

## 한국인에서 구강 편평세포암종의 5년 생존율

오민석<sup>1</sup> · 강상훈<sup>1,2</sup> · 김형준<sup>1,3</sup> · 조정림<sup>3</sup> · 류재인<sup>3</sup> · 남 웅<sup>1</sup> · 차인호<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, <sup>2</sup>국민건강보험공단 일산병원 구강악안면외과, <sup>3</sup>연세대학교 치과대학 구강종양연구소

**Abstract** (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2009;35:83-88)

### OVERALL FIVE-YEAR SURVIVAL RATE IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL CAVITY

Min-Seok Oh<sup>1</sup>, Sang-Hoon Kang<sup>1,2</sup>, Hyung Jun Kim<sup>1,3</sup>, ZHAO ZHENGLIN<sup>3</sup>, Jae In Ryu<sup>3</sup>, Woong Nam<sup>1</sup>, In-Ho Cha<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Yonsei University

<sup>2</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital

<sup>3</sup>Oral Cancer Research Institute, College of Dentistry, Yonsei University

The purpose of this epidemiologic study was to provide clinically useful information on the fundamentals for both the diagnosis and treatment planning of oral squamous cell carcinoma, which comprises 80~90% of all oral cancers. One hundred and forty two patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma were selected from a total of 220 patients with oral malignancies. The patients' medical and follow-up records were reviewed and their survival was traced. The highest occurrence rate was observed in those aged between 60 and 69 years. The tongue was the most common primary site (31.7%) for oral squamous cell carcinoma.

The survival rate was calculated using the Kaplan-Meier method. The overall five-year survival rate of oral squamous cell carcinoma patients was 66.90%. The 5-year survival rate according to stage was 85.82% for stage I, and 49.98% for stage IV. The five-year survival rate according to the originating site was 91.67% for the retromolar trigone, 75.30% for the tongue, and 62.41% for the maxillary gingiva. In terms of cell differentiation, the majority (58.5%) was the well-differentiated type, which had a 5-year survival rate of 70.62%.

**Key Words:** Oral Cancer, Squamous cell carcinoma, Survival rates

## I. 서 론

해마다 암 발생자수는 증가하고 있다. 구강암 발생빈도는 인체에 발생하는 전체 악성종양의 2~5%를 차지하고 있고 구강암으로 인한 사망률은 전체 암으로 인한 사망률의 2~3%를 차지하는 것으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 구강암종 중 가장 흔한 종류는 약 80~90%를 차지하고 있는 구강편평세포암(squamous cell carcinoma)이다<sup>2)</sup>.

구강 악성 종양의 치료 방법은 외과적 절제술과 방사선 요법 및 화학 요법, 면역 요법 등이 있다. 수술 요법은 근치적 치료를 위해 가장 선호되는 치료법으로 대개 경부 임파절 전이가 의심되므로 경부 청소술을 암종의 제거술과 동시에 시행하며, 경부 전이가 되지 않는 초기 암종은 수술에

의한 안모 변형 및 기능 이상의 합병증을 줄이기 위해 방사선 요법이 치료를 위해 사용되기도 한다. 진행된 암종에 있어서는 생존율을 높이기 위해 수술과 방사선 요법 또는 화학 요법을 함께 사용하는 복합 요법 (composite treatment) 등이 시행되고 있다<sup>3)</sup>.

구강암의 5년 생존율은 치료방법의 연구와 발달로 향상되고 있으며 병기에 있어서도 조기에 발견되어 적절한 치료를 받게 되는 경우는 생존율이 증가하게 된다<sup>3)</sup>. 그러나 구강암은 초기에 발견되지 못하고 암종이 많이 진행된 후 내원하게 되는 경우도 많으며 이 경우 수술을 시행한다 하더라도 생존율이 많이 떨어지고, 생존한다고 해도 합병증 및 재건술 등의 어려움으로 심각한 기능적, 심미적 문제가 발생하여 환자의 삶의 질도 떨어지게 된다. 이런 이유로 구강암의 조기 발견과 조기 치료 및 환자의 보다 나은 삶의 질을 위해서는 기초적인 역학 자료 연구가 절실하지만 현재는 많이 부족한 상태이고, 본 교실 역시 10년 이상 구강암 환자의 치료를 시행했지만 이에 대해 역학적인 연구가 이루어지지 않았다.

이에 저자는 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과

### 차 인 호

120-752 서울시 서대문구 성산로250 연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

### In-Ho Cha

Department in Oral and Maxillofacial Surgery, Oral Cancer Research Institute

College of Dentistry, Yonsei University

250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul(120-752), Korea

Tel: +82-2-2228-3140 Fax: +82-2-364-0992

E-mail: cha8764@yuhs.ac

\*This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (KRF-2005-005-J05904)

에서 1994년 1월부터 2003년 12월 사이에 진단 및 치료를 받은 구강암 환자 중 의료기록 추적이 가능한 구강 편평세포암 환자에 대한 자료를 분석하고 치료 결과에 대한 관찰을 통해 향후 구강편평세포암종의 치료에 도움이 되고자 본 생존율 연구를 시행하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1994년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과에서 진단받고 치료받은 구강암 환자 220명 중, 구강 편평세포암 (oral squamous cell carcinoma)으로 진단받고, 기록이 양호하며 생존 추적이 가능했던 142명의 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

대한구강악안면외과학회 부설 구강암 연구소에서 발행한 구강암 등록지, 의무기록지(입원 의무기록지, 외래 의무기록지), 수술기록지, 조직 검사지를 참고하여 후향적 (retrospective) 방법으로 역학 조사를 시행하였고, 생존 확인은 연세의료원 암센터 의무기록실 암등록 데이터를 이용하였고, 의무기록실 자료를 이용할 수 없는 환자의 경우는 개별 전화로 확인하였다.

병기 (Stage)는 TNM분류표 (American Joint Commission on the Cancer)에 따라 분류하였고, 병리학적인 (pathologic stage)병기를 표기하였다<sup>4,5)</sup>. 경부 청소술 (neck dissection)은 미국 이비인후과-두경부 외과학회 경부 청소술의 분류를 이용하여 고전적 경부 청소술 (Radical neck dissection, RND), 변형적 경부 청소술 (Modified radical neck dissection, MRND), 선택적 경부 청소술 (Selective neck dissection, SND)로 구분하여 분류하였다<sup>6)</sup>.

암세포 분화도는 조직 병리 검사지를 이용하였으며 well, moderately, poorly, undifferentiated 등으로 분류하였다. 치료 방법에 따라서 수술만 시행한 경우를 단순 수술 치료 (simple treatment) 그리고 수술과 방사선치료, 수술과 방사선치료와 화학요법, 수술과 화학요법 등의 복합 치료 (composite treatment) 등으로 분류하였다. 생존율은 Kaplan-Meier method를 이용하였으며 SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary NC) 프로그램을 사용하여 남녀별, 원발 부위별, 병기별, 분화도별, 흡연 여부, 복합 치료 여부, 경부 청소술에 대하여 조사하였다. 생존율의 차이는 Log-Rank test를 이용하여 유의수준 95%로 검정하였다. 생존율에 영향을 주는 변수를 찾아내기 위한 분석으로 Univariate & Multivariate Cox Regression Test를 시행하였다.

## III. 연구 결과

### 1. 환자 분석

구강암 220명 중에서 편평세포암 환자는 142명(64.7%), 타액선 악성 종양이 54명(24.4%), 육종(Sarcoma)이 14명(6.3%) 등의 순으로 많게 나타났으며 전체 환자의 평균나이(±SD)는 56.4(±14.5)세였고 전체 환자의 남녀비는 2 : 1이었다.

구강 편평세포암 환자의 평균나이(±SD)는 59.0(±13.2)세였으며 남녀비율은 3.2 : 1이었다. 구강 편평세포암의 연령 분포는 60대가 54명(38.0%), 50대가 34명(23.9%), 70대가 19명(13.4%), 40대가 15명(10.7%), 30대 및 20대가 각각 7명(4.9%) 씩이었으며 80대가 6명(4.2%)으로 많게 관찰되었다.

구강 편평세포암 환자 중 흡연력이 있는 환자는 76명(53%)으로 나타났고, 음주력이 있는 환자는 전체 환자 중 80명(56%)으로 나타났으며 두 가지를 동시에 한 환자는 67명(47%)으로 관찰되었다. 병기 별로는 IV기인 환자가 70명(49.3%)으로 가장 많았고 I기인 환자는 31명(21.8%), II기인 환자는 25명(17.6%)의 순으로 많았다. 혀(oral tongue)가 45명(31.7%)으로 가장 많았으며 하악 치은부가 32명(22.5%), 상악 치은부가 22명(15.5%)으로 다음 호발 부위였으며, 후구 삼각부위가 13명(9.2%), 협점막이 10명(7.0%), 구강저가 8명(5.6%) 등의 순으로 호발 부위가 관찰되었다.

원발 부위를 포함한 병소의 치료에 있어서 전체 142명 중 94명(66.2%)에서 수술만으로 치료했고, 그 외에 두 가지 이상의 방법으로 치료를 한 사람이 48명(33.8%)이었다. 총 142명 중 선택적 경부 청소술(Selective Neck Dissection, I-III)이 시행된 환자가 56명(39.4%)으로 가장 많았고 MRND가 29명(20.4%), SND(I-II)가 13명(9.2%) 그리고 RND가 6명(4.2%)의 환자에서 시행되었으며 반대측(contralateral) 경부 청소술을 동시에 시행한 환자는 총 28명(19.7%)이었다.

세포 분화도는 고분화형(well-differentiated)이 83명(58.5%)으로 가장 많았으며 중분화형(moderately-differentiated)이 38명(26.7%), 저분화형(poorly-differentiated)이 20명(14.1%), 그리고 미분화형(undifferentiated)이 1명(0.7%)의 환자에서 관찰되었다. 전체 142명 중 43명(30.3%)에서 국소적 합병증이 발생했고 그 중 wound dehiscence가 18명으로 가장 많았다.

### 2. 생존율 분석

142명의 환자의 3년 생존율은 73.54%, 5년 생존율은 66.90%였다(Fig. 1). 남성의 생존율은 61.51%, 여성의 생존율은 81.86%로 약 20% 정도 여성의 생존율이 높았다(p=0.0476)(Fig. 2). 비흡연자의 생존율(77.41%)이 흡연자의

의 생존율(58.26%)보다 약19% 가량 생존율이 높았다(p=0.056)(Fig. 3).

병기별 생존율은 I기가 85.82%로 가장 높았고 II, III, IV기가 각각 82.33%, 78.75% 그리고 49.98%로 관찰되었다(Fig. 4).

후구 삼각부를 원발 병소로 하는 경우가 5년 생존율이 91.67%로 가장 높았으며, 협점막이 76.19%, 구강설이 75.30%, 상악 치은부가 62.41%, 하악 치은부가 60.61% 그리고 구강저 부위가 원발 병소인 경우 생존율이 45.71%로 각각 나타났다(Fig. 5). 수술 단독 치료를 받은 환자들의 5년 생존율이 73.82%로 복합 치료를 받은 환자들의 생존율 53.45%보다 약 20%가량 생존율이 높았다(p=0.0189)(Fig. 6).

경부 청소술을 시행하지 않은 경우의 생존율이 77.09%로 가장 높았으며 SND(I-III)를 시행한 경우가 69.27%, SND(I-II)인 경우가 63.64%, MRND를 시행한 경우가 52.27%, RND인 경우가 41.67%의 생존율로 나타났다(Fig. 7).

분화도가 높을수록 생존율이 높았으며 well-differentiated type이 70.62%, moderately-differentiated type인 경우가 60.96%, poorly-differentiated type인 경우가 53.15%의 생존율을 보였다(p=0.5078)(Fig. 8). 경부 전이된(Node positive) 환자에서 생존율이 46.78%로 경부에 전이되지 않은(Node negative)환자의 생존율 76.82%보다 낮았다(p=0.0007)(Fig. 9).

생존율에 영향을 주는 변수를 찾아내기 위한 분석으로 Univariate & Multivariate Cox Regression Test를 시행한 결과에서 각각의 변수로는 경부 임파절 전이 여부, 암종의 병기 및 치료 방법 등이 유의한 것으로 나타났다(Table 1).

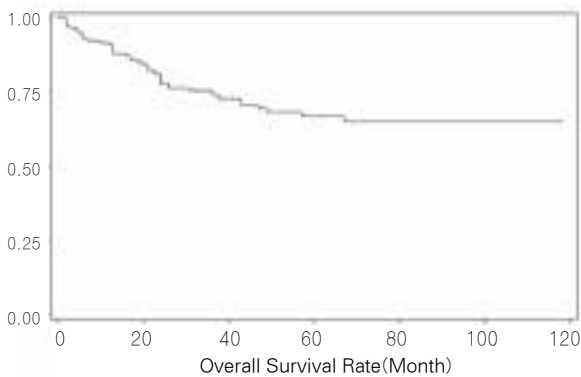


Fig. 1. Total overall survival rate

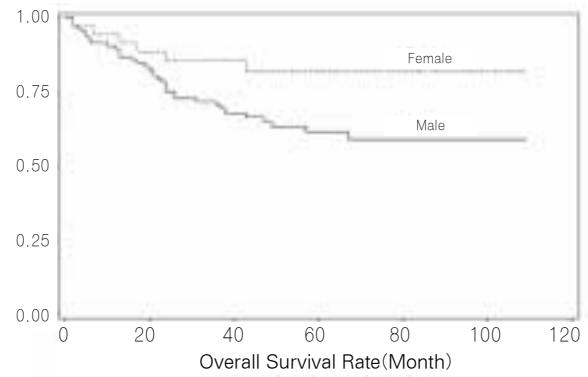


Fig. 2. Survival rate according to gender

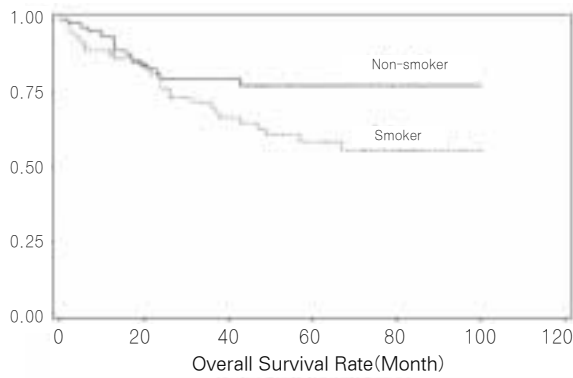


Fig. 3. Survival rate according to smoking status

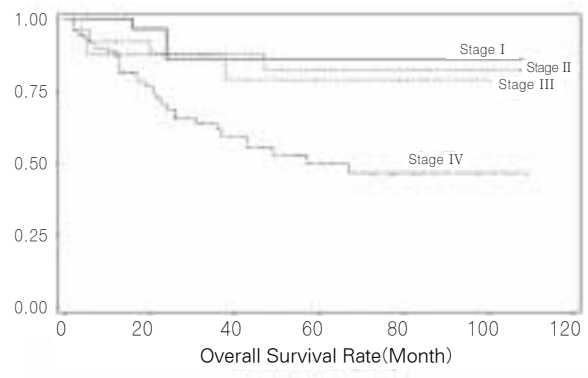


Fig. 4. Survival rate according to stage

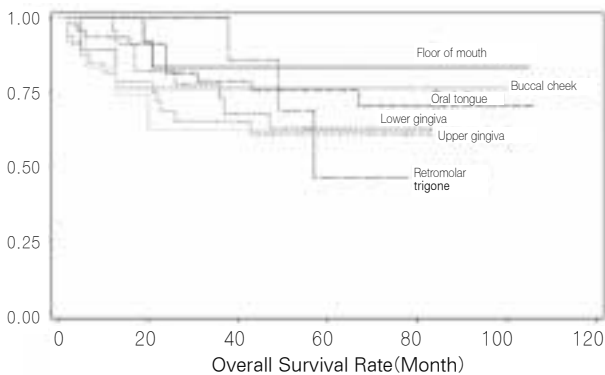


Fig. 5. Survival rate according to the primary site

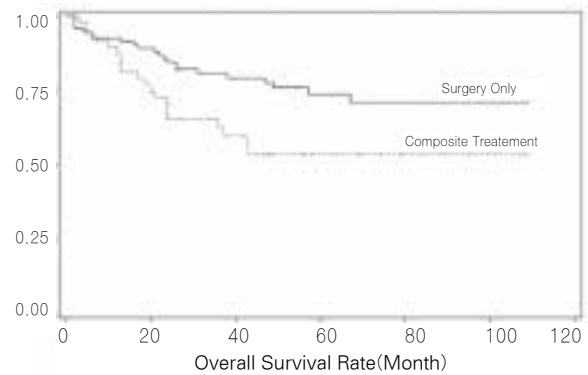


Fig. 6. Survival rate according to the treatment modalities

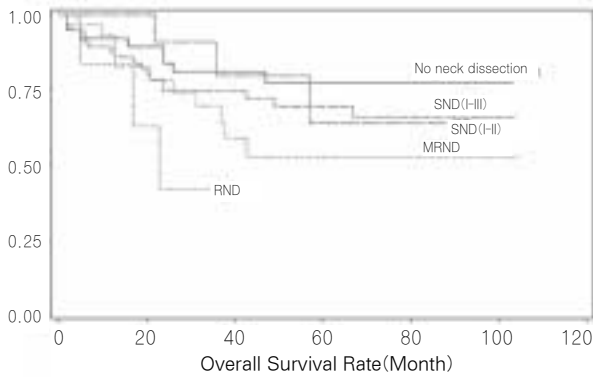


Fig. 7. Survival rate according to the type of neck dissection

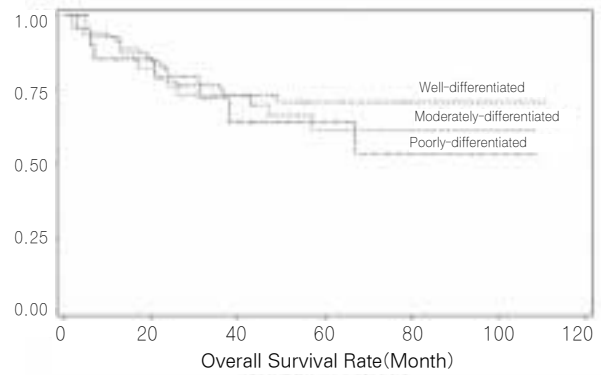


Fig. 8. Survival rate according to cell differentiation

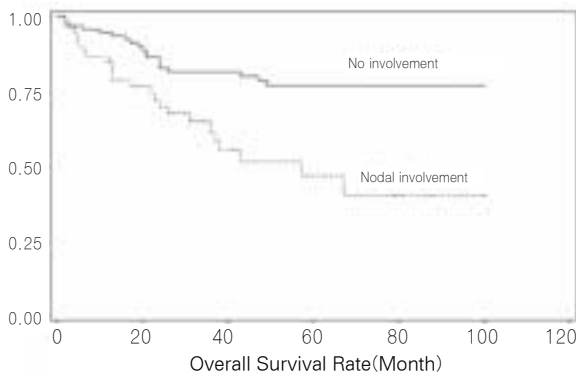


Fig. 9. Survival rate according to nodal involvement

#### IV. 총괄 및 고찰

일반적으로 구강악안면 영역의 악성 종양 중 약 80~90% 이상이 구강 편평세포암(Oral squamous cell carcinoma)이 차지하는 것으로 알려져 있고<sup>2)</sup>, 본 연구에서도 전체 구강 내 악성 종양 중 구강 편평세포암은 64.7%로 외국의 보고들에 비해 낮게 나왔으며, 타액선 악성 종양은 24.7%로 관찰되었고 악성 임파종은 나타나지 않았는데 이는 외래에서 조직 생검을 시행한 후 타과로 전과시켜 치료하는 진료 체계 때문인 것으로 사료된다.

구강 편평세포암은 남성이 여성보다 빈발한 것으로 보고하고 있으며<sup>7)</sup> 본 연구에서도 3.2배로 남자가 높게 나왔는데 이는 흡연과 음주 등 자극적인 기호식과 불량한 구강 위생 상태 등에 기인하는 것으로 생각된다. 호발 연령은 Krolls와 Hoffman은 60대, 50대에서 가장 빈발하고, 그 다음이 40대, 70대 순으로 발생한다고 하였다<sup>8)</sup>. 본 연구에서는 60대, 50대, 70대, 40대 순이었고 평균 연령은 59.0세였다. 흡연이 구강암을 일으키는 주 원인이라는 것과 함께 흡연과 음주를 동시에 하는 것이 상승작용을 일으킨다는 보고도 있으며<sup>9)</sup> Blot 등<sup>10)</sup>은 미국인의 구강암 발생의 4분의 3이 흡연과 음주에서 비롯된다고 보고하였는데 본 연구에서는 흡연력이 있는 환자는 76명(53%), 음주는 80명(56%)이었으며 이 두 가지를 동시에 한 환자는 67명(47%)으로 낮게 나타났는데 이런 현상에 대해서는 보다 구체적인 역학 조

Table 1. Univariate & Multivariate Cox Regression Results in the Correlation between the Factors and Survival.

p-value	Node Metastasis	Cancer Stage	Smoking	Alcohol	Treatment Methods	Age
Univariate	0.001	0.005	0.069	0.861	0.010	0.498
Multivariate	0.115	0.234	0.052	0.200	0.074	0.439

사가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

원발 부위는 구강설이 많은 것으로 보고되고 있으며<sup>9,11)</sup> 본 조사에서도 혀(31.7%), 하악 치은(22.5%), 상악 치은(15.5%), 후구 삼각부(9.8%) 등의 순이었지만 하악 치은과 상악 치은을 치은부로 포괄하여 분석하면 38.0%로 치은부위가 최호발 원발 부위로 나타났는데, 이는 구강악안면의 과가 치과에 속해 있어서 환자를 의뢰하는 의료진이 상대적으로 치아와 가까운 치은과 혀에 대한 병소를 많이 접하는 것이 아닌가 생각해 볼 수 있다.

구강암 치료는 목적이 암종의 근치, 적절한 기능과 형태의 보존, 치료 후의 합병증 최소화, 마지막으로 이차성 원발 암종의 예방에 있으며 치료 방법은 이 목적에 맞게 수술 치료와 방사선 치료, 화학 요법, 복합 치료 등이 선택된다. 본 연구에서 치료 방법은 수술 단독 치료가 66.9%로 복합 치료 33.1%보다 더 많았고, 수술 단독 치료 중 Stage I의 31명 중 24명(77.4%)에서 시행되었고 비율이 비교적 높았는데 이는 병소가 작고 비교적 수술 경계를 정하기 쉬운 치은 및 혀 부위의 암이 많았기 때문인 것으로 생각된다. 경부 청소술은 RND에 비해서 MRND를 받은 환자의 수가 29명(20.4%)로 많았다. 이것은 수술 술기의 발달에 따라 MRND를 시행하는 경우에도 부가적으로 부신경과 내경정맥 등을 보존하면서도 양호한 결과를 얻을 수 있기 때문이며, 원발암의 종류에 따라서 임상적, 방사선학적 경부 임파절 전이가 없는 경우에도 약 10~15% 정도의 잠재적 경부 전이

(occult nodal metastasis)가 있을 수 있기 때문에 선택적인 경부 청소술이 주로 level I-III에 대해서 시행된다. 본 연구에서도 이런 이론적 근거에서 SND(I-III)가 56명(39.4%)의 환자에서 시행되었다. 중앙 세포 분화도는 고분화형(well-differentiated)이 83명(58.5%)으로 가장 많았는데 이는 구강 편평세포암은 대개 분화도가 높다는 문헌의 보고와 일치했다<sup>12)</sup>.

본 연구에서 3년 생존율은 73.54%, 5년 생존율은 66.90%였다. 본 연구의 생존율이 비교적 높게 나온 이유로는 첫째 환자의 분포가 재발이 많고 조기 발견이 힘든 구강저나 후구 삼각부위의 암보다는 혀나 상악 치은암 등이 많았고, 두 번째로는 재건술의 발달로 수술시 충분한 절제 범위(surgical margin)를 확보할 수 있었던 것, 세 번째로는 경부 전이 경로에 대한 이해 증가로 인한 선택적 경부 청소술 빈도가 증가된 것, 마지막으로 상대적으로 낮은 병기의 환자가 많았고 Stage IV 환자들 중에서도 아무 처치를 받지 않은 환자가 포함되지 않았기 때문으로 사료된다.

남녀별 생존율은 일반적으로 여자가 남자보다 더 높은 생존율을 보인다는 기존의 보고<sup>13)</sup>와 같이 본 연구에서도 5년 생존율에 있어서 남자가 61.51%, 여자가 81.86%로 여자가 20% 높게 나왔다. 흡연에 따른 생존율은 별다른 차이가 없다는 보고<sup>14)</sup>도 있고 생존율에 영향을 준다는 보고<sup>15)</sup>도 있으며 음주와 상승작용을 한다는 보고<sup>16)</sup>도 있지만 본 연구에서는 흡연력이 있는 환자들의 5년 생존율이 58.26%로 비흡연자의 5년 생존율 77.41%보다 낮았다.

병기(Stage)는 생존율 예측에 있어서 가장 중요한 척도이며 Inagi 등<sup>17)</sup>은 Stage I인 경우 91%, Stage II인 경우 73%, Stage III인 경우 63%, Stage IV의 경우 47%의 생존율을 보고하였으며, 본 연구에서는 Stage I이 85.82%, Stage II가 82.23%, Stage III는 78.75%, Stage IV의 경우 49.98%의 생존율을 보였는데 병기가 높아질수록 생존율이 줄어드는 경향과 stage IV가 50% 이하의 생존율을 가지는 것에 이의를 갖기는 어렵지만 stage III의 생존율이 높게 나왔다. 이것은 우선 개체수가 적은 것으로 인한 것과 stage III의 환자 중 8명(50%)의 원발 부위가 구강내 혀 부위라는 것 등이 원인으로 작용한 것으로 생각되며 Stage IV와 나머지 그룹간의 생존율은 유의성이 있었다.

원발 부위별 생존율에 관해서는 본 연구에서는 20명 이상의 환자수를 갖는 원발 부위 중에서 혀인 경우가 75.30%로 생존율이 가장 높았으며, 상악 치은부인 경우 62.41%, 하악 치은부 60.61% 순으로 나타났다. 이는 구강내 혀 부위에 초기 암종이 많이 존재하였으며 비교적 수술 경계를 정하는데 용이하기 때문으로 생각된다. 치료 방법에 따른 5년 생존율에 대하여 본 연구에서는 수술 단독 치료만 시행한 경우가 73.82%로 복합치료를 시행한 경우의 53.45%보다 높게 나왔는데 이는 복합치료 자체의 효과가 적어서 생존율이 낮게 나온 것이라기 보다는, 초기 암종에서 수술 단독 치료 비율이 높았고 복합 치료를 시행한 경우는 경부 임

파절에 전이된 경우가 많았기 때문에 생존율이 낮게 나온 것으로 사료된다. 경부 청소술에 따른 생존율에서는 경부 청소술을 시행받지 않은 군이 77.09%의 생존율을 보였고, SND, RND와 MRND군 순으로 높은 생존율을 보였다. 이것은 경부 청소술 선택이 암종의 진행 정도와 밀접히 관련되어 있으며 진행된 암종일수록 RND 혹은 MRND를 선택하기 때문으로 생각된다. 세포 분화도에 따른 생존율은 고분화형(well-differentiated)과 중분화형(moderately-differentiated)이 각각 70.62%, 60.96%, 저분화형(poorly-differentiated)은 53.15%였다. 이것은 침윤 깊이가 가장 중요한 조직학적인 예측 인자라고 알려져 있고 세포 분화를 기준으로 하는 분화도와 예후가 반드시 상관관계를 가진다고 볼 수는 없지만 세포 분화도가 좋지 않을수록 좀더 공격적으로 인접 조직에 침윤을 하기 때문으로 생존율이 떨어진 결과를 보였다고 사료된다. 경부 임파절 전이에 따른 5년 생존율에서 본 연구에서도 경부 전이가 있는 경우는 생존율이 46.78%, 전이가 없는 경우는 76.82%로 약 28% 정도 차이가 나는 의미있는 결과를 나타냈는데 이는 경부 임파절 전이 여부가 생존율을 결정하는데 매우 중요한 요소라는 보고와 일치하는 결과를 보여준다<sup>18)</sup>. 생존율에 영향을 주는 변수를 찾아내기 위한 분석으로 Univariate & Multivariate Cox Regression Test를 시행한 결과에서 각각의 변수로는 경부 임파절 전이 여부, 암종의 병기 및 치료 방법 등이 유의한 것으로 나타났는데 이중 치료 방법에서 볼 때 병소의 크기나 병기 혹은 경부 임파절 전이 여부등에 따라 단순 수술 치료 혹은 복합치료가 결정되었으므로 병기가 낮은 경우의 복합치료 혹은 병기가 진행된 경우의 단순치료방법의 효과에 대해서는 고려의 여지가 있다.

향후 보다 실용적인 역학 조사를 위해서는 구강암 발생에 영향을 끼치는 교육 정도, 직업, 가족력, 만성 자극 등에 관한 자세하고 정확한 기록이 필요하며, 후향적 연구보다는 장기적인 계획하에 전향적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 또한 이비인후과 영역에서 주로 수술하는 환자를 포함한 전체 구강암의 역학적 조사 및 분석이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Kujan O, Glenn AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2005 Feb;69(2):255-65.
2. Lo Muzio L, Santarelli A, Panzarella V, Campisi G, Carella M, Ciavarella D, et al. Oral squamous cell carcinoma and biological markers: an update on the molecules mainly involved in oral carcinogenesis. *Minerva Stomatol* 2007 Jun;56(6):341-7.
3. Klug C, Berzaczky D, Voracek M, Millesi W. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg* 2008 Mar;36(2):75-88.
4. Varela-Centelles PI, Seoane J, Vazquez Fernandez E, De La Cruz A, Garcia Asenjo JA. Survival to oral cancer. A study of clinical risk markers with independent prognostic value. *Bull Group Int*

- Rech Sci Stomatol Odontol 2002 May-Sep;44(2):46-51.
5. Howaldt HP, Kainz M, Euler B, Vorast H. Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. DOSAK. J Craniomaxillofac Surg 1999 Oct;27(5):275-88.
  6. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul;128(7):751-8.
  7. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med 2008 Jan;37(1):1-10.
  8. Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. J Am Dent Assoc 1976 Mar;92(3):571-4.
  9. Chen J, Katz RV, Krutchkoff DJ. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. Cancer 1990 Sep;66(6):1288-96.
  10. Blot W, McLaughlin JK, Winn DM. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988;8:3282-3287.
  11. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 1990;6:109-113.
  12. Wu PC, Pang SW, Chan KW, Lai CL. Statistical and pathological analysis of oral tumors in the Hong Kong Chinese. J Oral Pathol 1986 Feb;15(2):98-102.
  13. Leite ICG, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Oral Oncol 1998;4:347-352.
  14. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. J Dent Educ 2001 Apr;65(4):328-39.
  15. Maier H, Zeller J, Hermann A, et al. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer otolaryngology. Head Neck Surg 1993;08:655-61.
  16. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Rodriguez-Campo FJ, Sastre-Perez J, Munoz-Guerra MF, Gil-Diez Usandizaga JL. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients. J Oral Maxillofac Surg 2008 Jul;66(7):1390-8.
  17. Inagi K, Takahashi H, Okamoto M, et al. Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Acta Otolaryngol Suppl 2002;47:25-9.
  18. Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. Gen Dent 2001 Jan-Feb;49(1):72-82.