

Rak ustnega predela v Sloveniji v letih 1985–2014

Oral cancer in Slovenia, 1985–2014

Jona Blatnik,¹ Vesna Zadnik,² Barbara Artnik³

¹ Nacionalni inštitut za javno zdravje, Slovenija

² Epidemiologija in register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Barbara Artnik, e: barbara.artnik@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

rak ustnega predela; breme raka; incidenca; časovni trend; javno zdravje

Key words:

oral cancer; cancer burden; incidence; time trend; public health

Prispelo: 11. 6. 2018

Sprejeto: 9. 7. 2019

Izvleček

Izhodišče: Rak ustnega predela zajema področja ustnice, ustne votline in ustnega dela žrela in v Sloveniji predstavlja eno najpogostejših malignih bolezni. Namen raziskave je bil prikazati breme raka ustnega predela v tridesetletnem obdobju (1985–2014) v Sloveniji.

Metode: Iz baze podatkov Registra raka Republike Slovenije smo pridobili podatke (incidenca, preživetje) o vseh primerih raka ustno-žrelnega predela (C00–C14) v letih 1985–2014. Analizo bremena raka ustnega predela smo pripravili za tri osnovna primarna mesta: ustnico (C00.0–2), ustno votlino (C00.3–9, C02.0–3 in C02.8–9, C03, C04, C05.0 in C05.8–9, C06) in ustni del žrela (C01, C02.4, C05.1–2, C09, C10). Časovne trende števila novih primerov raka po posameznem mestu smo prikazali v obliki deleža povprečne letne spremembe grobe incidenčne stopnje.

Rezultati: Pridobili smo podatke o 9.442 primerih raka ustno-žrelnega predela za obdobje 1985–2014. V končno analizo smo vključili vse primere raka ustnega predela (N = 7.190). Med preiskovanci je bilo 83,4 % moških in 16,6 % žensk. Povprečna starost preiskovancev ob postavitvi diagnoze je bila 59,8 let $\pm$ 11,3. Največ primerov raka ustnice je v starostni skupini nad 80 let, največ primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela pa v starostni skupini 55–59 let. Pri vseh treh skupinah raka je večji delež moških kot žensk. Največ primerov raka ustnice odkrijemo v omejenem stadiju, največ raka ustne votline in ustnega dela žrela v razširjenem stadiju. Najboljše je preživetje bolnikov z rakom ustnice, najslabše pri bolnikih z rakom ustnega dela žrela. Tridesetletni časovni trend raka prikazuje upadanje števila primerov raka ustnice, nasprotno pa število primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela narašča.

Zaključek: Rak ustnega predela je eden pomembnejših javnozdravstvenih, socialnih in ekonomskih problemov sodobne družbe. Zgodnje odkrivanje raka prispeva k izboljšanju preživetja in h kakovosti življenja bolnikov, zato je potrebno še posebno pozornost posvečati obvladovanju te bolezni.

Abstract

Background: Oral cancer is a collective name for lip cancer, oral cavity cancer and oropharyngeal cancer; it is one of the most prevalent malignancies in Slovenia. The aim of our study was to analyse the burden of oral cancer in a thirty-year period (1985–2014) in Slovenia.

Methods: All new cases of oral and pharyngeal cancer (C00–C14) in Slovenia diagnosed between the years 1985–2014 were retrieved from the population based Slovenian Cancer Registry. The analysis of the burden of oral cancer was performed for three primary locations: lip (C00.0–2), oral cavity (C00.3–9, C02.0–3, C02.8–9, C03, C04, C05.0, C05.8–9, C06) and oropharynx (C01, C02.4, C05.1–2, C09, C10). Time trends in the incidence of oral cancer for three primary locations were presented with average annual percent changes in crude incidence rates.

Results: 9,442 new cases of oral and pharyngeal cancer were observed between 1985 and 2014. Final analysis was performed for 7,190 new cases of lip, oral cavity and oropharyngeal cancer; 83.4 % of patients were men and 16.6 % were women. Average age of a patient at diagnosis was 59.8 years $\pm$ 11.3. The highest incidence of lip cancer was observed in 80+ age group, and the highest incidence of oral and oropharyngeal cancer was observed in 55–59 age group. The proportion of male patients was higher in all three cancer groups. The majority of new cases of lip cancer were diagnosed at a localised stage, whereas the majority of new cases of oral and oropharyngeal cancer were diagnosed at a regional stage. Survival rates were highest for patients with lip cancer and lowest for patients with oropharyngeal cancer. A thirty-year time trend showed that the incidence of lip cancer was decreasing, whereas the incidence rates of oral cavity cancer and oropharyngeal cancer were increasing.

Conclusion: Oral cancer is one of the biggest public health and socioeconomic problems of modern society. Early detection of oral cancer improves survival rates and the quality of life of patients. It is necessary to pay attention to the burden of this disease and manage its prevention and control.

Citirajte kot/Cite as: Jona Blatnik, Vesna Zadnik, Barbara Artnik. [Oral cancer in Slovenia, 1985–2014]. *Zdrav Vestn.* 2019;88(11–12):493–508.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2845

1 Uvod

Rak ustnega predela zajema področja ustnice, ustne votline in ustnega dela žrela. Po pogostnosti je na 6. mestu med vsemi primeri raka na svetu. Letna incidenca znaša približno 400.000 primerov bolezni in močno variira med različnimi predeli sveta (1). Največja incidenca raka ustnega predela je na Šrilanki, v Indiji, Pakistanu, Bangladešu, na Madžarskem in v Franciji (2).

Glavna etiološka dejavnika, odgovorna za kar 90 % primerov bolezni, sta tobak in alkohol, ostali dejavniki, povezani z nastankom raka, so še okužba s humanim papiloma virusom (HPV), kajenje marihuane, prehrana z nizko vsebnostjo sadja in zelenjave, slaba ustna higiena, socialna neenakost, izpostavljenost škodljivim kemikalijam na delovnem mestu, kronična travma ustne sluznice, UV-sevanje, imunosupresija (3–5). Raziskovalci v zadnjih letih vse več pozornosti namenjajo vlogi

okužbe s HPV, saj so ugotovili velik delež HPV-pozitivnih primerov raka ustnega predela (v Evropi znaša 16,2 %) (6). Okužba je povezana z zgodnjim prvim spolnim odnosom, z večjim številom spolnih partnerjev, z izvajanjem oralne spolne prakse in z istospolnimi praksami (7–9).

Za rakom ustnega predela pogosteje zbole vajo moški, starejši od 50 let, čeprav je zaradi sprememb v navadah kajenja in pitja alkoholnih pijač opaziti povečevanje deleža raka med ženskami. Leta 1950 je bilo razmerje zbole vanja med moškimi in ženskami 6:1, danes pa je 2:1 (4). Zaradi okužb s HPV raste incidenca v državah razvitega sveta med mladimi odraslimi, predvsem moškimi z višjim socialno-ekonomskim statusom, pri katerih ni prisotnih drugih dejavnikov tveganja za razvoj raka ali pa so prisotni le v manjši meri (10–12). Tipično rakavo spremembo predstavlja razjeda, ki se naj-

pogostejše pojavlja na jeziku, ustnem dnu in licih. Do 70 % raka nastane iz predrakave spremembe (4,13). Histološko gre v 95 % za ploščatocelični karcinom (14,15). Čeprav je zgodnje postavljanje diagnoze sorazmerno enostavno, se večina primerov raka ustnega predela odkrije v razširjenem stadiju. Povprečno 5-letno preživetje je le okoli 50 %. V zadnjih desetletjih ostaja preživetje praktično nespremenjeno kljub napredku v diagnosticiranju in zdravljenju (4). V preglednem članku Lafaurie in sod. povzemajo, da je pri HPV-pozitivnih primerih raka ustnega predela napoved izida boljša kot pri HPV-negativnih primerih raka ustnega predela (16). O'Rorke in sod. v sistematičnem pregledu in metaanalizi raka ustnega dela žrela ugotavljajo 52 % manjše tveganje za napredovanje bolezni, 63 % manjše tveganje za ponovitev bolezni in 53 % zmanjšano umrljivost (17). Njihove ugotovitve podpira tudi raziskava Strojana in sod., izvedena med letoma 2007 in 2008 na histopatoloških vzorcih bolnikov z rakom ustnega dela žrela v Sloveniji; okužba s HPV je neodvisni dejavnik zmanjšane tveganja za napredovanje raka ustnega dela žrela in zmanjšano umrljivosti (11).

Rak ustnega predela je tudi v Sloveniji ena najpogostejših malignih bolezni, saj predstavlja kar 54 % primerov raka glave in vratu, ki so pri moških na 5. mestu, pri ženskah na 14. mestu, skupno pa na 8. mestu po pogostnosti med vsemi primeri raka (18).

Namen naše raziskave je bil prikazati breme raka ustnega predela v tridesetletnem obdobju (1985–2014) v Sloveniji. Preučevali smo osnovne epidemiološke kazalnike: incidenco in časovni trend glede na posamezno mesto ustnega predela, spol in starost bolnikov ter stadij ob postavitvi diagnoze, posebej pa še opazovano preživetje bolnikov v desetletnem obdobju (2005–2014).

2 Metode

2.1 Viri podatkov, preiskovanci in vključitvena merila

Iz baze podatkov Registra raka Republike Slovenije (RRRS) smo pridobili podatke o vseh primerih raka ustno-žrelnega predela (primeri raka glave in vratu brez primerov raka grla, nosne votline in obnosnih sinusov ter srednjega ušesa), v letih 1985–2014. Mesto raka je v RRRS definirano z deseto revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistično uporabo (MKB-10). Za našo analizo smo uporabili vse primere, ki so bili registrirani s kodami MKB-10 med C00 in C14. Dobili smo vpogled v anonimizirane podatke o:

- spolu in starosti bolnika;
- datumu postavitve diagnoze;
- bolnišnici, v kateri so postavili diagnozo;
- mestu in morfologiji;
- stadiju raka;
- vitalnem statusu in datumu smrti pri umrlih;
- zdravstveni regiji, statistični regiji in upravni enoti kraja stalnega bivališča.

Iz analize smo izključili vse preiskovance, ki so bili v RRRS prijavljeni, s katerim od primarnih mest C07, C08, C11, C12, C13, C14, kar pojasnujemo v razpravljanju.

Podatke o številu in starostni strukturi prebivalcev v tem obdobju smo pridobili iz podatkovnega portala Statističnega urada Republike Slovenije.

2.2 Razdelitev raka ustnega predela

Razdelitev raka ustnega predela v literaturi ni jasno opredeljena. Več pozornosti temu problemu namenjamo v

razpravljanju. V naši analizi smo za razdelitev uporabili MKB-10 in osmo izdajo Mednarodne klasifikacije rakavih bolezni (klasifikacija TNM) Mednarodne zveze za boj proti raku (UICC) (19). Primarna mesta ustno-žrelnega predela (C00–C14) smo razvrstili v naslednje skupine:

- ustnica (C00.0–2);
- ustna votlina (C00.3–9, C02.0–3 in C02.8–9, C03, C04, C05.0 in C05.8–9, C06);
- ustni del žrela (C01, C02.4, C05.1–2, C09, C10);
- žleze slinavke (C07, C08);
- nosni del žrela (C11);
- piriformni sinus (C12);
- spodnji del žrela (C13);
- ostalo (C14).

Analizo smo pripravili za tri osnovna primarna mesta: za ustnico, ustno votlino in ustni del žrela. Razvrstitev posameznih anatomskih mest raka po MKB-10 v te tri mesta je predstavljena v Tabeli 1.

2.3 Analiza podatkov

Za celotno tridesetletno obdobje (1985–2014) smo prikazali incidenco in deleže raka ustnega predela glede na posamezno mesto, spol, starost bolnika in stadij raka ob postavitvi diagnoze. Po mestih smo ocenili tudi tridesetletni časovni trend incidence. Natančnejši prikaz smo pripravili za zadnje desetletno obdobje (2005–2014). Podajamo incidenco, delež med vsemi primeri raka, kumulativno tveganje, grobo incidenčno stopnjo, starostno standardizirano stopnjo in ocenjene deleže letnih sprememb grobe in starostno standardizirane incidence stopnje za vsako posamezno

mesto. Dodano je še opazovano preživetje bolnikov glede na posamezno mesto.

Podatke smo analizirali z računalniškima programoma »Microsoft Excel 2016« in »IBM SPSS Statistics for Windows« (verzija 24.0) (20). Pri starostni standardizaciji incidenčnih stopenj smo uporabili direktno metodo standardizacije in svetovno standardno populacijo. Časovni trendi števila novih primerov raka po posameznem mestu so bili analizirani v programu »Joinpoint Regression Program« (verzija 4.1.1; Bethesda, MD: Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, October 2014) (21). Pri tem smo trende prikazali v obliki deleža povprečne letne spremembe (*angl.* average annual percent change, AAPC) grobe incidence stopnje. Pri vsakem AAPC so bile izračunane tudi vrednosti 95-odstotnega intervala zaupanja. Meja statistične značilnosti trendov je bila postavljena na $p < 0,05$.

3 Rezultati

Pridobili smo podatke o vseh primerih raka ustno-žrelnega predela (C00–C14; $N = 9.442$; N – število novih primerov raka) za obdobje 1985–2014. V končno analizo smo vključili vse primere raka ustnega predela (C00–C06, C09 in C10; $N = 7.190$). Razlika v številu primerov raka ($N = 2.252$) predstavlja tiste primere raka ustno-žrelnega predela, ki smo jih izključili iz analize (C07, C08, C11–C14).

Incidence in deleže po posameznih mestih smo prikazali v Tabeli 1. Med preiskovanci je bilo 5.994 (83,4 %) moških in 1.197 (16,6 %) žensk. Povprečna starost preiskovancev ob postavitvi diagnoze je bila 59,8 let $\pm 11,3$; moških 58,9 let $\pm 10,5$ in žensk 64,0 let $\pm 14,1$.

Tabela 1: Osnovno breme raka ustnega predela v letih 1985–2014.

Mesto	MKB-10	Incidenca (n)	Delež glede na mesto (%)
Ustnica	C00.1 – zunanja spodnja ustnica	697	90,0
	C00.0 – zunanja zgornja ustnica	71	9,2
	C00.2 – zunanja ustnica, neopredeljena	6	0,8
	SKUPAJ	774	100,0
Ustna votlina	C04.9 – ustno dno, neopredeljeno	667	23,2
	C02.1 – rob jezika	446	15,5
	C06.2 – retromolarno področje	190	6,6
	C04.1 – lateralno ustno dno	174	6,0
	C02.9 – jezik, neopredeljen	169	5,9
	C02.3 – sprednji dve tretjini jezika, brez opredelitve mesta	153	5,3
	C04.8 – preraščajoča sprememba v ustnem dnu	149	5,2
	C06.9 – usta, neopredeljena	140	4,9
	C03.1 – spodnja dlesen	132	4,6
	C04.0 – sprednje ustno dno	115	4,0
	C03.0 – zgornja dlesen	86	3,0
	C06.0 – bukalna sluznica	86	3,0
	C02.8 – preraščajoča sprememba na jeziku	72	2,5
	C05.8 – preraščajoča sprememba na nebu	59	2,0
	C05.0 – trdo nebo	54	1,9
	C00.9 – ustnica, neopredeljena	37	1,3
	C06.1 – vestibulum ust	36	1,3
	C02.2 – ventralna površina jezika	23	0,8
	C00.4 – spodnja ustnica, notranji del	19	0,7
	C05.9 – nebo, neopredeljeno	18	0,6
	C02.0 – dorzalna površina jezika	15	0,5
	C06.8 – preraščajoča sprememba na drugih in neopredeljenih ustnih delih	14	0,5
	C03.9 – dlesen, neopredeljena	8	0,3
	C00.5 – ustnica, neopredeljena, notranji del	3	0,1
	C00.6 – komisura ustnic	3	0,1
	C00.3 – zgornja ustnica, notranji del	3	0,1
	C00.8 – preraščajoča sprememba na ustnici	2	0,1
	SKUPAJ	2873	100,0

Mesto	MKB-10	Incidenca (n)	Delež glede na mesto (%)
Ustni del žrela	C10.9 – orofarinks, neopredeljen	902	25,5
	C01 – baza jezika	505	14,2
	C09.9 – tonzila, neopredeljena	462	13,0
	C10.8 – preraščajoča sprememba v orofarinksu	424	12,0
	C09.0 – tonzilarna loža	284	8,0
	C05.1 – mehko nebo	197	5,6
	C10.0 – vlekula	148	4,2
	C10.2 – stranska stena orofarinksa	147	4,1
	C09.1 – tonzilarni lok	136	3,8
	C05.2 – uvula	119	3,4
	C09.8 – preraščajoča sprememba na tonzili	84	2,4
	C10.3 – zadnja stena orofarinksa	82	2,3
	C10.1 – sprednja površina epiglotisa (poklopca)	46	1,3
	C02.4 – jezična tonzila	6	0,2
	C10.4 – branhialna reža	1	0,0
	SKUPAJ	3543	100,0
Skupaj		7190	

3.1 Incidenca in preživetje bolnikov z rakom ustnega predela

V Tabeli 2 smo prikazali osnovne epidemiološke podatke o raku ustnega predela. V podobnih tabelah (*angl.* »cancer fact sheet«, CFS) podatke o raku prikazuje tudi spletni portal SLORA (18). Pri moških je bilo število novih primerov raka ustne votline v zadnjem desetletju skoraj trikrat večje kot pri ženskah, število novih primerov raka ustnega dela žrela pa skoraj šestkrat večje kot pri ženskah. Rak ustne votline predstavlja slab odstotek med vsemi primeri raka (s kožnim rakom in brez njega), rak ustnega dela žrela pa dobra dva odstotka med vsemi primeri raka (s kožnim rakom in brez njega). Tveganje, da bodo moški, ro-

jeni v Sloveniji leta 2014, do svojega 75. leta starosti zboleli za rakom ustnice, je petkrat večje kot pri ženskah; tveganje, da bodo zboleli za rakom ustne votline, je skoraj trikrat večje kot pri ženskah; tveganje, da bodo zboleli za rakom ustnega dela žrela, je šestkrat večje kot pri ženskah.

Razporejanje zbolelih po starosti ob diagnozi je podobno pri raku ustne votline in ustnega dela žrela, drugačne značilnosti pa ima starostna struktura bolnikov z rakom ustnice (Slika 1).

Največ primerov raka ustnice je v starostni skupini nad 80 let, največ primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela pa v starostni skupini 55–59 let. Primerov raka ustne votline pred 30. letom starosti je bilo 19, primerov raka ustnice ali ustnega dela žrela pred to

Tabela 2: Incidenca in tveganje za nastanek raka ustnega predelav letih 2005–2014.

Incidenca (povprečje v letih 2005–2014)	Ustnica			Ustna votlina			Ustni del žrela		
	Moški	Ženske	Skupaj	Moški	Ženske	Skupaj	Moški	Ženske	Skupaj
Število novih primerov v enem letu	16	7	23	73	28	101	109	19	128
Odstotek med vsemi primeri raka (%)	0,2	0,1	0,2	1,06	0,48	0,79	1,6	0,3	1,0
Odstotek med vsemi primeri raka, razen kožnega raka (%)	0,3	0,1	0,2	1,25	0,58	0,95	1,9	0,4	2,2
Tveganje raka do 75. leta starosti (KT) (%)	0,10	0,02	0,06	0,54	0,17	0,35	0,81	0,13	0,46
Groba incidenčna stopnja na 100.000 prebivalcev	1,6	0,8	1,1	7,3	2,7	4,9	10,9	1,9	6,3
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 prebivalcev (W)	0,9	0,2	0,5	4,5	1,5	3,0	6,8	1,1	3,8
Ocenjeni delež letne spremembe grobe incidenčne stopnje zadnjih 10 let (%)	-2,5	-12,5	-5,2	-0,9	0,3	-0,6	1,7	0,3	2,0
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	-4,6	-16,5	-7,0	-2,0	-1,8	-1,9	-0,9	2,9	0,6

starostjo ni bilo zabeleženih. Najmlajši bolnik z rakom ustne votline je bil star 19 let.

Pri vseh treh skupinah raka je večji delež moških kot žensk. Največ primerov raka ustnice odkrijemo v omejenem stadiju, največ primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela pa v razširjenem stadiju. Najboljše je preživetje bolnikov z rakom ustnice, najslabše je pri bolnikih z rakom ustnega dela žrela. Povprečno 1-/3-/5-letno preživetje bolnikov z rakom ustnega dela žrela se v zadnjih desetih letih glede na obdobje 1985–2014 ni občutno izboljšalo in je še vedno nizko (Tabela 3).

3.2 Časovni trend raka ustnice, ustne votline in ustnega dela žrela v letih 1985–2014

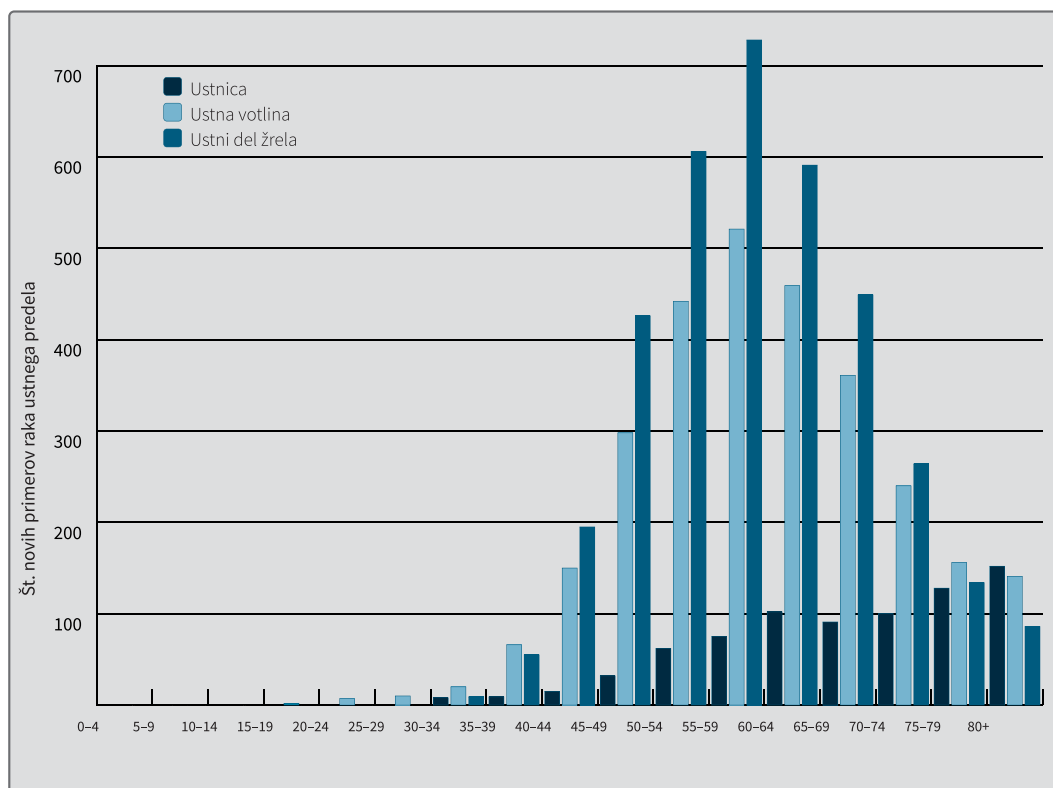
Tridesetletni časovni trend raka prikazuje upadanje števila primerov raka ustnice, nasprotno pa število primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela

narašča (Slika 2). V tem obdobju ni prišlo do nenadnih sprememb v padanju ali naraščanju incidence.

4 Razpravljanje

4.1 Breme raka ustnega predela

Rezultati naše raziskave kažejo, da je število novih primerov raka v Sloveniji glede na posamezno mesto pričakovano. Največ raka ustnice je v starostni skupini nad 80 let. Vzrok temu so dolgotrajni učinki sončnih žarkov in pridruženi vplivi drugih dejavnikov tveganja (22). Rak ustnice se največkrat pojavi na zunanji spodnji ustnici, ki je bolj kot zgornja ustnica izpostavljena sončnim žarkom, učinkom alkohola in vročega dima ob kajenju tobaka. Pomemben dejavnik tveganja je tudi zdravljenje z imunosupresivi (23). Za rakom ustne votline in ustnega dela žrela v povprečju zbolevalo mlajše osebe, saj se učinki rabe tobaka in



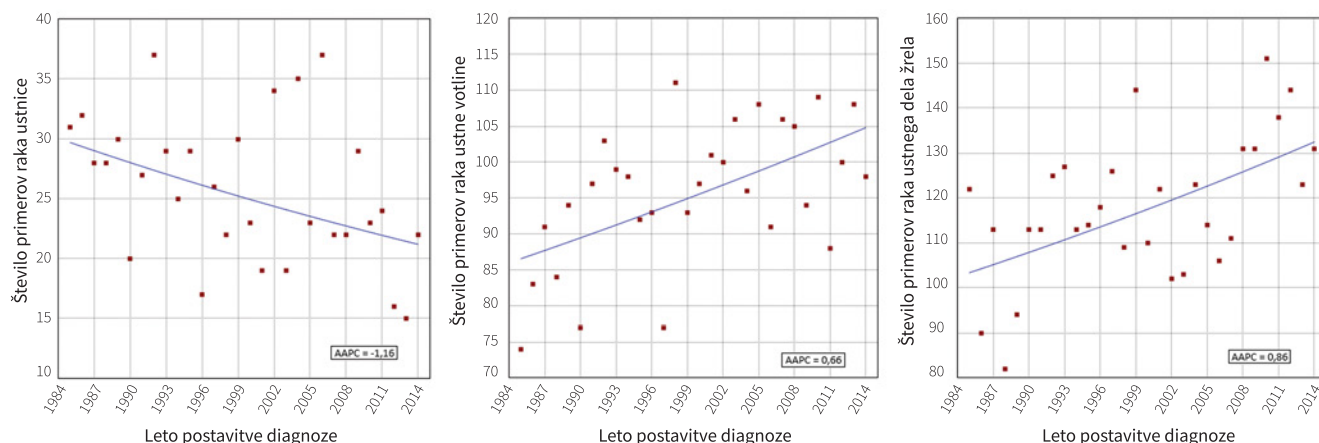
Slika 1: Število novih primerov raka ustnega predela glede na mesto in starost bolnikov ob postavitvi diagnoze v letih 1985–2014.

alkohola, ki sta najpogostejša etiološka dejavnika (4), ne seštevajo, temveč potencirajo (3).

Leta 2007 je Mednarodna agencija za raziskave raka (*angl.* International Agency for Research on Cancer, IARC) uvrstila HPV v skupino karcinogenih agensov (24). Dokazana je bila povezava med okužbo s HPV in rakom ustnega dela žrela (25,26), zato se v zadnjem času vse večji vpliv na zbolevanje mlajše populacije za rakom ustnega dela žrela pripisuje tudi okužbi s HPV (3,27). Pripisljivi delež raka (*angl.* population attributable fraction, PAF) se izračuna na podlagi pogostnosti okužbe v rakavem tkivu in relativnega tveganja za okužbo (28). To pomeni število novih primerov raka, ki bi jih lahko preprečili, če bi se izognili okužbi s HPV ali če bi okužbo s HPV uspešno pozdravili. Deleža raka ustne votline in ustnega dela žrela, ki ju

lahko pripišemo okužbi s HPV, zanašata 4,3 % oziroma 30,8 % (29,30). V naši raziskavi smo tako kot Haeggbloom in sod. v njihovem sistematičnem pregledu literature o prevalenci HPV pri raku ustnega dela žrela (31) ugotovili, da je novih primerov raka ustnega dela žrela na mesto v limfoepitelnem tkivu (baza jezika, Co1; tonzile, Co9) več kot na ostalih mestih ustnega dela žrela. Haeggbloom in sod. so pogostejše našli HPV v limfoepitelnem tkivu kot v nelimfoepitelnem tkivu ustnega dela žrela (31). O vplivu dejavnikov tveganja na razvoj raka ustnega predela lahko iz podatkov, ki smo jih uporabili v raziskavi, le sklepamo, ne moremo pa ugotavljati njihove povezanosti. V RRRS namreč podatki o kadilskem statusu, pitju alkohola in HPV-statusu bolnikov niso zabeleženi (11).

Glede zbolevanja po spolu rezultati raziskave kažejo, da za rakom ustnega



Slika 2: Časovni trend raka ustnega predela glede na mesto v letih 1985–2014.

* AAFC – ocenjeni delež povprečne letne spremembe grobe incidenčne stopnje, 1985–2014.

predela pogosteje zbolevalo moški. Rak ustnice se pojavlja trikrat pogosteje, rak ustne votline štirikrat pogosteje ter rak ustnega dela žrela sedemkrat pogosteje kot pri ženskah. Delež omejenega stadija bolezni je najvišji pri raku ustnice, pri raku ustne votline in ustnega dela žrela pa prevladuje delež razširjenega stadija bolezni, s čimer je povezano tudi slabše preživetje bolnikov. Vzrokov za to je več. Dostopnost posameznih mest ustnega

predela za klinični pregled in samopregledovanje sta pri posamezniku različna. K nastanku raka prispevajo tudi neredni obiski zobozdravnika, lahko pa tudi nenatančno in neredno pregledovanje ustnega predela ob obisku izbranega zobozdravnika ali osebnega zdravnika.

V zadnjem desetletju groba incidenčna stopnja in starostno standardizirana stopnja raka ustnega predela upadata, razen pri raku ustne votline pri ženskah

Tabela 3: Novi primeri raka ustnega predela glede na spol in stadij v letih 1985–2014 ter opazovano preživetje bolnikov v letih 2005–2014.

Mesto		Ustnica		Ustna votlina		Ustni del žrela	
		N	%	N	%	N	%
Spol	M	574	74,2	2291	79,7	3129	88,3
	Ž	200	25,8	582	20,3	414	11,7
Stadij	omejen	708	91,5	991	34,5	541	15,3
	razširjen	54	7,0	1783	62,1	2857	80,6
	razsejan	1	0,1	46	1,6	104	2,9
	ni podatka	11	1,4	53	1,8	41	1,2
Opazovano preživetje	1-letno	/	94	/	78	/	68
	3-letno	/	79	/	55	/	46
	5-letno	/	70	/	45	/	37
	10-letno	/	43	/	33	/	25

in raku ustnega dela žrela pri obeh spolih, pri katerih naraščata.

Pri poročanju o incidenci raka ustnega predela smo upoštevali izračun s kožnim rakom in brez njega. Domnevamo, da je v Sloveniji – in tudi v drugih evropskih populacijskih registrih raka – manj popolna registracija nemelanomskega kožnega raka in tistih malignomov, ki se zdravijo samo ambulantno (32). V Sloveniji je v letu 2014 nemelanomski kožni rak predstavljal 18 % vseh novih primerov raka (33). V nekaterih državah registri raka nimajo dostopa do ambulantno ugotovljenih (in zdravljenih) nemelanomskih primerov kožnega raka, zato jih ne registrirajo. To je razlog, da se nemelanomski kožni rak izključuje iz mednarodnih primerjav (34).

4.2 Časovni trend raka ustnega predela

V analizi časovnih trendov smo želeli prikazati čim daljše obdobje. Podatki o incidenci in prevalenci so v RRRS dostopni od 1950 naprej, o umrljivosti in preživetju pa od 1985 naprej. Leto 1985 je tako služilo kot začetek naše tridesetletne analize (35).

Število novih primerov raka ustnice upada. To je odraz uspešnega ozaveščanja o škodljivosti izpostavljanja sončnim žarkom in zaščiti pred UV-sevanjem (36,37) ter ukrepov na področju tobačne in alkoholne politike (38,39). Preventivo na tem področju je kljub temu potrebno še krepiti. Nasprotno pa število novih primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela narašča. Le priporočila in ozaveščanje o škodljivih učinkih alkohola in kajenja tobaka pri padanju incidence ne zadoščajo. Spreminjajoči se trendi incidence raka ustne votline in ustnega dela žrela v slovenski populaciji so verjetno posledica spreminjajoče se izpostavljenosti dejavnikom tveganja v

zadnjih desetletjih (11). Delež kadilcev se je od leta 1978 s 36 % (40) zmanjšal na 22,6 % leta 2012 (pri moških kadilcih upada, pri ženskah od leta 2001 stagnira) (41). Pitje čezmernih količin alkohola upada, a ostaja nad povprečjem EU, v porastu je visokotvegano opijanje nekajkrat letno in od 1- do 3-krat mesečno (42,43). Naraščajoči trend incidence raka ustnega dela žrela v veliki meri pripisujemo okužbi s HPV (25,26). Upada tudi delež oseb, ki uživajo sadje in zelenjavo, ki sta zaščitna dejavnika proti raku (44,45).

Neposredna primerjava trenda, ugotovljenega v naši raziskavi, z drugimi raziskavami ni možna, saj v teh raziskavah spremljajo večletne trende raka za celotni ustno-žrelni predel (C00–C14). Po podatkih EUCAN 2012 je bila v Sloveniji incidenca 12,6/100.000 prebivalcev. V Severni Evropi je incidenca največja na Danskem (13,0/100.000 prebivalcev), v Zahodni Evropi v Franciji (15,0/100.000 prebivalcev), v Južni Evropi na Portugalskem (15,4/100.000 prebivalcev), v Vzhodni Evropi na Madžarskem (23,3/100.000 prebivalcev). Na Madžarskem je tudi največja incidenca v Evropi, in sicer skoraj devetkrat večja kot na Cipru, kjer je najmanjša (2,7/100.000 prebivalcev) (27). V Veliki Britaniji opažajo povečevanje bremena raka ustne votline, v jugovzhodni Angliji v letih 1987–2006 predvsem raka jezika, baze jezika, dlesni in neba (46). Na Nizozemskem se je v letih 1991–2010 incidenca raka ustne votline povečevala, prav tako umrljivost, preživetje bolnikov pa se je izboljševalo. Rak ustne votline je po pogostnosti prehitel raka grla (47). Na Danskem se je v letih 1980–2012 incidenca raka ustne votline in ustnega dela žrela povečevala (48). V ZDA je bilo v letih 1975–2004 zaznati zmanjševanje incidence in umrljivosti, a povečevanje obeh znotraj določenih demografskih skupin (49). Na Novi Zelandiji

in v Queenslandu v Avstraliji so v letih 1982–2010 poročali o povečevanju incidence raka ustnega dela žrela, medtem ko je incidenca raka ustne votline ostala nespremenjena oziroma se je pri moških v Queenslandu zmanjšala (50).

4.3 Nedosledno poročanje o raku ustnega predela v Sloveniji

Iz naše analize je razvidno, da v Sloveniji k osnovnemu bremenu raka ustnega predela največ prispeva rak ustnega dela žrela. Ta predel je za klinični pregled težje dostopen in tudi bolniki sami opazijo ali začutijo spremembo na sluznici šele, ko se ji pridružijo resnejši simptomi (bolečina, oteklina, krvavenje iz rane, težave pri žvečenju in požiranju) (4).

Rak ustne votline se najpogosteje (69 %) pojavlja na ustnem dnu in jeziku, saj sta ti dve mesti najbolj izpostavljeni vplivom glavnih dejavnikov tveganja. Polovica primerov raka ustne votline (N = 1.335) je opredeljena kot »preraščajoča lezija« ali »lokacija, neopredeljeno«. To pomeni, da je bil rak odkrit pozno, v razširjenem stadiju, zato je natančen izvor težje določiti. Poleg tega primarno mesto ni natančno opisano in je v RRRS registrirana s kategorijo »lokacija, neopredeljeno«. Neobjavljeni rezultati prikazujejo, da je med letoma 1994 in 1995 zaznati skokovit porast opredelitev »preraščajoča lezija« in upad opredelitev »lokacija, neopredeljeno«. Razlog za to je sprememba beleženja novih primerov raka po klasifikaciji MKB-10, ki je nasledila MKB-8, v kateri so bile »preraščajoče lezije« in »lokacija, neopredeljeno« skupna kategorija. Za nazaj vnesenih podatkov RRRS ne popravlja.

Prijavljanje raka je v Sloveniji obvezno in z zakonom predpisano že od ustanovitve RRRS na Onkološkem inštitutu

(OI) Ljubljana leta 1950. Vse bolnišnice v Republiki Sloveniji, javni zdravstveni zavodi ter druge pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, morajo predpisane podatke posredovati sproti na Prijavnici rakave bolezni. Poleg prikaza bremena raka v državi so ti podatki izhodišče za ocenjevanje uspešnosti onkološke preventive, diagnosticiranja, zdravljenja, rehabilitacije, paliativne oskrbe in načrtovanje zmogljivosti in sredstev za obvladovanje rakavih bolezni.

Zdravnik, ki prijavlja bolezen na Prijavnici rakave bolezni, izpolni oziroma opredeli primarno mesto raka opisno, vendar ne z določanjem kategorije MKB-10. Ti podatki se prenesejo v register, pri čemer se mora mesto šifrirati s kategorijo in podkategorijo MKB-10. Odločanje o tem, v katero podkategorijo umestiti raka, je velikokrat težavno, saj je pogosto opis mesta na prijavnici pomanjkljiv. Katera kategorija po MKB-10 za vnos v register najbolj ustreza določenemu nejasnemu opisu mesta, je določeno z mednarodnimi in v RRRS dogovorjenimi pravili. Register veliko časa porabi za poizvedbe o nepopolno zapisanih ali celo neustreznih podatkih na prijavnici (33,51).

4.4 Priporočila za opredelitev raka ustnega predela

Opredelitev raka ustnega predela tudi v literaturi ni enotna (52). V učbenikih, strokovnih člankih in na spletnih straneh tujih združenj (National Cancer Institute (53), American Joint Committee on Cancer (54), American Head & Neck Society (55), American Cancer Society (56), Cancer Research UK (57)) ni jasnih definicij. Zasledimo različne razdelitve. Največ neskladij najdemo pri razvrščanju raka ustnice, jezične tonzile in mehkega neba k raku ustne votline.

Za težavno opredeljevanje raka ustnega predela obstaja več razlogov. Klinično se s patologijo tega področja ukvarjajo zobozdravniki, zdravniki specialisti družinske medicine, maksilofacialni in oralni kirurgi, otorinolaringologi idr. Anatonsko je področje zelo razgibano in jasnih prehodov med strukturami ni. Embriološko nastanejo ustnica, ustna votlina in žrelo iz prvotne ustne votline (ektoderm) in pračrevesja (endoderm), ki sta do 8. embrionalnega tedna ločena z žrelna membrano. Tako razvoj ustnice, lica, trdega neba in ventralnega dela jezika poteka iz ektoderma, mehko nebo, žrelo in dorzalni del jezika pa se razvijejo iz endoderma (58). Poleg tega so dejavniki tveganja za nastanek raka ustnega predela številni (3).

Pri razdelitvi raka ustnega predela (Tabela 1) smo poleg mednarodnih klasifikacij, navedenih v metodah, uporabili tudi sodobne članke s področja definiranja raka ustne votline (2,3,52). Tapia in Goldberg (52) izpostavljata neenotno opredelitev definicije raka ustnega predela in njegovega mesta. Njuno ugotovitev sta v naslednjih letih podprla Radöi in Luce (3) s sistematičnim pregledom 102 člankov iz različnih držav (vseh celin), v katerem so navedene definicije ustne votline posameznih avtorjev. Razdelitve, navedene v njunem članku (3), smo nadgradili z ločeno opredelitvijo ustnice (kožna meja in rdečina). To je pomembno, ker se pri raku ustnice dejavniki tveganja in starost bolnikov ob postavitvi diagnoze razlikujejo od primerov raka ustne votline in ustnega dela žrela (22). Jezično tonzilo in mehko nebo smo razvrstili k ustnemu delu žrela. Za potrebe primerjalnih študij lahko ta tri mesta priključimo ustni votlini. Kategoriji Co7 in Co8 smo izločili iz analize, saj večina rakov žlez slinavk ni ploščatoceličnih karcinomov, poleg tega se etiološki dejavniki razlikujejo od eti-

oloških dejavnikov raka ustnega predela (59,60). Kategorijo C11 smo prav tako izločili iz analize zaradi razlikovanja v etioloških dejavnikih (61,62). Kategoriji C12 in C13 smo izločili iz analize zaradi njune anatomske umeščenosti, ki ne spada k ustnemu predelu. Kategorijo C14 smo izločili iz analize, čeprav vključuje maligne neoplazme drugih in slabo opredeljenih mest na ustnici, v ustni votlini in žrelu (farinks, Waldeyerjev obroč, preraščajoče spremembe na ustnici, v ustni votlini in žrelu). Teh primerov je bilo v 30 letih opredeljenih le 23.

4.5 Priporočila za preprečevanje in zgodnejše odkrivanje raka ustnega predela

Zobozdravniki in zdravniki moramo biti pozorni na morebitne spremembe ustnega predela, še posebej pri ogroženi populaciji, ki pogosteje zboli za rakom ustnega predela. Najbolj so ogroženi moški, starejši od 50 let, z nižjim socialno-ekonomskim statusom, ki čezmerno uživajo alkohol in so kadilci. Zaradi spreminjajočih se trendov obolevnosti za rakom ustnega predela in vse pomembnejše vloge okužbe s HPV (25,26) je potrebno več pozornosti nameniti tudi mlajši populaciji. Priporočamo svetovanje o varni spolnosti in možni dodatni zaščiti pred okužbo s HPV. Cepljenje proti okužbi s HPV je bilo v Sloveniji uvedeno v letu 2009 in je neobvezno. Brezplačno cepljenje je omogočeno deklicam v starosti 11–12 let, saj je učinkovitost cepiva največja, če se opravi, preden ima oseba prvi spolni odnos. Cepivo je dostopno tudi dečkom in odraslim ženskam (63). Učinkovitost cepljenja proti okužbi s HPV pri obeh spolih v preventivi raka ustnega predela, v nasprotju z učinkovitostjo cepljenja v preventivi raka v anogenitalnem podro-

čju, še ni dokazana (64-68). Kljub uvedenemu cepljenju sta najpomembnejša preventiva pred okužbo s HPV, ki bi lahko pripeljala do razvoja raka ustnega predela, varna spolnost in preventivni pregledi pri zobozdravniku/zdravniku.

Razmerje med številom zobozdravnikov in številom prebivalcev Slovenije (1/1.370) omogoča, da se vsaka oseba stomatološko pregleda enkrat letno. Ob tem zobozdravnik pregleda celotni ustni predel, ne glede na to, ali oseba navaja težave ali ne (69). Ljudi je potrebno opolnomočiti, da prevzamejo odgovornost za lastno skrb za ustno zdravje. Razložiti jim moramo, da na nekatere dejavnike tveganja, kot sta spol in starost, nimamo vpliva, medtem ko so drugi dejavniki tveganja spremenljivi (raba tobaka in alkohola, neuravnotežena prehrana, slaba ustna higiena, izpostavljanje sončnim žarkom, okužba s HPV, nižji socialno-ekonomski status). Ključnega pomena so redni obiski pri zobozdravniku ne glede na odsotnost morebitnih težav in samopregledovanje ustnega predela, ki ga priporočamo enkrat mesečno. Pot obravnave bolnika z rakom ustnega predela od pojava prvih težav do postopkov diagnosticiranja ni natančno opredeljena. V primeru opazne spremembe (spremembe mehkih tkiv, bele ali rdeče lise ali rane, ki se ne zacelijo v dveh tednih), mora oseba takoj obiskati zobozdravnika oziroma jo zobozdravnik napoti (če je potrebno) na specialistični pregled ali jo pogosteje vabi na kontrolne preglede.

Okoli 80 % bolnikov z rakom ustne votline na zdravljenje napotijo zobozdravniki (69). Izbrani osebni zdravniki, specialisti družinske medicine, prav tako prevzemajo pomembno vlogo pri odkrivanju predrakavih in rakavih sprememb ustnega predela, saj jih ljudje obiščejo večkrat kot izbrane zobozdravnike. Del klinične preiskave v ambulantni družinske medicine je

tudi osnovni pregled ustne votline (70). Smernice obravnave bolnika od postavitve diagnoze dalje so natančno navedene in prosto dostopne na spletni strani OI (71).

Stalno strokovno izpopolnjevanje zobozdravnikov in zdravnikov je nujno za nadgrajevanje znanja o raku ustnega predela. S pridobljenim znanjem je potrebno ozaveščati ljudi in javnost o pomenu preventive in zgodnjega odkrivanja raka ustnega predela, saj bomo le tako vzpostavili kontinuiteto preventivnega delovanja na tem področju. Poleg splošnih nasvetov za zmanjšanje ogroženosti z rakom (72) moramo poudariti tudi promocijo ustnega zdravja za ozaveščanje o pomenu ustnega zdravja za splošno zdravje in o dejavniki tveganja za nastanek raka ustnega predela.

5 Zaključek

Po natančnem pregledu literature in po ostalih nam dostopnih podatkih v slovenskem prostoru doslej ni bilo splošno uveljavljene opredelitve ustnega predela. Pri analizi podatkov se je izkazalo tudi, da je opredeljevanje točnega primarnega mesta raka na Prijavnici rakave bolezni pomanjkljivo, kar lahko privede do nenatančnih epidemioloških podatkov o raku. Zato smo predstavili razdelitev raka ustnega predela, ki je primerna za slovenski prostor glede na etiološke dejavnike ter klinično in epidemiološko obravnavo tega raka. Za epidemiološko spremljanje bremena raka ustnega predela v prihodnje priporočamo prikazano razdelitev na mesto: ustnica, ustna votlina in ustni del žrela.

Rak ustnega predela je eden pomembnejših javnozdravstvenih, socialnih in ekonomskih problemov sodobne družbe. V našem prispevku smo poudarili problem poznega odkrivanja tega raka kljub dostopnosti ustnega predela

za klinični pregled. Zgodnje odkrivanje raka prispeva k izboljšanju preživetja in h kakovosti življenja bolnikov, zato je potrebno še posebno pozornost posvečati obvladovanju te bolezni.

6 Zahvala

Avtorice se zahvaljujemo RRRS, še posebej Katarini Lokar, prof. zdr. vzg., in dr. Tini Žagar, univ. dipl. fiz., za sodelovanje pri izvedbi raziskave in statistični obdelavi podatkov.

Literatura

- Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309–16. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002> PMID:18804401
- Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Jul;24(3):491–508. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006> PMID:25979396
- Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013 Apr;41(2):97–109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2012.00710.x> PMID:22882534
- FDI World Dental Federation. Oral Cancer. In: FDI World Dental Federation, ed. *The Challenge of Oral Disease – A call for global action. The Oral Health Atlas.* 2nd ed. Geneva; FDI World Dental Federation; 2015. p. 26–9.
- iarc.fr. [Internet]. WHO: International Agency for Research on Cancer. A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia. Squamous cell carcinoma; c2019 [cited 2019 Mar 22]. Available from: https://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=B2&lang=1
- Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-risk human papillomavirus in oral cancer: clinical implications. *Oncology.* 2018;94(3):133–41. <https://doi.org/10.1159/000485322> PMID:29241220
- Tay SK, Oon LL. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in healthy women is related to sexual behaviours and educational level: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS.* 2014 Dec;25(14):1013–21. <https://doi.org/10.1177/0956462414528315> PMID:24648316
- Shah A, Malik A, Garg A, Mair M, Nair S, Chaturvedi P. Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature. *Postgrad Med J.* 2017 Nov;93(1105):704–9. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134603> PMID:28778951
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Oct;33(29):3235–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995> PMID:26351338
- 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 Feb;26(4):612–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1713> PMID:18235120
- Strojan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983–2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Dec;272(12):3805–14. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3459-7> PMID:25542247
- Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The “new” head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Sep;151(3):375–80. <https://doi.org/10.1177/0194599814538605> PMID:24925311
- Patel R. The state of oral health in Europe. Rep Comm by Platf better oral Heal Eur [Internet]. 2012;(9):1–20. c2019 [cited 2019 March 22] Available from: <http://www.oralhealthplatform.eu/our-work/the-state-of-oral-health-in-europe/>
- Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Ustna votlina. In: Primic-Žakelj M, ur. *Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji.* Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009. p. 36–43.
- Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Ustno žrelo. In: Primic-Žakelj M, ur. *Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji.* Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009. p. 28–35.
- Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, Amaya S, Díaz-Báez D. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Invest Clin Dent.* 2018 May;9(2):e12313. <https://doi.org/10.1111/jicd.12313> PMID:29322686
- O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012 Dec;48(12):1191–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.019> PMID:22841677
- slora.si. [Internet]. Slovenija: Slovenija in rak; Osnovni epidemiološki podatki o raku. Glava in vrat (C00–C14, C30–C32); c2018 [cited 2018 Mar 16]. Available from: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=e320aca2-d106-4478-8f0e-125255c5792e&groupId=11561
- Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumors. In: Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. Eighth edition. Oxford, UK; Hoboken, NY: John Wiley & Sons; 2017.
- Corp IB. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

21. Joinpoint Regression Program, Version 4.1.1. - October 2014; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
22. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis.* 1999 Jul;5(3):185–95. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1999.tb00300.x> PMID:10483063
23. Bota JP, Lyons AB, Carroll BT. Squamous cell carcinoma of the lip—a review of squamous cell carcinogenesis of the mucosal and cutaneous junction. *Dermatol Surg.* 2017 Apr;43(4):494–506. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001020> PMID:28157733
24. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Lyon: IARC; 2007. pp. 223–76.
25. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May;92(9):709–20. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709> PMID:10793107
26. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov;29(32):4294–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596> PMID:21969503
27. Diz P, Meleti M, Diniz-Freitas M, Vescovi P, Warnakulasuriya S, Johnson NW, et al. Oral and pharyngeal cancer in Europe: Incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Transl Res Oral Oncol.* 2017. <https://doi.org/10.1177/2057178X17701517>
28. World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Population Attributable Fraction (PAF). Geneva: WHO.
29. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Sep;4(9):e609–16. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7) PMID:27470177
30. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017 Aug;141(4):664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716> PMID:28369882
31. Haeggbloom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Näsman A. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res.* 2017 Dec;4:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.05.002> PMID:29179862
32. Public Health England. National Cancer Registration and Analysis Service, NCRAS. The importance of skin cancer registration – NCIN data briefing. London: Public Health England.
33. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. Viri podatkov in metode registracije. In: Zadnik V, ed. *Rak v Sloveniji 2014*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. 2017. p. 9–11.
34. Anselmo Lima C, Sampaio Lima M, Maria Da Silva A, Prado Nunes MA, Macedo Lima MM, Oliveira Santos M, et al. Do cancer registries play a role in determining the incidence of non-melanoma skin cancers? *Eur J Dermatol.* 2018 Apr;28(2):169–76. <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3248> PMID:29619990
35. slora.si. [Internet]. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana; c2018 [cited 2018 Mar 16]. Available from: <http://www.slora.si/>
36. nijz.si. [Internet]. Slovenija: Nacionalni inštitut za javno zdravje. Varno s soncem v vrtcih; c2019 [cited 2019 Mar 22]. Available from: <http://www.nijz.si/sl/program-varno-s-soncem-v-vrtcih>
37. nijz.si. [Internet]. Slovenija: Nacionalni inštitut za javno zdravje. Varno s soncem v osnovnih šolah; c2019 [cited 2019 Mar 22]. Available from: <http://www.nijz.si/sl/program-varno-s-soncem-v-osnovnih-solah>
38. Zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov – ZOUTI (Uradni list RS, št. 57/96), Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov – ZOUTI-A (Uradni list RS, št. 119/02), Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov – ZOUTI-B (Uradni list RS, št. 101/05) in Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov – ZOUTI-C (Uradni list RS, št. 60/07).
39. Zakon o omejevanju porabe alkohola – ZOPA (Uradni list RS, št. 15/03).
40. Toš N, Klinar P, Markič B, Roter Z, Vreg F, Trampuž C. Slovenian Public Opinion survey 1978. Ljubljana: Faculty of Social Sciences University of Ljubljana and Public Opinion and Mass Communication Research Centre; 1978.
41. Koprivnikar H, Tobak. In: Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Zaletel-Kragelj L, eds. *Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije – trendi v raziskavah CINDI 2001–2004–2008*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012. p. 71–88.
42. Lovrečič M, Lovrečič B, Tomšič S. Alkohol. In: Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Zaletel-Kragelj L, eds. *Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije – trendi v raziskavah CINDI 2001–2004–2008*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012. p. 89–107.
43. Lovrečič M, Lovrečič B. Pitje alkohola. In: Vinko M, Kofol Bric T, Korošec A, Tomšič S, Vrdelja M, eds. *Kako skrbimo za zdravje? Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije 2016*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018. p. 17–20.
44. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Global information system on alcohol and health (GISAH). Geneva: WHO; 2010.
45. Bravi F, Edefonti V, Randi G, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. Dietary patterns and upper aerodigestive tract cancers: an overview and review. *Ann Oncol.* 2012 Dec;23(12):3024–39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds197> PMID:22967993

46. Olaleye O, Ekrikpo U, Lyne O, Wiseberg J. Incidence and survival trends of lip, intra-oral cavity and tongue base cancers in south-east England. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Apr;97(3):229–34. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925061676> PMID:26263810
47. van Dijk BA, Brands MT, Geurts SM, Merks MA, Roodenburg JL. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2016 Aug;139(3):574–83. <https://doi.org/10.1002/ijc.30107> PMID:27038013
48. Johansen J, Grau Eriksen J; Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). Trends in cancer of the head and neck in the elderly in Denmark, 1980–2012. *Acta Oncol*. 2016;55(sup1 Suppl 1):13–8. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1114672> PMID:26760291
49. 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(Cdc):1–12.
50. Elwood JM, Youlden DR, Chelimo C, Ioannides SJ, Baade PD. Comparison of oropharyngeal and oral cavity squamous cell cancer incidence and trends in New Zealand and Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol*. 2014 Feb;38(1):16–21. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.12.004> PMID:24445141
51. onko-i.si. [Internet]. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana; c2018 [cited 2018 Jun 3]. Available from: <https://www.onko-i.si/rrs/>
52. Tapia JL, Goldberg LJ. The challenges of defining oral cancer: analysis of an ontological approach. *Head Neck Pathol*. 2011 Dec;5(4):376–84. <https://doi.org/10.1007/s12105-011-0300-0> PMID:21915705
53. National Cancer Institute. Head and neck cancers. What are cancers of the head and neck? Bethesda (MD): NIH; 2017.
54. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. Eighth edition. Chicago: Springer; 2017.
55. American Head and Neck Society. Oral cavity cancer. Los Angeles, CA: AHNS.
56. American Cancer Society. Oral cavity and oropharyngeal cancer. What are oral cavity and oropharyngeal cancers? Atlanta (GA): ACS; 2018.
57. Cancer Research UK. Mouth and oropharyngeal cancer. About mouth and oropharyngeal cancer. London, UK: Cancer Research UK; 2018.
58. Gašperšič D, Košir N, Jevnikar N. Razvoj obraza in ustne votline. In: Gašperšič D, ed. Razvoj obraza, ustne votline in zobnega organa. Second edition. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2002. p. 7–25.
59. Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. *Radiographics*. 2011 Mar-Apr;31(2):339–54. <https://doi.org/10.1148/rg.312105107> PMID:21415183
60. cancer.org. [Internet]. American Cancer Society. What are the risk factors for salivary gland cancer? c2018 [cited 2018 Jun 3]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/salivary-gland-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
61. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, Pang PS, Lau VM, Zhang G, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2014 May;50(5):330–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.02.006> PMID:24630258
62. Zeng MS, Zeng YX. Pathogenesis and etiology of nasopharyngeal carcinoma. In: Lu JJ, Cooper JS, Lee AW, editors. Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management. Springer Science & Business Media; 2010. pp. 9–25. https://doi.org/10.1007/978-3-540-92810-2_2
63. zora.onko-i.si. [Internet]. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana, Program in register ZORA. Preprečevanje raka materničnega vratu; c2018 [cited 2019 Mar 7]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-zenske/preprecevanje-rmv/>
64. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar;102(5):325–39. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp534> PMID:20139221
65. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(5):401–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909537> PMID:21288094
66. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2016 Aug;122(15):2313–23. <https://doi.org/10.1002/cncr.29992> PMID:27152637
67. Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*. 2012 Nov;131(9):1969–82. <https://doi.org/10.1002/ijc.27650> PMID:22623137
68. Cobos C, Figueroa JA, Mirandola L, Colombo M, Summers G, Figueroa A, et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol*. 2014 Oct;33(5):383–401. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.911857> PMID:24811210
69. Terlevič Dabič D. Vloga zobozdravnika – preventiva in zgodnje odkrivanje raka ustne votline. In: Kansky A, Terlevič Dabič D, ed. Zobozdravnik vidi bolje. Zato lahko reši življenje: zbornik predavanj; 2017 Mar 18.; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Narodna in univerzitetna knjižnica; 2017. p. 6–10.
70. Kocjančič A. Telesna preiskava. In: Kocjančič A, ed. Klinična preiskava. Ljubljana: Littera picta; 2000. p. 10.
71. onko-i.si. [Internet]. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana. Smernice za obravnavo rakov glave in vratu; c2018 [cited 2018 Jun 3]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_za_obravnavo_rakov_glave_in_vratu_01.pdf
72. iarc.fr. [Internet]. WHO: Evropski kodeks proti raku; c2019 [cited 2019 Mar 8]. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/>