

# Δημογραφικά, κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας

## Ανάλυση επιβίωσης σε μια μονοκεντρική αναδρομική μελέτη

**Α. ΚΥΡΓΙΔΗΣ, Α. ΝΙΚΟΛΑΟΥ, Δ. ΡΑΧΩΒΙΤΣΑΣ, Α. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ, Β. ΒΙΤΑΛ**  
Α' Πανεπιστημιακή ΩΡΛ Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Π.Ν. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Εισαγωγή:** Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας αποτελεί την έκτη συχνότερη αιτία θνητότητας από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση της εμπειρίας της κλινικής μας στην αντιμετώπιση της νόσου.

**Υλικό και Μέθοδος:** Την περίοδο 1994-2007 αντιμετωπίστηκαν 75 ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. Αναλύθηκαν δημογραφικές, κλινικές και ιστοπαθολογικές παράμετροι, η συνολική επιβίωση και το ελεύθερο νόσου διάστημα των ασθενών. Μελετήθηκαν χαρακτηριστικά των όγκων, όπως η εντόπιση, η σταδιοποίηση, η παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης και ο βαθμός διαφοροποίησής τους.

**Αποτελέσματα:** Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών 60,4 ( $\pm 13,7$ ) έτη ενώ 51 ήταν άντρες και 24 γυναίκες. Το 53,4% των ασθενών ήταν αγρότες και εργάτες. Ποσοστό 57,3% και 41,2% των ασθενών ήταν καπνιστές και πότες αντίστοιχα. Το 22,7% των ασθενών είχε θετικό κληρονομικό ογκολογικό αναμνηστικό. Οι 39 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Η διάμεση επιβίωση ήταν 28 μήνες και το διάμεσο ελεύθερο νόσου διάστημα 18 μήνες.

**Συμπεράσματα:** Οι μελέτες παρατήρησης είναι απαραίτητες για την εκτίμηση του βάρους μιας νόσου στον πληθυσμό αλλά και για τον κλινικό έλεγχο αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας στα υπάρχοντα κέντρα. Η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο στη στοματική κοιλότητα προσέρχεται ήδη σε στάδιο III ή IV. Η διάμεση επιβίωση 34 μηνών για ασθενείς σταδίου IV επιβεβαιώνει τη θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται στην κλινική μας.

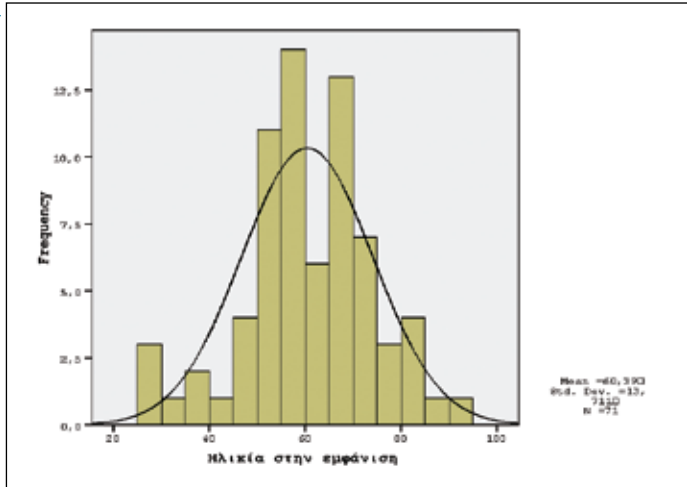
**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος της στοματικής κοιλότητας, επιδημιολογία, κάπνισμα, αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό, σταδιοποίηση, διαφοροποίηση, επιβίωση.

### Εισαγωγή

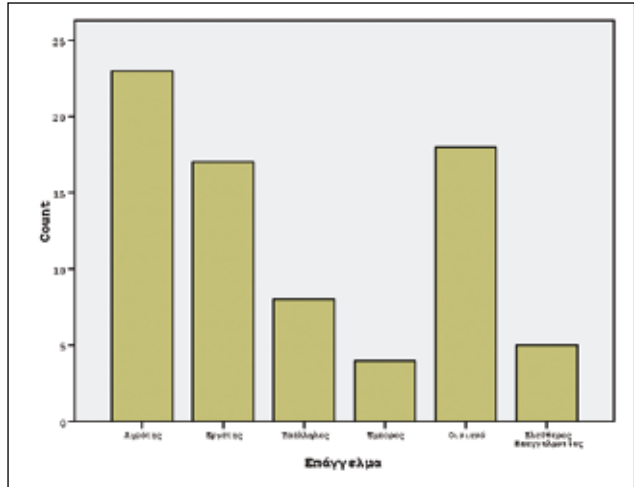
Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας αποτελεί την έκτη συχνότερη αιτία θνητότητας από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο<sup>1</sup>. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ, πάνω από 21.500 περιπτώσεις καρκίνου στοματικής κοιλότητας διαγιγνώσκονται κάθε έτος, ενώ η ετήσια θνητότητα από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας μόνο στις ΗΠΑ ανέρχεται σε 6.000<sup>1</sup>. Η αθροιστική επίπτωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας ποικίλλει ανά τον κόσμο

και ανέρχεται έως και πάνω από 40 νοσούντες/100.000 άτομα σε περιοχές της Γαλλίας<sup>2</sup>, της Φιλανδίας<sup>3</sup>, της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Σιγκαπούρης<sup>4,7</sup>. Και ενώ η αθροιστική επίπτωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας ήταν σε πτώση τα τελευταία τριάντα χρόνια, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η πτωτική πορεία αναστρέφεται την τελευταία πενταετία ιδίως σε ορισμένες δημογραφικές ομάδες όπως οι έγχρωμες γυναίκες και οι λευκοί άντρες<sup>8</sup>. Ποσοστό άνω του

90% των κακοθών όγκων της στοματικής κοιλότητας αφορούν καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο<sup>1</sup>. Ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ. Φαίνεται πως ο καπνός και το αλκοόλ έχουν αθροιστική δράση στην πορεία της καρκινογένεσης της στοματικής κοιλότητας<sup>4,9-13</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος για τους βαρείς καπνιστές υπολογίζεται ότι είναι 7 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές<sup>5,6,8,14</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος για τους βαρείς



**Διάγραμμα 1.** Ηλικιακή κατανομή των ασθενών με καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο.



**Διάγραμμα 2.** Κατανομή των ασθενών με καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο με βάση το επάγγελμά τους.

πότες είναι επίσης 6 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη πότες ενώ ο αθροιστικός κίνδυνος για τους ασθενείς που κάνουν βαριά χρήση τόσο αλκοόλ όσο και καπνού ανέρχεται σε 38 συγκριτικά με ασθενείς που δεν κάνουν χρήση<sup>5,6,9,14-16</sup>. Αιτιοπαθογενετικά εμπλέκονται αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες από τους οποίους το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν τους βασικότερους<sup>5,6,9,12,14-16</sup>. Άλλοι ενοχοποιούμενοι πιθανοί παράγοντες είναι η έκθεση σε καρκινογόνα στο χώρο της εργασίας, η διατροφή, ιογενείς λοιμώξεις από τους ιούς HPV και EBV, η υπερϊώδης ακτινοβολία και η κληρονομικότητα<sup>1,5-7,10-12,17-20</sup>. Με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας όσον αφορά την ανάλυση και αποκωδικοποίηση του DNA, αποδείχθηκε ότι μεγάλος αριθμός γονιδίων, ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια και ρυθμιστικά γονίδια, εμπλέκονται στην πορεία της καρκινογένεσης στη στοματική κοιλότητα<sup>4,5,13,17,21-24</sup>.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση των επιδημιολογικών δεδομένων των ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας που αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας κατά τη διάρκεια της τελευταίας 14ετίας όπως αυτά προκύπτουν από την ανάλυση των αρχείων του ογκολογικού ιατρείου. Παράλληλα, γίνεται

σύνομη ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και αντιπαραβολή των αποτελεσμάτων από τη δική μας σειρά ασθενών με ανάλογες σειρές ασθενών από ογκολογικά κέντρα του εξωτερικού.

**Υλικό και μέθοδος**

Το σύνολο των στοιχείων της συγκεκριμένης μελέτης προέρχεται από τα ογκολογικά αρχεία της Α΄ Πανεπιστημιακής ΩΡΛ κλινικής του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και αναφέρονται στο χρονικό διάστημα 1994-2007<sup>21</sup>. Κατά το διάστημα αυτό διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν 79 ασθενείς με κακοήθεις όγκους της στοματικής κοιλότητας. Από αυτούς οι 75 αφορούσαν σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, ενώ υπήρχαν 1 περίπτωση ραβδομυοσαρκώματος και 3 όγκοι των ελασσόνων σιελογόνων αδένων.

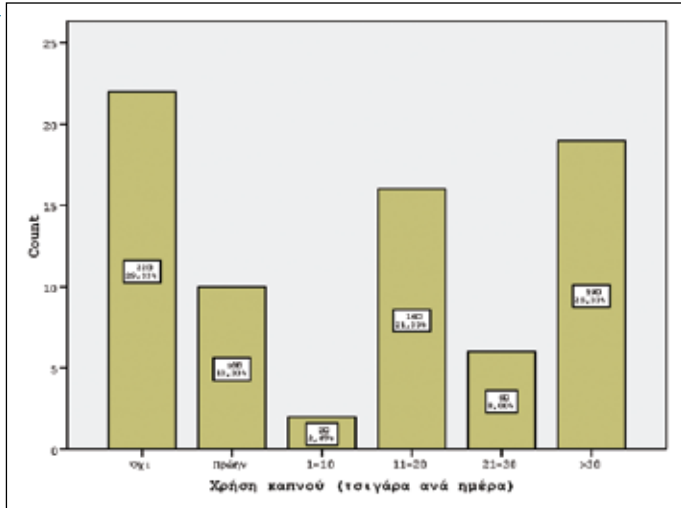
Για το σκοπό της μελέτης, από το σύνολο των δεδομένων της ηλεκτρονικής καταγραφής των ασθενών μελετήθηκαν παράμετροι που σχετίζονταν με την επιδημιολογία και την πιθανή αιτιοπαθογένεια του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας. Ειδικότερα, αναλύθηκαν στοιχεία των ασθενών όπως το φύλο, η ηλικία, το επάγγελμα, η χρήση καπνού, η κατανάλωση αλκοόλ και το οικογενειακό αναμνηστικό. Μελετήθηκαν τα ιδιαίτερα χαρα-

κτηριστικά των όγκων, κυρίως σε ό,τι αφορά την εντόπιση, τη σταδιοποίηση, την παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης και το βαθμό διαφοροποίησής τους. Επιπρόσθετα μελετήθηκαν δεδομένα των ασθενών, όπως ο τρόπος θεραπευτικής αντιμετώπισης, η συνολική επιβίωση και το ελεύθερο νόσου διάστημα.

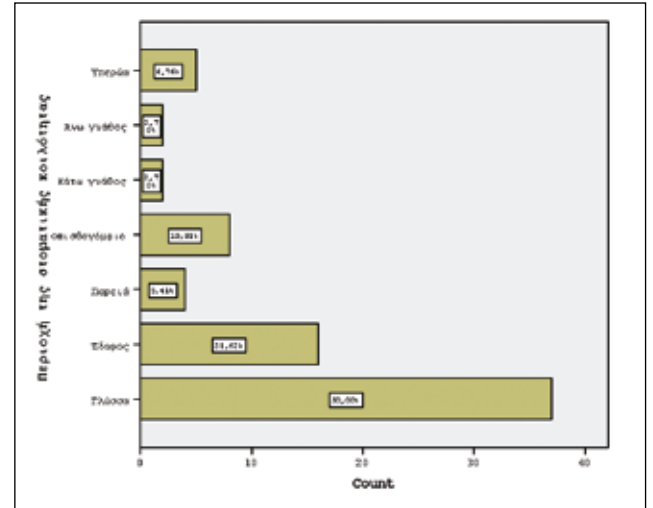
**Στατιστικές δοκιμές**

Η εφαρμογή των δεδομένων στην κανονική κατανομή ερευνηθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών ελέγχθηκε με τη βοήθεια του συντελεστή συσχέτισης r του Pearson. Οι σχέσεις μεταξύ ομάδων ασθενών του δείγματος ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία χ<sup>2</sup> του Pearson. Η συνολική επιβίωση και το ελεύθερο νόσου διάστημα υπολογίστηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο ανάλυσης επιβίωσης σε πίνακες των Kaplan-Meier. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των δεδομένων αναφορικά με τη συνολική επιβίωση και το ελεύθερο νόσου διάστημα των ασθενών. Το επίπεδο σημαντικότητας (α) ορίστηκε στο 5% (p<0,05).

Η μεταφορά των δεδομένων και η στατιστική επεξεργασία των στοιχεί-



**Διάγραμμα 3.** Χρήση καπνού σε ασθενείς με καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο (αναλογία %).



**Διάγραμμα 4.** Εντοπίσεις κακοθών όγκων σε ασθενείς με καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο (αναλογία %).

ων μας έγιναν με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS (Statistical Package for Social Sciences, release 15.0, SPSS Inc., Chicago, Ill).

## Αποτελέσματα

### Ηλικία των ασθενών

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών στην εμφάνιση ήταν τα 60,4 (±13,7) έτη με εύρος από 27 έως 94 έτη. Η ηλικία των ασθενών στην εμφάνιση ακολουθεί κανονική κατανομή (Kolmogorov-Smirnov,  $p > 0,2$ ) όπως ήταν αναμενόμενο και εύκολα γίνεται αντιληπτό στο ιστόγραμμα (διάγραμμα 1). Ποσοστό 9,9% των ασθενών είχαν ηλικία μικρότερη των 40 ετών ενώ το ποσοστό ήταν 42,4%, 40,8% και 7,0% για τις ηλικιακές ομάδες 41-60, 61-80 και άνω των 81 ετών αντίστοιχα.

### Αναλογία ανδρών γυναικών στο υλικό της μελέτης

Από τους 75 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 51 (72,0%) ήταν άντρες ενώ 24 (28,0%) γυναίκες. Αξιζει να σημειωθεί ότι κατά τα έτη 1999, 2006 και 2007 ο αριθμός των γυναικών ασθενών που εμφανίστηκαν στην κλινική μας με SCC ήταν ίσος με αυτός των αντρών.

### Επαγγελματική απασχόληση

Από πλευράς επαγγέλματος, 23 από τους 75 (30,7%) ασθενείς ήταν αγρότες, 17 (22,7%) εργάτες ενώ 18 δήλωναν οικιακή (24,0%) απασχόληση (διάγραμμα 2).

### Χρήση καπνού

Στο σύνολο των ασθενών, 43 (57,3%) ήταν καπνιστές, 10 (13,3%) ήταν πρώην καπνιστές, ενώ 22 ασθενείς (29,3%) δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Αναλυτικότερα από το σύνολο των ασθενών οι 2 (4,6%) κάπνιζαν 1 έως 10 τσιγάρα ημερησίως, οι 16 (37,2%) από 11 έως 20 τσιγάρα, οι 6 (13,9%) από 21 έως 30 τσιγάρα και τέλος 19 ασθενείς (44,1%) κάπνιζαν πάνω από 30 τσιγάρα ημερησίως (διάγραμμα 3).

### Χρήση αλκοόλ

Καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ ανέφεραν οι 28 ασθενείς (41,2%) από τους οποίους οι 13 (19,1%) ήταν βαρείς χρήστες.

Από τους υπόλοιπους ασθενείς οι 24 (35,3%) ανέφεραν ότι δεν καταναλώνουν αλκοόλ ενώ 16 (23,5%) ασθενείς ανέφεραν περιστασιακή κατανάλωση αλκοόλ.

### Κληρονομικότητα

Θετικό ογκολογικό κληρονομικό αναμνηστικό σε τουλάχιστον ένα μέλος της οικογένειας διαπιστώθηκε σε 17 ασθενείς (22,7%). Από αυτούς σε 5 ασθενείς (6,7%) διαπιστώθηκε θετικό ιστορικό σε περισσότερα από ένα μέλη της οικογένειάς τους.

### Εντόπιση

Σχετικά με την εντόπιση του όγκου στις επιμέρους περιοχές της στοματικής κοιλότητας καταγράφηκαν 37 περιπτώσεις νεοπλασμάτων στη γλώσσα, 16 στο έδαφος, 8 στο οπισθογόμφιο τρίγωνο, 5 στην υπερώα, 4 στην παρειά ενώ 2 στη φαρυγγική απόφυση της άνω και 2 της κάτω γνάθου (διάγραμμα 4).

### Σταδιοποίηση

Η κλινική σταδιοποίηση του νεοπλασματος σύμφωνα με το σύστημα TNM όσον αφορά στην τοπική επέκταση του όγκου κατά το χρόνο της διάγνωσης σε 9 ασθενείς (12,0%) ήταν στάδιο T1, σε 24 ασθενείς (32,0%) στάδιο T2, σε 29 ασθενείς (38,7%) στάδιο T3 και σε 12 ασθενείς (17,3%) στάδιο T4. Ειδικότερα από τους ασθενείς με καρκίνο στη γλώσσα, 6 (16,2%) διαγνώστηκαν σε

T1 στάδιο, 11 (29,7%) σε T2 στάδιο, 13 (35,1%) σε T3 στάδιο και 7 (18,9%) σε T4 στάδιο.

### Τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις

Παρουσία τραχηλικής λεμφαδενικής μετάστασης παρατηρήθηκε σε 21 ασθενείς (28,0%). Από τους παραπάνω, 15 ασθενείς (71,4%) ανήκαν σε στάδιο N1, 4 (19,0%) σε στάδιο N2 και 2 (9,6%) σε στάδιο N3.

Συνοπλοποιώντας και τη λεμφαδενική διασπορά η TNM σταδιοποίηση ήταν στάδιο I για 8 (10,7%) ασθενείς, στάδιο II για 21 (28,0%) ασθενείς, στάδιο III για 31 (41,3%) ασθενείς και στάδιο IV για 15 (20,0%) ασθενείς. Συνολικά, 61,3% των ασθενών προσήλθαν σε στάδιο III ή IV.

Η πιθανότητα λεμφαδενικής μετάστασης ήταν σαφώς μεγαλύτερη στα νεοπλάσματα προχωρημένου σταδίου (T2, T3 και T4) σε σχέση με τα νεοπλάσματα αρχικού σταδίου (T1). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ( $p=0,002$ ). Συγκεκριμένα ασθενείς με όγκο σταδίου T2 είχαν 14,3% μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν λεμφαδενική μετάσταση κατά το χρόνο της διάγνωσης, ενώ ασθενείς με όγκο σταδίου T3 και T4 είχαν 2,5 φορές και 26,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να διαγνωσθούν με λεμφαδενική μετάσταση.

### Βαθμός διαφοροποίησης

Τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου ήταν 25 όγκοι (39,7%) καλής διαφοροποίησης (στάδιο G1), 26 όγκοι (41,3%) μέτριας διαφοροποίησης (στάδιο G2) και 12 όγκοι (19,0%) χαμηλής διαφοροποίησης (στάδιο G3). Στους υπόλοιπους 12 ασθενείς οι όγκοι αφορούσαν καρκινώματα νεγρικού είτε δεν υπήρχε τεκμηριωμένος ιστολογικός βαθμός διαφοροποίησης. Οι περισσότερες περιπτώσεις όγκων με χαμηλή διαφοροποίηση εντοπιζόνταν στη γλώσσα όμως το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι στατιστικά σημαντικό ( $\chi^2$ ,  $p=0,357$ ). Ακόμη μελετήθηκε ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος σε σχέση με την τοπική επέκτα-

ση του νεοπλάσματος (στάδιο T) και την παρουσία τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού διαφοροποίησης και του σταδίου T (Pearson's  $r$ ,  $p=0,110$ ), της παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων N (Pearson's  $r$ ,  $p=0,747$ ) αλλά και του σταδίου της νόσου κατά TNM (Pearson's  $r$ ,  $p=0,176$ ).

### Θεραπευτική αντιμετώπιση

Μελετήθηκε ο τρόπος θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Χειρουργική αντιμετώπιση έγινε σε 39 (52,0%) ασθενείς, εκ των οποίων στους 22 (56,4%) έγινε κλασική τοπική εκτομή του όγκου ενώ στους 5 (12,8%) η τοπική εκτομή συμπληρώθηκε από εκλεκτικό τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε 12 ασθενείς (30,8%) έγινε εκτομή του όγκου με χρήση Laser. Σε 16 (41,1%) από τους παραπάνω ασθενείς χορηγήθηκε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενώ σε 1 επιπλέον και εισαγωγική προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Επίσης, σε 5 (12,8%) από τους χειρουργηθέντες ασθενείς χορηγήθηκε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ενώ σε 1 επιπλέον και εισαγωγική προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Μη χειρουργική αντιμετώπιση επιλέχθηκε σε 36 ασθενείς (48,0%) εκ των οποίων στους 25 (69,4%) χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία, ενώ σε 14 (41,7%) χορηγήθηκε επιπρόσθετη χημειοθεραπεία. Μόνη χημειοθεραπεία χορηγήθηκε σε 1 ασθενή. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του σταδίου της νόσου και του τρόπου αντιμετώπισης (Pearson's  $r$ ,  $p=0,768$ ).

### Ανάλυση επιβίωσης - Ελεύθερο νόσου διάστημα

Η διάμεση επιβίωση των ασθενών μας ήταν 28 ( $\pm 4,1$ ) μήνες (όρια 19,4-35,5). Το διάμεσο ελεύθερο νόσου διάστημα μετά το πέρας της αρχικής θεραπείας στους ασθενείς μας ήταν 23 ( $\pm 8,5$ ) μήνες (όρια 6,3-39,6). Οι καμπύλες επιβίωσης και ελεύθερου νόσου διαστήματος των ασθενών μας απεικονίζονται στα διαγράμματα 5 και 6.

Αναφορικά με τη σταδιοποίηση της

νόσου, η διάμεση επιβίωση ήταν 32 ( $\pm 12,3$ ) μήνες (όρια 7,9-56,1) για τους ασθενείς σταδίου I, 20 ( $\pm 7,1$ ) μήνες (όρια 5,2-33,3) για τους ασθενείς σταδίου II, 29 ( $\pm 5,9$ ) μήνες (όρια 16,7-39,7) για τους ασθενείς σταδίου III και 34 ( $\pm 4,1$ ) μήνες (όρια 19,4-35,5) για τους ασθενείς σταδίου IV. Οι διαφορές αυτές δε βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές ( $p=0,768$ ).

Αναφορικά με τον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης η διάμεση επιβίωση ήταν 30 ( $\pm 5,9$ ) μήνες (όρια 18,3-41,3) για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και 26 ( $\pm 5,9$ ) μήνες (όρια 13,8-36,2) για αυτούς που αντιμετωπίστηκαν μη χειρουργικά.

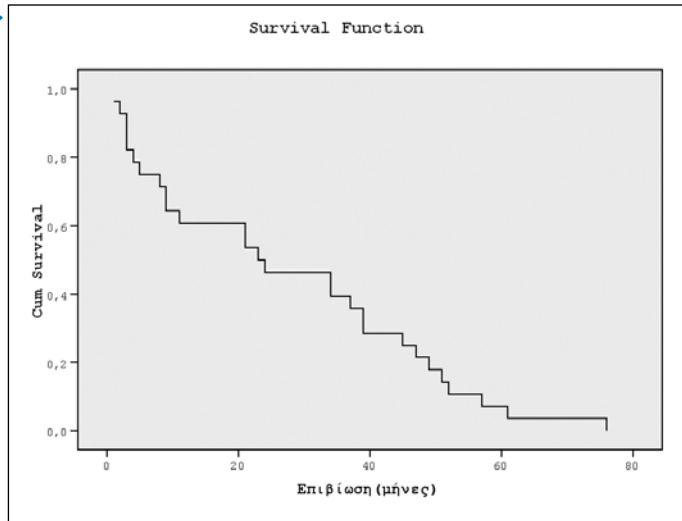
Σε δύο ξεχωριστά μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox, το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ δεν μπόρεσαν να προβλέψουν την πιθανότητα για επιβίωση ( $p=0,645$ ) αλλά και τον κίνδυνο υποτροπής ( $p=0,263$ ). Επίσης σε μοντέλα κατά Cox, δε βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση του σταδίου TNM των ασθενών με τη συνολική επιβίωση ( $p=0,788$ ) και το ελεύθερο νόσου διάστημα ( $p=0,736$ ).

Επιπρόσθετα ο βαθμός διαφοροποίησης της νόσου και ο τρόπος θεραπευτικής αντιμετώπισης (τύπος χειρουργικής επέμβασης, τύπος ακτινοθεραπείας, τύπος χημειοθεραπείας εφόσον πραγματοποιήθηκαν) δε βρέθηκαν να συνεισφέρουν στην προγνωστική αξία στη συνολική επιβίωση των ασθενών ( $p=0,814$ ) σε ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων.

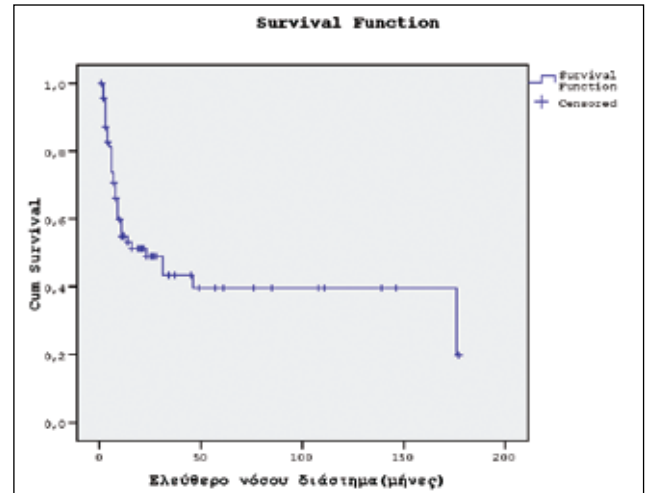
### Συζήτηση

#### Ανατομική θέση

Η στοματική κοιλότητα αφορίζεται προς τα πρόσω από το όριο του δέρματος με το ερυθρό κράσπεδο των χειλέων. Προς τα πίσω εκτείνεται μέχρι τις περιχαρακωμένες θηλές της γλώσσας (περιοχή γευστικού «λ»), το όριο σκληράς και μαλακής υπερώας και τις πρόσθιες παρίσθιμες καμάρες. Η σταφυλή, η μαλακή υπερώα και το οπισθιότερο 1/3 της γλώσσας είναι δομές του στοματοφάρυγγα. Προς τα πλάγια, η στοματική κοιλότητα αφορίζεται από το βλεννογόνο των παρειών. Η στοματική κοιλότητα εξαιρουμένων των χειλέων επιμερίζεται κατά συχνό-



**Διάγραμμα 5.** Καμπύλη επιβίωσης (μέθοδος Kaplan-Meier) των 75 ασθενών με καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο.



**Διάγραμμα 6.** Ελεύθερο νόσου διάστημα (μέθοδος Kaplan-Meier) των 75 ασθενών με καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας από πλακώδες επιθήλιο.

τητα εμφάνισης καρκίνου: στη γλώσσα που αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση, ακολουθούμενη από το έδαφος του στόματος, το βλεννογόνο της παρειάς, το οπισθογόμφιο τρίγωνο, τη φατνιακή απόφυση της άνω και της κάτω γνάθου και τη σκληρά υπερώα. Στη σειρά ασθενών του Memorial Sloan Kettering των ΗΠΑ, τα ποσοστά αναφέρονται 43%, 14%, 8%, 7%, 7%, 6% και 4% αντίστοιχα, ενώ σε 11% η εντόπιση δεν είναι διαισθητή<sup>14</sup>. Στη σειρά μας ο αριθμός των ασθενών με όγκο στο οπισθογόμφιο τρίγωνο και στη σκληρά υπερώα ήταν αυξημένος σε σχέση με τα αποτελέσματα αυτά, όχι όμως στατιστικά σημαντικά ( $\chi^2$ ,  $p=0,345$ ). Σε άλλες σειρές ασθενών από διάφορες χώρες φαίνεται ότι σε κάποιες όπως η Νιγηρία η εντόπιση ακολουθεί διαφορετική κατανομή<sup>4</sup> ενώ αντίθετα σε αρκετές ευρωπαϊκές και στις ΗΠΑ, η κατανομή των όγκων της στοματικής κοιλότητας σύμφωνα με την εντόπιση είναι παρόμοια με τη δική μας<sup>6,8,11</sup>.

### Ηλικία και φύλο

Η επίπτωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας είναι αυξημένη σε ηλικίες άνω των 50<sup>1,5</sup>. Στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά στο γεγονός ότι ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας προσβάλλει νεώτερους ασθενείς σε σχέση με άλλους

καρκίνους της κεφαλής και τραχήλου<sup>6,8</sup>. Η μέση ηλικία των ασθενών στην παρούσα μελέτη είναι κατά 2 έτη μικρότερη από την αντίστοιχη των ασθενών με καρκίνο του λάρυγγα, όπως αυτή είχε αποδοθεί σε μια πρόσφατη μελέτη<sup>21</sup>. Η μέση ηλικία αναφέρεται έως 45 έτη σε μια μελέτη από τη Νιγηρία<sup>4</sup>, ενώ σε μελέτες από λοιπές ανεπτυγμένες χώρες η μέση ηλικία των ασθενών είναι παρόμοια με τη δική μας<sup>6,8</sup> ή μεγαλύτερη<sup>3</sup>.

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας είναι συχνότερος στους άντρες<sup>1,13,18,25</sup>. Το ηλικιακό ανδρών/γυναικών αναφέρεται ότι ποικίλει ανάλογα με την εντόπιση από 3,4:1 για τον καρκίνο του εδάφους του στόματος έως 0,5:1 για τους καρκίνους των φατνιακών αποφύσεων<sup>1,3,6,8,26</sup>. Άλλες μελέτες καταλήγουν ότι ανάμεσα σε μη καπνιστές, ηλικίας άνω των 50 ετών, ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας είναι συχνότερος στη γυναίκες<sup>13,14,25</sup>. Αναφέρεται ότι η αύξηση στην κατανάλωση καπνού μεταξύ των γυναικών έπειτα από το 1950, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου στον πληθυσμό αυτό<sup>1,5,13,18</sup>. Μια προηγούμενη μελέτη από την κλινική μας, κατέδειξε μια τέτοια αύξηση και στους ασθενείς της κλινικής μας αναφορικά με τον καρκίνο του λάρυγγα<sup>21</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, παρά το μικρό

αριθμό ασθενών, φαίνεται πως η συχνότητα του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας βαίνει επίσης αυξανόμενη αφού κατά τα έτη 2006 και 2007 διαγνώσθηκε ίσος αριθμός καρκίνων στοματικής κοιλότητας σε άντρες και γυναίκες.

### Κάπνισμα και αλκοόλ

Το κάπνισμα αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Αναφορικά με τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας στον ανδρικό πληθυσμό περί το 90% έχει αποδοθεί στο κάπνισμα<sup>1,5,15,18,25</sup>. Το αντίστοιχο ποσοστό στο θήλυ πληθυσμό αναφέρεται περίπου 60%<sup>12,20,25</sup>. Επίσης έχει καταδειχθεί ότι η κυριότερη προκαρκινική κατάσταση της στοματικής κοιλότητας, η λευκοπλακία είναι 4 φορές συχνότερη στους καπνιστές<sup>10,27</sup>. Στο δείγμα μας, υπήρχαν 20 γυναίκες, εκ των οποίων οι 9 έκαναν χρήση καπνού, χωρίς καμιά να κάνει βαριά χρήση. Επιπλέον το κάπνισμα δε βρέθηκε να έχει προγνωστική αξία στην τελική έκβαση των ασθενών στο δείγμα μας.

Αναφέρεται ότι ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου είναι συχνότερος στα άτομα που κάνουν βαριά χρήση καπνού και αλκοόλ<sup>5,12,15,27</sup>. Η καλύτερα τεκμηριωμένη συσχέτιση είναι αυτή του αλκοόλ με τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα<sup>1,9,28</sup>.

➔ Σε ό,τι αφορά την εντόπιση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας φαίνεται ότι οι ασθενείς που κάνουν καθημερινή χρήση αποτελούν ένα διακριτό πληθυσμό. Ειδικότερα αναφέρεται ότι εντόπιση στο έδαφος του στόματος είναι ιδιαίτερα συχνή στους πότες, ενώ στο πλάγιο χείλος της γλώσσας είναι λιγότερο συχνή. Αντίθετα στους μη πότες, εντοπίσεις όπως στο πλάγιο χείλος της γλώσσας και στην παρειά είναι συχνές<sup>29-31</sup>. Στο δείγμα μας, 1 γυναίκα και 27 άντρες ήταν καθημερινό πότες ενώ το αλκοόλ δε βρέθηκε να έχει προγνωστική αξία στην τελική έκβαση των ασθενών.

### Επαγγελματική Έκθεση

Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σχετιζόμενοι με επαγγελματική έκθεση έχουν προταθεί από επιδημιολογικές μελέτες. Η ξυλουργική σκόνη έχει καταδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο στη στοματική κοιλότητα<sup>28,30,32,33</sup>.

Οι εργάτες στη μεταλλουργική βιομηχανία και οι μηχανικοί έχουν επίσης προταθεί ως ομάδες με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου<sup>34</sup>. Άλλα επαγγέλματα που αναφέρονται να σχετίζονται με τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι όσα περιλαμβάνουν έκθεση σε οργανικά χημικά, αιθάλη, τσιμεντοκονίες, βερνίκια και χρώματα<sup>35</sup>, ανόργανα οξεία που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή μπαταριών<sup>34</sup>.

Η πλειοψηφία των ασθενών μας ήταν αγρότες ενώ οι εργάτες αποτελούσαν τη δεύτερη σε συχνότητα επαγγελματική ομάδα. Το επάγγελμα των ασθενών μας δε βρέθηκε να συσχετίζεται με την πιθανότητα για θάνατο ή υποτροπή.

### Κληρονομικότητα

Αναφέρεται ότι κάποιοι ασθενείς πιθανό να έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάπτυξη καρκίνου της στοματικής κοιλότητας<sup>36-39</sup>. Η αναιμία Fanconi's, το σύνδρομο Bloom και η αταξία-ηλεκτροαγγειεκτασία είναι σύνδρομα κληρονομούμενα με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα που θεωρούνται ότι σχετίζονται με γενετική αστάθεια και προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών με καρκίνο στη

στοματική κοιλότητα και στα τρία παραπάνω σύνδρομα<sup>14</sup>.

Ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος και μάλιστα συγκεκριμένοι υπότυποι, έχει επίσης ενοχοποιηθεί στη διαδικασία της καρκινογένεσης στην κεφαλή και τον τράχηλο<sup>17,23,24,40</sup>. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη συμβολή των ιών φαίνεται πως αφορά στον καρκίνο της αμυγδαλής και του ρινοφάρυγγα, ενώ σημαντική θεωρείται η επίδραση τους στην



**Το κάπνισμα αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Αναφορικά με τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας στον ανδρικό πληθυσμό περί το 90% έχει αποδοθεί στο κάπνισμα. Το αντίστοιχο ποσοστό στο θήλυ πληθυσμό αναφέρεται περίπου 60%.**



καρκινογένεση στη στοματική κοιλότητα<sup>23,24,40</sup>. Στο δείγμα μας, υπήρχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στο 22,7% των ασθενών που υποδηλώνει πιθανή εμπλοκή του γενετικού παράγοντα ενώ έγινε ανίχνευση για ιούς HPV.

### Θνητότητα και ελεύθερο νόσου διάστημα

Η έκβαση του σχεδίου θεραπείας αξιολογείται σε δύο σκέλη, τη λειτουργία και την επιβίωση.

Τα λειτουργικά θεραπευτικά αποτελέσματα στο στοματικό καρκίνο είναι ικανοποιητικά. Η θεραπεία διάσωσης οργάνου, όπου έχει ένδειξη εξασφαλίζει επαρκή λειτουργικότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ξηροστομία και τρισμαχία είναι συχνές αλλά όχι μη αντιμειωσίσιμες<sup>14</sup>. Η χειρουργική θεραπεία έχει επίσης πολύ καλά αποτελέσματα για βλάβες σταδίου T1 και T2 αλλά και για μεγαλύτερους όγκους χάρη στη μεγά-

λη πλαστικότητα της γλώσσας που καταφέρνει να εξισορροπεί τη λειτουργία στη στοματική κοιλότητα και στην πλούσια αιματική άρδευση της περιοχής. Η αποφυγή τομής νευρικών στελεχών και η διατήρηση κατά το δυνατόν της ακεραιότητας των μυών της περιοχής είναι προς όφελος της λειτουργικής αποκατάστασης<sup>14</sup>. Στο δείγμα των ασθενών μας, οι 39 αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική επέμβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε 12 ασθενείς επιλέχθηκε η εκτομή του όγκου με τη βοήθεια Laser. Το λειτουργικό και αισθητικό αποτέλεσμα στους 12 ασθενείς ήταν πολύ ικανοποιητικό ενώ στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η εκτομή με Laser έχει πολύ καλή λειτουργική αποκατάσταση λόγω μικρής βλάβης στους υποκείμενους ιστούς<sup>41-43</sup>.

Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης στο στοματικό καρκίνο αναφέρονται στο 70-80% για ασθενείς σταδίου I και II, ενώ πέφτουν κάτω από 50% στο στάδιο T3 και λιγότερο από 20% στο στάδιο T4<sup>5,14,44</sup>. Η μετεχειρτητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία φαίνεται πως αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης στους ασθενείς των σταδίων III και IV<sup>14,44</sup>. Δυστυχώς οι ασθενείς μας προσέρχονται σε μεγάλο ποσοστό με προχωρημένη νόσο (61,3% στάδια III και IV) κάτι που επιβαρύνει την πρόγνωση επιβίωσης στο δείγμα μας<sup>14,21,45</sup>. Επιπλέον το χρονικό διάστημα παρακολούθησης σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό ασθενών δεν επιτρέπει υπολογισμό ποσοστών πενταετούς επιβίωσης. Με αυτούς τους περιορισμούς η διάμεση επιβίωση 34 μηνών και για τους ασθενείς σταδίου IV πρέπει να θεωρηθεί ικανοποιητική.

Νεότερα δεδομένα για τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας αναφέρουν πως τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών III και IV είναι εξίσου καλά ή και ανώτερα στην ομάδα της μη χειρουργικής αντιμετώπισης<sup>45</sup>. Τα δεδομένα από τους ασθενείς μας, με τον περιορισμό του μικρού μεγέθους του δείγματος φαίνεται πως επαληθεύουν αυτό τον ισχυρισμό.

### Συμπεράσματα

Οι μελέτες παρατήρησης είναι απαραίτητες για την εκτίμηση του βάρους μιας

νόσου στον πληθυσμό αλλά και για τον κλινικό έλεγχο αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας στα υπάρχοντα κέντρα. Η προηγούμενη πρόταση έχει ιδιαίτερη σημασία σε χώρες χωρίς επαρκή επιδημιολογική και δημογραφική παρακολούθηση όπως η Ελλάδα, όπου παρόμοιες μελέτες είναι σπάνιες ή ελλείπουν.

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας είναι πολυπαραγοντική νόσος που πιθανά οφείλεται τόσο σε εξωγενείς όσο και σε ενδογενείς παράγοντες. Η μελέτη μας παρέχει ενδείξεις ότι οι εξωγενείς παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την καθημερινή χρήση αλκοόλ και το επάγγελμα, ενώ στους ενδογενείς περιλαμβάνονται το φύλο και το κληρονομικό ιστορικό.

Η εντόπιση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις είναι διεθνώς ανακοινωμένη και τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν μια παρόμοια κατανομή και στον πληθυσμό αναφοράς της κλινικής μας.

Από την επεξεργασία των επιδημιολογικών δεδομένων του υλικού μας, προκύπτουν ενδείξεις για αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας στις γυναίκες.

Θλιβερή διαπίστωση αποτελεί το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο στη στοματική κοιλότητα προσέρχεται ήδη σε στάδιο III ή IV, γεγονός που επηρεάζει σημαντικά τη μέθοδο αντιμετώπισης αλλά και την επιβίωσή τους. Με δεδομένα τα παραπάνω, η διάγνωση επιβίωση άνω των 33 μηνών για ασθενείς σταδίου IV επιβεβαιώνει τη θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται στην κλινική μας.

## Summary

### Demographic, clinical and histopathological characteristics of oral cavity cancer: Survival analysis in a single center retrospective study

A Kyrgidis, A Nikolaou, D Rachovitsas, A Antoniadis, V Vital  
1<sup>st</sup> ENT University Department, AHEPA Hospital, Thessaloniki Greece

**INTRODUCTION:** Oral cavity cancer is the sixth leading cause of cancer-related death worldwide. This study is sum-

marizing the experience of the 1st University Clinic of Otorhinolaryngology in oral cavity cancer treatment.

**MATERIALS & METHODS:** From 1994 to 2007 75 patients with oral cavity cancer were treated. Patients' demographic, clinical and histopathological parameters were analyzed, as well as overall survival and disease-free time. Tumors' characteristics including site, stage, nodal involvement and grade were studied.



**Αναφέρεται ότι ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου είναι συχνότερος στα άτομα που κάνουν βαριά χρήση καπνού και αλκοόλ. Η καλύτερα τεκμηριωμένη συσχέτιση είναι αυτή του αλκοόλ με τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα.**



**RESULTS:** The mean age of patients was 60,4 ( $\pm 13,7$ ) year whilst 51 were males and 24 females. 53,4% of the patients were either farmers or workers. Smokers and drinkers were 57,3% and 41,2% respectively. TNM staging was stage I for 8 (10,7%) patients, stage II for 21 (28,0%) patients, stage III for 31 (41,3%) patients and stage IV for 15 (20,0%) patients. Tumor grade concerned, 25 (39,7%) tumors were well differentiated (G1), 26 (41,3%) tumors were moderately-well differentiated (G2) and 12 (19,0%) tumors were poorly differentiated (G3). Thirty nine patients were surgically treated, usually followed by radiotherapy treatment while 35 patients received single modality radiotherapy. Median overall survival was 28 months while disease-free survival was 18 months.

**CONCLUSIONS:** Observational studies are needed to estimate the burden of the disease and also to clinically audit treatment modalities applied.

Most patients in our study were on advanced stage during diagnosis. Median survival of 34 months for stage IV patients justifies the treatment protocol followed by our clinic.

**Key words:** oral cavity cancer, epidemiology, smoking, alcohol, family history, stage, grade, survival.

## Βιβλιογραφία - References

1. Davidson BJ. Epidemiology and Etiology. In: Shah JP, Patel SG, editors. Cancer of the Head and Neck. London, BC Decker Inc, 2001.
2. Luce D, Guenel P, Leclerc A, Brugere J, Point D, Rodriguez J. Alcohol and tobacco consumption in cancer of the mouth, pharynx, and larynx: a study of 316 female patients. Laryngoscope 1988; 98:313-6.
3. Tarvainen L, Kyronen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. Int J Cancer 2008; 123:653-9.
4. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66:1595-9.
5. Laronde DM, Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP. Oral cancer: just the facts. J Can Dent Assoc 2008; 74:269-72.
6. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. Ann Oncol 2008; 19:631-40.
7. Moles DR, Fedele S, Speight PM, Porter SR, dos Santos Silva I. Oral and pharyngeal cancer in South Asians and non-South Asians in relation to socioeconomic deprivation in South East England. Br J Cancer 2008; 98:633-5.
8. Kingsley K, O'Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. BMC Public Health 2008; 8:87.
9. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. Eur J Cancer Prev 2008; 17:340-4.
10. Weijers M, Ten Hove I, Allard RH, Bezemer DP, van der Waal I. Patients with oral cancer developing from pre-existing oral leukoplakia: do they do better than those with de novo oral cancer? J Oral Pathol Med 2008; 37:134-6.
11. Liu L, Kumar SK, Sedghizadeh PP, Jayakar AN, Shuler CF. Oral squamous cell carcinoma incidence by subsite among diverse racial and ethnic populations in California. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105:470-80.
12. Bosetti C, Gallus S, Peto R, et al. Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. Am J Epidemiol 2008; 167:468-73.
13. Gangane N, Chawla S, Anshu, Gupta SS, Sharma SM. Reassessment of risk factors for oral cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2007; 8:243-8.
14. Boyle JO, Strong EW. Oral Cavity Cancer. In: Shah JP, Patel SG, editors. Cancer of the Head and Neck. London, BC Decker Inc, 2001.
15. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncol 2008; 9:667-75.
16. Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. Ann Surg Oncol 2008; 15:915-22.
17. Vlachtsis K, Nikolaou A, Markou K, Fountzilas G, Daniilidis I. Clinical and molecular prognostic factors in

- operable laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:890-8.
18. Waldman HB. Oral health status of New Yorkers. *N Y State Dent J* 2008; 74:54-5.
19. Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166:1159-73.
20. Dahlstrom KR, Little JA, Zafereo ME, Lung M, Wei Q, Sturgis EM. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. *Head Neck* 2008; 30:75-84.
21. Κ. Μάρκου, Η. Καρασμάνης, Κ. Βλάχτσος, Ν. Αγγουριδάκης Α. Νικολάου. Επιδημιολογικά δεδομένα του καρκίνου του λάρυγγα στην Βόρεια Ελλάδα. *Hel ORL H-N Surg* 2006; 18:13-24.
22. Κ. Βλάχτσος, Κ. Μάρκου, Ν. Αγγουριδάκης, Α. Νικολάου. Ογκογόνοι ιοί και μοριακοί δείκτες στον καρκίνο του λάρυγγα: Συσχέτιση με τα δημογραφικά, κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. *Hel ORL H-N Surg* 2006; 18:4-12.
23. Laurence J. HPV-linked oral cancer: another argument for universal HPV vaccination of boys and girls. *AIDS Read* 2008; 18:345-6.
24. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26:612-9.
25. Muscat JE, Richie JP JR., Thompson S, Wynder EL. Gender differences in smoking and risk for oral cancer. *Cancer Res* 1996; 56:5192-7.
26. Khalili J. Oral cancer and role of general dental practitioners in its early detection. *Lik Sprava* 2007; 10-9.
27. Morse DE, Katz RV, Pendry DG, et al. Smoking and drinking in relation to oral epithelial dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:769-77.
28. Andersen ZJ, Lassen CF, Clemmensen IH. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008 Sep; 44(14):1950-61.
29. Leitzmann MF, Koenig C, Freedman ND, et al. Physical activity and head and neck cancer risk. *Cancer Causes Control* 2008.
30. Cauvin JM, Guenel P, Luce D, Brugere J, Leclerc A. Occupational exposure and head and neck carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15:439-45.
31. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 1986; 57:391-5.
32. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD. Occupational exposure to hazardous substances and risk of cancer in the area of the mouth cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx. A case-control study. *Laryngorhinologie* 1991; 70:93-8.
33. Coggon D, Wield G, Pannett B, Campbell L, Boffetta P. Mortality in employees of a Scottish paper mill. *Am J Ind Med* 1997; 32:535-9.
34. Coggon D, Pannett B, Wield G. Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. *Occup Environ Med* 1996; 53:445-9.
35. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, et al. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1990; 1:235-41.
36. Vairaktaris E, Yapijakis C, Vylliotis A, et al. Angiotensinogen polymorphism is associated with risk for malignancy but not for oral cancer. *Anticancer Res* 2008; 28:1675-9.
37. Baez A. Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26:174-200.
38. Slebos RJ, Li M, Vadivelu S, et al. Microsatellite mutations in buccal cells are associated with aging and head and neck carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 98:619-26.
39. Rastogi T, Devesa S, Mangtani P, et al. Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US. *Int J Epidemiol* 2008; 37:147-60.
40. Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:500 e1-7.
41. Tracey R. Soft-tissue surgery: use of the Er,Cr:YSGG laser. *Dent Today* 2008; 27:156-9.
42. Leonard AL, Hanke CW. Second intention healing for intermediate and large postsurgical defects of the lip. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:832-5.
43. Kvaal SI, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lesions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2007; 26:127-33.
44. Lin CY, Lee LY, Huang SF, et al. Treatment outcome of combined modalities for buccal cancers: unilateral or bilateral neck radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:1373-81.
45. Rusthoven KE, Raben D, Chen C. Improved Survival in Patients with Stage III-IV Head and Neck Cancer Treated with Radiotherapy as Primary Local Treatment Modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008. 