 200 pacientů s diagnózou dlaždicobuněčného karcinomu ústní dutiny (DK DÚ) léčených na Stomatologické klinice Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové v období 1988–2008, a porovnat je s výsledky obdobných studií publikovaných v domácí odborné literatuře v minulosti.

MATERIÁL A METODY

Do studie byli zahrnuti pacienti léčení na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové pro DK DÚ (C00–C06 a C10) v rozmezí let 1988–2008. Pacienti byli vyhledáni s pomocí Nemocničního informačního systému (NIS, AMIS Prosoft spol. s r.o., Slovensko, verze 3.09), elektronické kartotéky Stomatologické kliniky (PC DENT, CompuGroup Medical Česká republika s.r.o., verze 3.0.6), kartotéky onkologické poradny Stomatologické kliniky, kartotéky mikroskopických nálezů Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN Hradec Králové ze všech biopsií provedených na Stomatologické klinice od roku 1998 a ze seznamu všech pacientů hospitalizovaných na Stomatologické klinice v daném období.

Podmínky pro zařazení do studie byly následující:

- mikroskopicky byla potvrzena diagnóza DK DÚ,
- diagnostika a léčba DK DÚ byla provedená ve FN Hradec Králové.

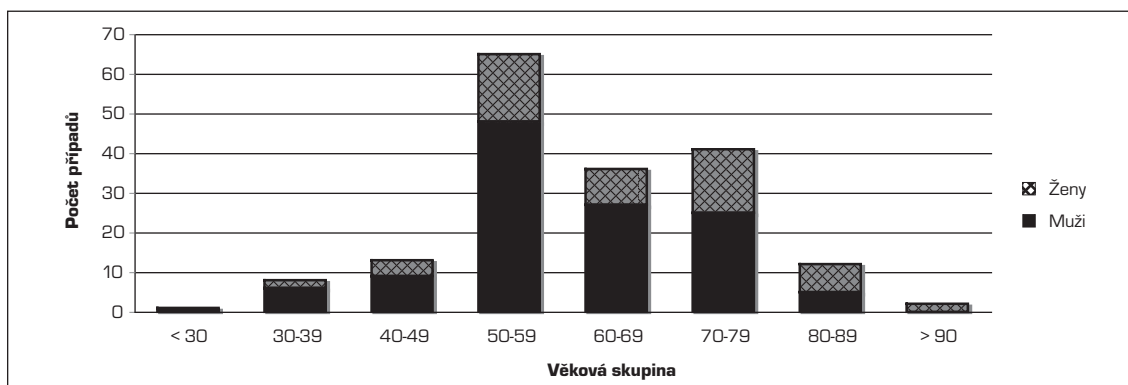
Ze studie byli vyřazeni pacienti, u kterých nebylo známo datum biopsie či nebyla toho času dostupná klinická dokumentace či mikroskopický nálezn. Informace o osudu pacientů, kteří se během let ztratili z dispenzarizace nebo jejichž dispenzarizace byla ukončena po pěti letech sledování, byly získány z Národního onkologického registru ČR.

Zaznamenány byly informace o pohlaví pacientů a věku v době stanovení diagnózy, lokalizace nádoru, datum biopsie, histologická diagnóza, stadium onemocnění, primární léčebná metoda, datum první recidivy onemocnění, datum úmrtí či ukončení sledování a příčina smrti.

Statistická analýza zjištěných údajů byla provedena pomocí programů Microsoft Excel 2011 for Mac (Microsoft Corporation 2010, verze 14.1.0) a Stata/SE 10.0 for Macintosh (Stata Corporation, Texas, U.S.A.). Rozdíly v průměrném věku byly analyzovány pomocí Studentova t-testu. Délka přežití byla hodnocena v měsících pomocí Kaplanovy-Meierovy funkce přežití, u stratifikované analýzy pak doplněné testem log-rank. Pro účely analýzy nádorově specifického přežití byli cenzurováni pacienti, kteří v době ukončení studie žili, pacienti, kteří se ztratili z dispenzarizace (jako datum ukončení sledování bylo bráno datum poslední kontroly) a pacienti, kteří zemřeli na jiné než základní onemocnění. Pro výpočet celkového přežití byli cenzurováni ti pacienti, kteří v době ukončení studie žili. Hladina statistické významnosti byla nastavena na $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Kritéria pro zařazení do studie byla splněna u 200 nemocných. Délka sledování byla v rozmezí 1–242 měsíců (medián 28 měsíců, $p_{25} = 13$ měsíců, $p_{75} = 59$ měsíců). Poměr mužů a žen činil 2,1:1. Průměrný věk pacientů se pohyboval v rozmezí 29–93 let (průměr 62 ± 12 let). U mužů byl nádor diagnostikován v mladším věku než u žen (61, resp. 65 let, $p = 0,03$). Nejčastěji byly postiženy osoby v šestém decenniu (67 případů, 34 %), více než polovina pacientů byla starší 60 let (54 %) (graf 1). Pouze 5 % pacientů bylo mladších 40 let.



Graf 1 Věková struktura souboru pacientů

Nejčastěji se vyskytoval DK spodiny ústní (51 případů, 26 %) a dolního rtu (47 případů, 24 %), následoval DK jazyka (35 případů, 18 %). Zastoupení jednotlivých anatomických lokalizací je shrnuto v tabulce 1. U mužů byl nejčastější karcinom spodiny ústní (43 případů, 32 %), zatímco u žen byl nejčastější karcinom dolního rtu (13 případů, 20 %).

Tab. 1 Klinická charakteristika DK DÚ v hodnoceném souboru

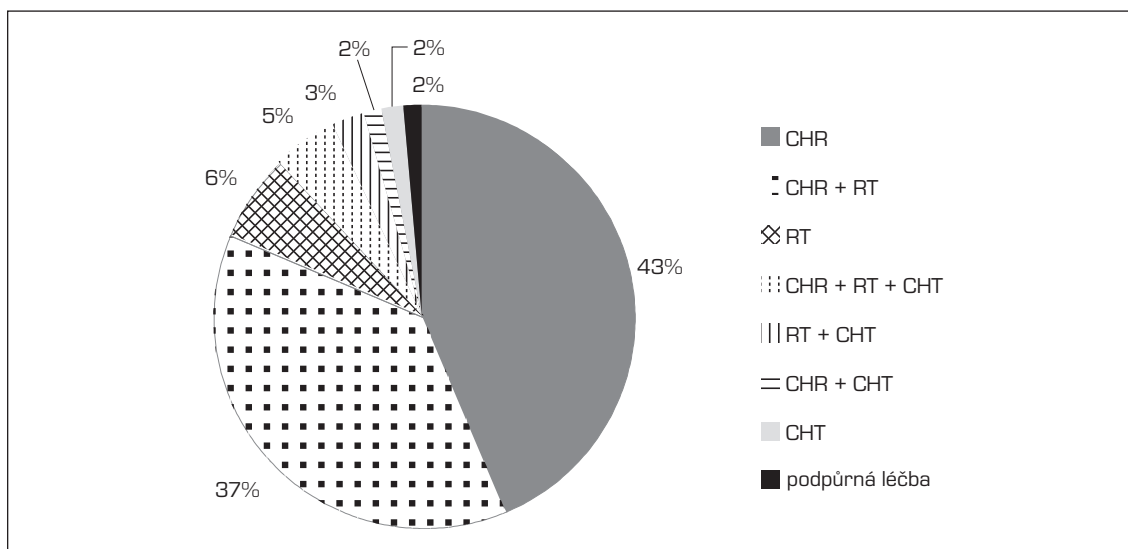
	Počet případů	Procentuální zastoupení
Lokalizace		
Spodina ústní	51	25,5
Dolní ret	47	23,5
Pohyblivý jazyk	35	17,5
Dolní alveolární výběžek	25	12,5
Tvrdé patro	11	5,5
Bukální sliznice	10	5,0
Kořen jazyka	8	4,0
Horní alveolární výběžek	5	2,5
Retromolární trigonum	4	2,0
Orofarynx	4	2,0
Stadium		
0	2	1,0
I	63	31,5
II	25	12,5
III	36	18,0
IV	65	32,5
Neznámo	9	4,5
Postižení mizních uzlin		
NO	124	62,0
N1	31	15,5
N2	22	11,0
N3	2	1,0
N+ (blíže neurčeno)	15	7,5
Neznámo	6	3,0
Vzdálené metastázy		
MO	187	93,5
M1	13	6,5

V časném stadiu (TNM stadia 0, I, II) bylo diagnostikováno 45 % nádorů. U poloviny pacientů (101 případů, 51 %) byl nádor diagnostikován v pozdním stadiu (TNM stadia III, IV). Informace o stadiu onemocnění se nepodařilo dohledat u 9 pacientů (5 %). Celkem 70 pacientů (35 %) mělo v době stanovení diagnózy regionální metastázy v krčních mizních uzlinách. Vzdálené metastázy byly během sledování v čase klinicky zjištěny u 13 pacientů (7 %).

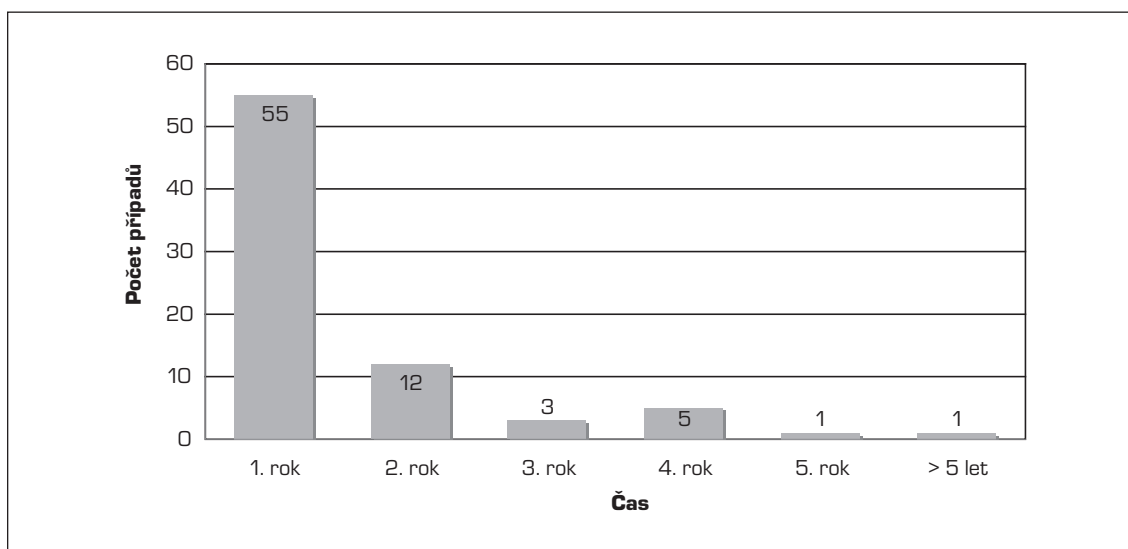
Nejvíce pacientů (87, 44 %) bylo léčeno chirurgicky, tj. resekci nádoru s kurativním záměrem. Zastoupení jednotlivých léčebných modalit je znázorněno v grafu 2.

K recidivě došlo u 77 pacientů (39 %), nejčastěji v prvních dvou letech od stanovení prvotní diagnózy DK DÚ (graf 3).

Během doby sledování zemřelo celkem 106 pacientů (53 %), z toho v souvislosti s nádorovým onemocněním 74 pacientů (69 % zemřelých; 37 % z celku). Celkem 30 pacientů zemřelo z jiných příčin. U dvou pacientů se nám údaj o příčině úmrtí nepodařilo dohledat. Celkové pětileté přežití (CP-5) bylo 45 %, nádorově specifické pětileté přežití (NSP-5) činilo 58 % (graf 4). Celková doba přežití se pohybovala v rozmezí 1–242 měsíců (medián 53 měsíců). Medián nádorově specifické doby přežití nemohl být spočítán, neboť na základní nádorové onemocnění zemřelo méně než 50 % pacientů. Další údaje o přežití jsou uvedeny v tabulce 2. Naděje na přežití pacientů s intraorálním karcinomem byla významně horší než u pacientů s karcinomem rtu (NSP-5 46 %, resp. 98 %, $p < 0,001$, graf 5).

**Graf 2** Použitá léčebná modalita

(Vysvětlivky: CHR chirurgická resekce, RT radioterapie, CHT chemoterapie)

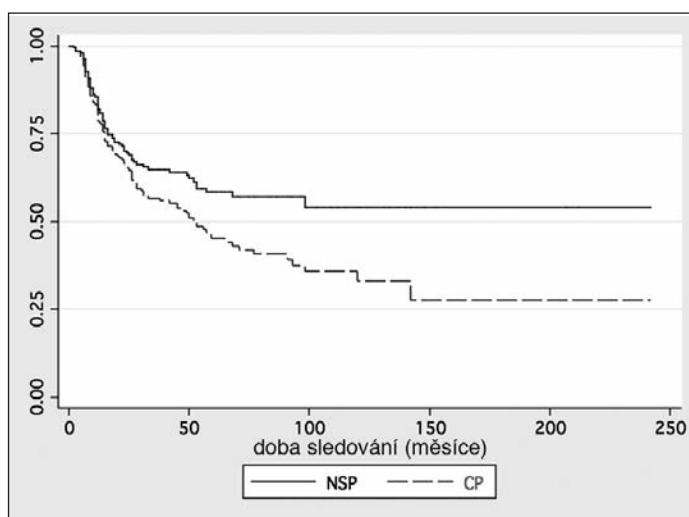
**Graf 3** Časový interval od stanovení diagnózy karcinomu do vzniku první recidivy

Rozdíly v přežívání mužů a žen nebyly statisticky významné.

Naděje na přežití závisela nejvíce na stadiu onemocnění. V I. stadiu bylo NSP-5 91 %, ve II. stadiu 73 %, ve III. stadiu 46 % a ve IV. stadiu pouze 25 % ($p < 0,001$) (graf 6).

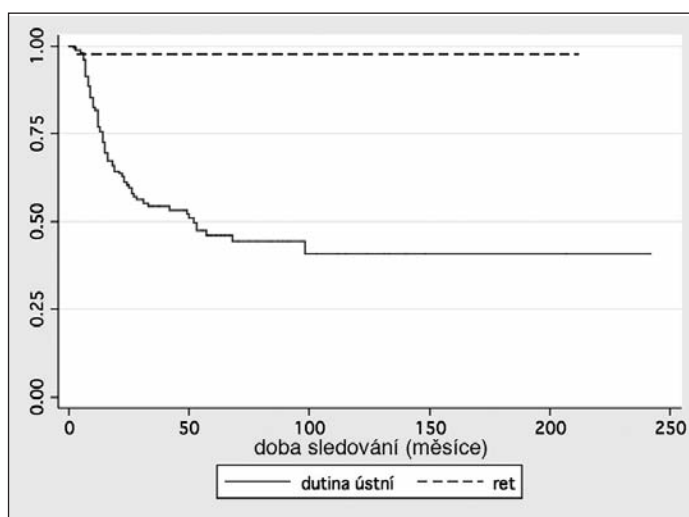
Tab. 2 Porovnání NSP-5 v našem souboru s výsledky zahraničních studií

Autor	NSP-5 v závislosti na stadiu onemocnění (%)			
	I	II	III	IV
Nováková a kol.	91	73	46	25
Guntinas-Lichius [2]	74	60	52	30
Sessions [13]	77	66	47	33
Patel [9]	94	80	66	58
Rogers [12]	96	82	78	57
Chandu [3]	89	84	83	77

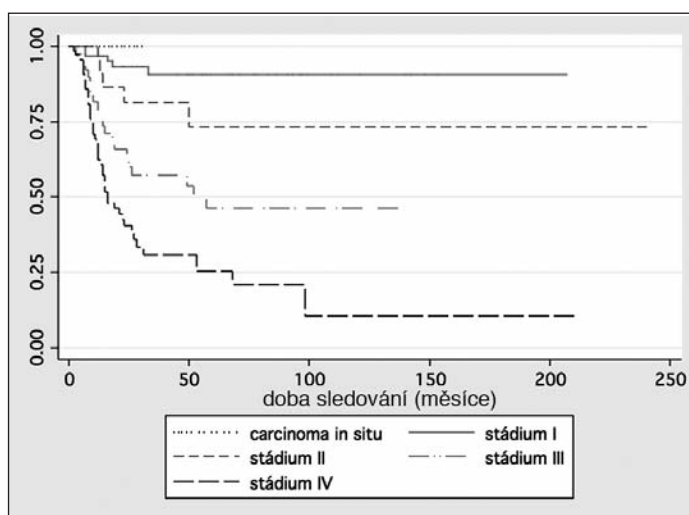


Graf 4 Kaplanův-Meierův odhad přežití – celkové a nádorově specifické přežití

(Vysvětlivky: CP celkové přežití, NSP nádorově specifické přežití)



Graf 5 Kaplanova-Meierova křivka nádorově specifického přežívání pacientů s DK rtu a intraorálním DK



Graf 6 Kaplanova-Meierova křivka nádorově specifického přežití v závislosti na stadiu onemocnění

DISKUSE

Sdělení zabývající se problematikou ZN HK popisují v posledních desetiletích nové trendy.

DK DÚ byl v minulosti onemocněním postihujícím v naprosté většině muže. Poměr mužů a žen však v posledních letech klesá, což zřejmě souvisí se zvýšenou konzumací tabákových výrobků a alkoholu u žen [15]. Poměr mužů a žen v našem souboru byl 2,1:1; v československých souborech pacientů s DK DÚ ze 60.–80. let 20. století se však pohyboval mezi hodnotami 3,2 a 4,8 [4, 14, 16] (tab. 3).

Tab. 3 Porovnání charakteristik souborů pacientů s DK DÚ publikovaných v české a československé literatuře s naší studií

	Toman [16] (1965–1979)	Šípková [15] (1965–1979)	Jebavý [4] (1963–1993)	Nováková (1988–2008)
Počet pacientů	617	384	173	200
Poměr muži:ženy	4,8	3,6	3,2	2,1
Průměrný věk		63	62,8	62
Maximum výskytu (decennium)	7.–8.	7.–8.	7.	6.
Stadium (%)				
0 (carcinoma in situ)	2,9	5,3	–	1,0
I	16,9	23,2	–	31,5
II	10,6	46,5	–	12,5
III	67,0	22,1	–	18,0
IV	2,6	2,9	–	32,5
Lokalizace (%)				
Dolní ret	47,6	61,1	60,1	23,5
Horní ret	–	6,4	7,5	0
Jazyk	16,5	6,1	4,1	21,5*
Spodina ústní	5,9	3,1	6,9	25,5
Horní čelist	11,3	8,3	10,4	8,0**
Dolní čelist	–	4,8	3,5	12,5
Bukální sliznice	5,9	4,6	5,8	5,0
Velké slinné žlázy	–	2,6	1,7	–
Jiné		3,1		4,0***
Léčba				
Chirurgická resekce	–	66,8	64,2	43,5
Radioterapie	–	8,7	3,5	6,5
Chemoterapie	–	0,5	1,2	1,5
Chirurgie + radioterapie	–	20,7	11,6	38,0
Radioterapie + chemoterapie	–	–	6,9	1,5
Chirurgie + radio + chemoterapie	–	3,3	12,7	5,0

*pohyblivý jazyk a kořen jazyka **patro a horní alveolární výběžek ***orofarynx

Pozorován je také posun výskytu ZN HK do nižších věkových skupin. Někteří autoři upozorňují na alarmující nárůst případů ZN HK u mladých osob, tzn. u osob mladších 40–45 let [6, 10, 18]. Tento trend se našem souboru nepotvrdil, neboť osoby mladší 40 let představovaly pouhých 5 % nemocných. Přestože průměrný věk našich pacientů byl podobný jako průměrný věk pacientů v historických československých studiích, zaznamenali jsme posun maxima výskytu DK DÚ ze 7.–8. decennia do 6. decennia.

Naše výsledky ukazují, že DK DÚ jsou dnes diagnostikovány v časnějších stadiích než dříve. V časném stadiu bylo diagnostikováno onemocnění u 45 % našich pacientů. Ve stadiu pozdním byla choroba zjištěna u 51 % pacientů, zatímco Toman uvádí téměř 70 % [16]. Naopak Šípková udává pouze 25 % diagnóz ve III. a IV. stadiu choroby [14].

S ohledem na anatomickou lokalizaci je ve světové literatuře popisován pokles incidence karcinomu rtu (spojený se snižujícím se procentem obyvatelstva pracujících v zemědělství a tudíž méně častým pobytem venku) a nárůst incidence karcinomu orofaryngu, etiologicky spojeného s infekcí vysoce rizikovými typy lidských papilomavirů

[1,5]. Poměr našich pacientů s karcinomem rtu je skutečně značně nižší než v dříve publikovaných československých souborech [4, 14, 16]. Nádory orofaryngu v našem souboru představují pouhých 2 %. Naprostá většina těchto pacientů je však ve FN Hradec Králové léčena na Klinice ušní, nosní a krční, a tak v našem souboru nejsou zahrnuti. V souladu s ostatními studiemi jsou v našem souboru významně zastoupeny karcinomy jazyka, spodiny ústní dutiny a dolního alveolárního výběžku.

CP-5 bylo v naší studii 45 %, NSP-5 všech pacientů bylo 58 %. Vynecháme-li však z analýzy pacienty s DK rtu, jehož prognóza je velmi dobrá, klesá hodnota NSP-5 na 46 %. Způsob zpracování údajů o přežívání pacientů v domácích studiích bohužel neumožňuje srovnání s našimi výsledky, získanými pomocí Kaplanovy-Meierovy analýzy. V porovnání se zahraničními studiemi jsme sice zaznamenali podobnou nebo lepší pravděpodobnost NSP-5 než např. Guntinas-Lichius v Durynsku [2] nebo Sessions v St. Louis, U.S.A. [13], za prestižními pracovišti západní Evropy, USA a Austrálie [3, 9, 12] však zatím značně pokulháváme (tab. 2).

Chirurgicky (buď samostatně nebo v kombinaci s jiným způsobem terapie) bylo léčeno celkem 88 % pacientů z naší studie. V porovnání se souborem Šípkové [14] bylo léčeno více pacientů kombinací chirurgie a radioterapie (38 %, resp. 21 %). Adjuvantní léčba se však volí podle stadia onemocnění a ve studii Šípkové bylo menší zastoupení případů diagnostikovaných v pokročilých stádiích než v našem souboru pacientů, což zneusnadňuje porovnání obou prací.

ZÁVĚR

Prognóza DK DÚ se výrazně zhoršuje s pokročilostí onemocnění. I přes pokroky v léčbě těchto nádorů v posledních desetiletích se prognóza nemocných výrazně nelepší. Prevence a včasná diagnostika jsou tedy zcela zásadní a úloha zubního lékaře je v tomto směru nezastupitelná. Onkologicky cílená prohlídka ústní dutiny, zaměřená na potenciálně maligní a maligní slizniční změny, by měla být provedena při každé návštěvě. Zároveň bychom se měli snažit preventivně působit na jedince konzumující tabákové výrobky a alkohol v nadměrném množství, jelikož tyto dvě látky hrají zásadní roli v karcinogenezi DK DÚ, tzn. motivovat a stimulovat je k ukončení těchto návyků.

LITERATURA

1. **D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., Westra, W. H. Gillison, M. L.:** Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N. Engl. J. Med.*, roč. 356, 2007, č. 19, s.1994–1956.
2. **Guntinas-Lichius, O., Wendt, T., Buentzel, J., Esser, D., Lochner, P., Mueller, A., Schultze-Mosgau, S., Altendorf-Hofmann, A.:** Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, roč. 136, 2010, s. 55–63.
3. **Chandu, A., Adams, G., Smith, C. H.:** Factors affecting survival in patients with oral cancer: an Australian perspective. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, roč. 34, 2005, s. 514–520.
4. **Jebavý, Z.:** Třicetileté zkušenosti s vyhledáváním a dispenzarizací zhoubných nádorů orofaciální oblasti na území okresu Kolín. *Čes. Stomat.*, roč. 94, 1994, č. 6, s. 247–254.
5. **Laco, J., Vošmiková, H., Nováková, V., a kol.** The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Arch.*, roč. 458, 2011, s. 179–187.
6. **Llewellyn C. D., Linklater, K., Bell, J., Johnson, N. W., Warnakulasuriya K. A. A. S.:** 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.*, roč. 39, 2003, s. 106–114.
7. **Massano, J., Regateiro, F. S., Januário, G., Ferreira, A.:** Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *OOOEE*, roč. 102, 2006, s. 87–76.
8. Novotvary 2007 ČR. Praha, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR, 2010, 262 s. ISBN 978-80-7280-849-6. Dostupný také na WWW: <<http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2007>>.
9. **Patel, S. G., Shah, J. P.:** Results of treatment. In: Shah, J. P., Johnson, N. W., Batsakis, J. G. (eds.): *Oral Cancer*, Londýn, Martin Dunitz, 2003, s. 387–394.
10. **Pitman, K. T., Johnson, J. T., Wagner, R. L.,**

- Myers, E. N.:** Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck*, roč. 22, 2000, s. 297–302.
11. **Podstata, J., Podstatová, H.:** Epidemiologie maligních tumorů orofaciální oblasti. *Čes. Stomat.*, roč. 80, 1980, č. 4, s. 297–303.
 12. **Rogers, S. N., Brown, J. S., Woolgar, J. A., et al.** Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol.*, roč. 45, 2009, s. 201–211.
 13. **Sessions, D. G., Spector, G. J., Lenox, J., Haughey, B., Chao, C., Marks, J.:** Analysis of Treatment Results for Oral Tongue Cancer. *Laryngoscope*, roč. 112, 2002, s. 616–625.
 14. **Šípková, K., Hájek, F.:** Maligní nádory orofaciální oblasti léčené na lůžkovém oddělení. *Čes. Stomat.*, roč. 83, 1983, č. 6, s. 436–441.
 15. **Škodová, Z., Cífková, R., Adámková, V., a kol.** Vývoj kuřáckých zvyklostí obyvatelstva České republiky v období 1985–1997/98. *Časopis lékařů českých*, roč. 139, 2000, č. 5, s. 143–147.
 16. **Toman, J., Haisová, L., Mazánek, J.:** Epidemiologická studie nemocných postižených rakovinou orofaciální oblasti léčených na I. stomatologické klinice v Praze v letech 1965–1979. *Čes. Stomat.*, roč. 80, 1980, č. 6, s. 403–407.
 17. **Ušek, L., Mužík, J., Kubásek, M., Koptíková, J., Žaloudík, J., Vyzula, R.:** Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2011-6-10]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
 18. **Warnakulasuriya, S., Mak, V., Möller, H.:** Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol.*, roč. 43, 2007, s. 982–986.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR 00179906.

Autoři děkují za spolupráci paní S. Wydrové z pracoviště Národního onkologického registru Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN v Hradci Králové.

MUDr. et MUDr. Vendula Nováková
Stomatologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: novakovav@lfhk.cuni.cz