

Dil kanserinde kombine tedavi (cerrahi ve radyoterapi) sonuçları ve prognostik faktörler

The results of combined treatment (surgery and postoperative radiotherapy) for tongue cancer and prognostic factors

Dr. Ahmet KARADENİZ,¹ Dr. Mert SAYNAK,² Dr. Züleyha KADEHCİ,¹
Dr. Merdan FAYDA,³ Dr. Görkem AKSU,³ Dr. Hümevra KOCAELLİ,⁴ Dr. Günter HAFİZ⁵

Amaç: Cerrahi ve cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan primer dil kanserli hastalarda tedavi sonuçları değerlendirildi ve prognostik faktörler araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya ameliyat sonrasında radyoterapi uygulanan dil kanserli 60 hasta (31 erkek, 29 kadın; medyan yaş 54; dağılım 22-82) alındı. Hastaların tümör evresine (AJCC-1997) göre dağılımı, evre I (n=1), evre II (n=21), evre III (n=12), evre IVA (n=26) şeklindeydi. Cerrahi tedavide 46 hastaya (%76) hemiglossektomi, 13 hastaya (%22) parsiyel, bir hastaya (%2) total glossektomi, 47 hastada (%78) boyun diseksiyonu uygulandı. Işın dozu genellikle 6000 cGy/30 fr idi. Medyan takip süresi 51 ay (dağılım 5-180 ay) idi.

Bulgular: Tedavi sonrası beş yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %47 idi. Beş yıllık genel sağkalım evre I-III'de %70, evre IVA'da %20 bulundu. Yinelemeler çoğunlukla ilk iki yılda görüldü. Toplam 31 hastada (%52) yineleme görüldü. Yineleme sonrası medyan sağkalım sekiz ay (dağılım 1-53 ay) idi. Çokdeğişkenli analizde, tümör çapı, evre, N evresi, kapsüler invazyon varlığı ve toplam radyoterapi süresi yerel-bölgesel kontrol ve genel sağkalım için anlamlı prognostik faktörler olarak belirlendi. Tedaviye bağlı komplikasyonlar kabul edilebilir sınırlar içinde kaldı.

Sonuç: Ameliyat sonrası radyoterapi evre III ve IVA dil kanseri olgularında standart olarak uygulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Skuamöz hücreli karsinom; prognoz; radyoterapi; dil neoplazileri.

Objectives: We evaluated the results of surgical treatment and postoperative radiotherapy and prognostic factors in patients with primary tongue carcinoma.

Patients and Methods: The study included 60 patients (31 males, 29 females; median age 54 years; range 22 to 82 years) who underwent surgery and postoperative radiotherapy for oral tongue cancer. Tumor staging based on the AJCC-1997 criteria was as follows: stage I (n=1), stage II (n=21), stage III (n=12), and stage IVA (n=26). Surgery included hemiglossectomy (n=46, 76%), partial (n=13, 22%) and total (n=1, 2%) glossectomy. Neck dissection was performed in 47 patients (78%). Radiotherapy dose was generally 6000 cGy/30 fr. The median follow-up was 51 months (range 5 to 180 months).

Results: The five-year overall and relapse-free survival rates were 50% and 47%, respectively. Survival at five years was 70% for stage I-III, and 20% for stage IVA. Most of the relapses occurred in the first two years after treatment. Recurrences were encountered in 31 patients (52%). The median survival after recurrence was eight months (range 1 to 53 months). In multivariate analyses, significant prognostic factors for overall survival and locoregional control were tumor size, stage, N stage, extracapsular lymph node spread, and total duration of radiotherapy. Complications were within acceptable limits.

Conclusion: Postoperative radiotherapy should be standard for patients with stage III and IVA tongue cancer.

Key Words: Squamous cell carcinoma; prognosis; radiotherapy; tongue neoplasms.

◆ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı (Departments of ¹Radiation Oncology and ²Otolaryngology, Medicine Faculty of İstanbul University), İstanbul; ³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı (³Department of Radiation Oncology, Medicine Faculty of Selçuk University), Konya; ⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı (⁴Department of Radiation Oncology, Medicine Faculty of Kocaeli University), Kocaeli; ⁵İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (⁵Faculty of Dentistry), İstanbul, all in Turkey.

◆ Dergiye geliş tarihi - 5 Ekim 2005 (Received - October 5, 2005). Düzeltme isteği - 19 Eylül 2006 (Request for revision - September 19, 2006). Yayın için kabul tarihi - 6 Ekim 2006 (Accepted for publication - October 10, 2006).

◆ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ahmet Karadeniz. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, 34390 Çapa, İstanbul, Turkey. Tel: +90 216 - 368 26 14 Faks (Fax): +90 212 - 534 80 78 e-posta (e-mail): ankaradeniz53@yahoo.com

Oral kavite kanserleri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde altıncı sırayı almaktadır.^[1] Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 19000 oral kavite kanseri görülürken, yılda 9500 kişinin bu nedenle öldüğü bildirilmektedir.^[2] Dilin 2/3 ön bölümü kanserleri oral kavite kanserlerinin yaklaşık %40'ını,^[1] dil kanserlerinin %70-75'ini oluşturmaktadır.^[3,4] Oral kavite kanserlerinin yaklaşık %90-95'i yassı epitel hücreli kanser tipindedir^[1,2,5,6] ve çoğu iyi-orta derecede diferansiyel karsinomlardır.^[2,3,5]

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde tanı sırasında erken evre (evre I ve II) dil kanserlerinde cerrahi tedavi veya primer radyoterapi (eksternal radyoterapi ve brakiterapi) tedavilerinden biri tedavi modalitesi olarak seçilirken, ileri evre (evre III ve IV) dil kanserlerinde genellikle cerrahi ve radyoterapi şeklinde kombine tedavi tercih edilmektedir. Klinik olarak erken evre tümürlü olgular cerrahi sonrası ileri evre tümürlü buldukları takdirde kombine yöntemle tedavi edilmektedir.

Bu makalenin amacı kombine tedavi uygulanmış dil kanserli hastalarda lokal kontrol, sağkalım oranı, lokal-bölgesel başarısızlık oranı ve başarısızlık dağılımlarının incelenmesi ve prognostik faktörlerin araştırılmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 1987 - Aralık 2000 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmış 60 dil kanseri (dil 2/3 ön bölümü) tanı hasta (31 erkek, 29 kadın; ort. yaş 54; dağılım 22-82) demografik özellikleri ve tedavi sonuçları açısından değerlendirildi.

Histolojik tanı tüm hastalarda yassı epitel hücreli karsinomdu (YEH-Ca). Histolojik derece 32 hastada (%53) iyi diferansiyel, 24 hastada (%40) orta derecede diferansiyel, dört hastada (%7) az diferansiyel olarak rapor edildi. Evreleme için AJCC (The American Joint Committee on Cancer -1997) evreleme sistemi kullanıldı.^[7] Radyoterapi için gönderilen hastalarda patolojik evreye göre tümör (T) evresi; dokuz hastada PT₁, 36 hastada (%60) PT₂, 10 hastada PT₃, beş hastada PT₄ idi. N evresi 27 hastada (%45) N₀, 11 hastada (%18) PN₁, 21 hastada (%35) PN_{2b}, bir hastada (%2) PN_{2c} idi. Buna göre evre grubu; bir hasta (%2) evre I, 21 hasta (%35) evre II, 12 hasta (%20) evre III ve 26 hasta (%43) evre IVA şeklindeydi. Ortalama takip süresi 51 aydı (5-180 ay).

Primer tümöre yönelik cerrahi tedavi olarak, 46 hastaya (%76) hemiglossektomi, 13 hastaya (%22) parsiyel glossektomi, bir hastaya (%2) total glossektomi uygulandı. Boyun hastalığı için 47 hastaya (%78) boyun diseksiyonu yapıldı. Klinik ve radyolojik olarak boyunda lenfadenopati saptanmayan 13 hastaya (%22) boyun diseksiyonu uygulanmadı. Boyun diseksiyonu yapılan hastalarda medyan 14 adet (4-40 adet) lenf bezi çıkarıldı, medyan iki (1-6 adet) adet lenf bezinde metastaz saptandı. Yirmi bir (%35) hastada lenf bezi kapsül invazyonu, 15 (%25) hastada kapsül dışı yayılım vardı.

Tüm hastalara ameliyat sonrası radyoterapi uygulandı, hastaların çoğu ameliyattan 2-3 hafta sonra radyoterapiye alındı. Primer tümör yatağına uygulanan medyan radyoterapi dozu altı haftada 6000 cGy (4600-8800 cGy), boyna uygulanan medyan radyoterapi dozu beş haftada 5000 cGy (4600-6200 cGy) idi. Cerrahi sınır beş hastada (%8) pozitif. Cerrahi sınır pozitif olan dört hastaya radyum (Ra-226) ile iğne implantasyonu ve eksternal radyoterapi, bir hastaya yalnız eksternal radyoterapi uygulandı. Evre I (T₁N₀M₀) ve II (T₂N₀M₀) olgulara radyoterapi verilme nedeni; tümörün cerrahi sınıra 1-2 mm yakın olması, cerrahi sınır pozitifliği, elektif boyun diseksiyonunun yapılmaması ve tümörün yüksek dereceli (az diferansiyel YEH-Ca) olmasıydı. Toplam radyoterapi süresi 36-81 gün olup, medyan 49 gündü. Radyoterapi hastaların 32'sinde (%53) yedi hafta içinde tamamlanabildi.

Çalışmada gruplar arası homojenite araştırmasında Ki-kare, sağkalım değerlendirmesinde Kaplan-Mayer ve Log-rank, prognostik faktörlerin çoklu analizinde ise Cox-regresyon (forward, LR) testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS 11.0 Windows programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmadaki hastaların medyan takip süresi 51 aydı (5-180 ay). Beş yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %47 idi. Evre I-III hastalarda beş yıllık sağkalım %70 ve evre IVA'da %20 idi (Şekil 1). Medyan hastaliksız sağkalım süresi 45 ay (3-180 ay) ve medyan sağkalım süresi 57 aydı (13-100 ay).

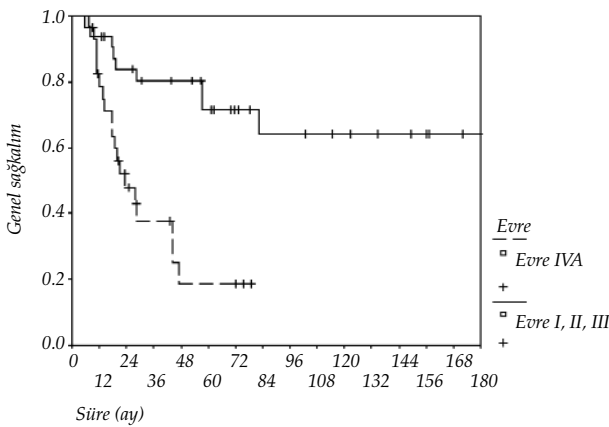
Medyan tümör çapı 3 cm (0.8-7.5) bulundu. Tek değişkenli analizde tümör çapı 4 cm ve daha küçük olan hastaların genel sağkalım oranları, 4 cm'den büyük tümürlü hastalardan daha iyiydi (p=0.025). İleri boyun hastalığı varlığı genel sağkalım için anlamlı olumsuz prognostik faktör olarak belirlendi

($p=0.006$). Toplam radyoterapi süresi yedi haftadan kısa olan 32 hasta (%53) vardı. Radyoterapi süresi yedi haftadan kısa olan hasta grubunda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulundu ($p=0.006$, $p=0.01$).

Otuz bir hastada (%52) yerel-bölgesel yineleme veya uzak organ yayılımı gelişti. En sık yineleme ilk iki yılda (%84) oldu. Yinelemelerin %68'i ($n=21$) ilk yıl, %16'sı ($n=5$) ikinci yılda gelişti. Yineleme sonrası medyan sağkalım süresi sekiz aydı (1-53 ay).

Lokal yineleme 15 (%25) hastada (sekizi lokal, altısı lokal ve bölgesel beraber, biri lokal ve uzak yayılım) ortaya çıktı. Lokal yinelemesi olan hastalarda medyan sağkalım süresi 19 aydı (5-103 ay). Bölgesel yineleme 14 (%23) hastada (11'i yalnız bölgesel, üçü bölgesel ve uzak yayılım) gelişti. Lokal ve bölgesel yinelemenin beraber olduğu altı hasta lokal yineleme içinde sayıldı. Bölgesel yineleme 17 hastada (%85) üst boyun, iki hastada (%10) alt boyun ve bir hastada (%5) üst ve alt boyunda beraberce ortaya çıktı. Uzak organ yayılımı (sistemik yineleme) altı hastada (%10) görüldü. Sistemik yineleme yerleşimi üç hastada cilt, iki hastada akciğer ve bir hastada karaciğerdeydi. Uzak organ yayılımı gelişen hastaların sağkalımı medyan 7 aydı (3-14 ay).

Yaş, cinsiyet, tümör diferansiyasyonu, tümör çapı, evre, T evresi, N evresi, boyun diseksiyonu, kesi sınırı, kapsül invazyonu dikkate alınarak yapılan çok değişkenli analizde; tümör çapı ($p=0.04$), evre ($p=0.005$), N evresi ($p=0.02$), kapsül invazyonu ($p=0.01$) ve radyoterapi süresi ($p=0.004$) yerel-bölgesel hastaliksız sağkalım açısından anlamlı prognostik faktörler olarak belirlendi.



Şekil 1. Evre grubu ve sağkalım.

Yaş, cinsiyet, tümör diferansiyasyonu, tümör çapı, evre, T evresi, N evresi, boyun diseksiyonu, kesi sınırı, kapsül invazyonu ve yineleme varlığı dikkate alınarak yapılan çok değişkenli analizde tümör çapı ($p=0.03$), N evresi ($p=0.003$), evre ($p=0.001$), kapsül invazyonu ($p=0.03$), radyoterapi süresi ($p=0.01$) ve yineleme olması ($p=0.0001$) anlamlı prognostik değişkenlerdi.

Erken ve geç toksisite kabul edilebilir sınırlar içinde kaldı. Toksikite nedeniyle kaybedilen hasta yoktu. Lhermitte bulgusu bir hastada ortaya çıktı, fakat kalıcı miyelit gelişmedi. Takiplerde çoğu hastada ağız kuruluğu, bir hastada boyun fibrozisi ortaya çıktı. Beş olguda trismus gelişti. İkinci primer tümör olarak bir hastada rektum kanseri gelişti, fakat bu hasta dil tümörünün progresyonu nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Dilin ön 2/3 bölümü kanserlerinin tedavisinde kullanılan iki ana modalite cerrahi ve radyoterapidir. Tedavi seçimi tümör evresi, yerleşimi, tümör histolojisi, derecesi, hastanın yaşı, genel durumu, tercihi ve tedavi faktörlerine (hastanın yaşadığı ortamda veya uygun uzaklıkta oral kavite tümörleri tedavisinde deneyimi olan tedavi merkezlerinin bulunması) bağlıdır. Dolayısıyla tümör konseyinde görüşülerek her bir olguya uygulanacak en uygun tedavinin seçilmesi gerekmektedir.

Klinik olarak $T_{1-2} N_0 M_0$ olarak evrenmiş evre I ve II dil kanserleri genellikle tek tedavi modalitesi ile tedavi edilmektedir. Bu da cerrahi tedavi veya radyoterapidir. Her iki tedavi modalitesi de eşit derecede lokal kontrol oranı sağlamaktadır.^[1-3,5] İyi diferansiye ve 1 cm'den küçük epidermoid dil kanserlerinde geniş lokal eksizyon şeklinde bir cerrahi tedavi seçilebilir.^[3,6] Tümör her yönden en az 1-1.2 cm normal dokuyu içerecek şekilde eksize edilmelidir.^[1,6] Radyoterapi tedavilerinden olan brakiterapi de T_1 ve erken T_2 tümörleri için uygun bir yöntemdir.^[3,6] Yalnız brakiterapi ile tedavi edilmiş erken evre dil kansinomlarında %85-90 lokal kontrol sağlanmaktadır.^[5] Dilin arka kısmının kansinomlarında tümörün geniş eksizyonla çıkarılması ve rekonstrüksiyonun yapılması zordur. Bu hastaların eksternal radyoterapi ve interstisyel implant ile tedavileri önerilmektedir.^[6] Erken evre dil kanserlerinde kombine tedavi uygulamak iyi bir tercih değildir. Erken evre tümör için gereksiz ve fazla bir tedavi sayıl-

maktadır. Tümörü erken evrede olup yeterli derecede normal doku eksize edilmemiş olgularda (cerrahi sınır yakınlığı 1-2 mm olan tümörlerde), cerrahi sınır pozitifliğinde, rezidü tümörü olanlarda, elektif boyun diseksiyonu rutin olarak yapılmamış olgularda mümkünse yeniden ameliyat uygulanmalıdır. İkinci ameliyatın hasta tarafından kabul edilmemesi ya da ilgili hekim tarafından uygun görülmemesi durumunda radyoterapi uygun bir tedavi seçeneğidir.

Çalışmamızda dil kanseri tanısı konan hastaların büyük bir kısmı evre III-IV ($T_{2-4} N_{1-3} M_0$) tümörlü hastalardı. Bu tümörler genellikle kombine tedavi modalitesi ile tedavi edilmektedir. Genellikle önce cerrahi tedavi (parsiyel/hemi/total glossektomi+boyun diseksiyonu) yapılmakta, radyoterapi ameliyat sonrası eksternal radyoterapi şeklinde ameliyattan genellikle 2-4 hafta sonra uygulanmaktadır.

Radyoterapi, büyük primer tümör varlığında (pT_3, pT_4), cerrahi sınırın yakın ya da pozitif rapor edildiği durumlarda, rezidü tümörlerde, az diferansiyeli-indiferansiyeli tümörlerde, cilt-ciltaltı tutulumlarında, perinöral invazyon varlığında, iki veya daha fazla bölgesel lenf bezi tutulumunda, lenf bezi kapsül ya da çevre yumuşak doku yayılımlarında ve damar-sinir paketi invazyonlarında uygulanmaktadır.^[2,3,5,6,8-10]

Yalnız primer radyoterapi ile yapılan tedavilerde elde edilen sonuçlar, cerrahi ve radyoterapiden oluşan kombine tedaviye göre daha kötüdür.^[6,11,12] Radyoterapi sonrası yinelemede, cerrahi kurtarma sonuçları da iyi değildir. Yuen ve ark.^[13] yalnız radyoterapi ile tedavi edilen yerel ve/veya bölgesel yineleme ortaya çıkmış 47 hastada cerrahi kurtarma işlemi ile yalnız yerel yinelemeli hastalarda %39, yerel-bölgesel yinelemeli hastalarda %27 ve yalnız bölgesel yinelemeli hastalarda %68 oranında beş yıllık sağkalım bildirmişlerdir. Tüm grup için yerel ve/veya bölgesel başarısızlık oranı %62'dir.^[13]

Dil kanserinde boyun hastalığının tedavisi özellikle önemlidir. Boyun yayılımları dil kanserlerinde diğer oral kavite tümörlerine göre daha sık ortaya çıkar. Klinik evre I ve II ($T_1-T_2 N_0 M_0$) olan hastalarda boynun hastalık riski için elektif bir tedavi yapılmadığı takdirde, hastaların %25-30'unda hastalık seyri sırasında bölgesel lenf bezi yayılımları gelişir.^[1,6,8] T_2 ya da daha büyük boyutlu kanserlerde gizli boyun yayılımı oranı %40'ı aşmaktadır.^[14] Bu nedenle pri-

mer tümör uygun bir teknikle eksize edildikten sonra tek taraflı ya da iki taraflı boyun diseksiyonu yapılmalıdır.^[15] Tümör kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması da servikal lenf bezi yayılım riskini artırır.^[1,16,17] Dolayısıyla boyun hastalığı olmayan hastalarda primer tümör radyoterapiyle tedavi edilecekse bölgesel lenf bezleri de ışın alanı içine alınmalı, cerrahi tedavi yapılacaksa elektif boyun diseksiyonu ilave edilmelidir. Tanıda boyunda lenf bezi yayılımı varsa, yapılan boyun diseksiyonu terapötik boyun diseksiyonu şeklinde adlandırılır.^[18,19]

Al-Rajhi ve ark.^[20] cerrahi ile tedavi edilmiş dil kanserli olgularda tümör kalınlığının 10 mm'den az olması ve rezeksiyon sınırının 5 mm'den fazla olmasının lokal kontrol ve sağkalım için anlamlı prognostik faktörler olduğunu belirlemişlerdir. Sessions ve ark.nın^[21] bildirdiği 320 dil kanseri hastasında cerrahi sınır yakınlığı ya da pozitifliğinin hastaliksız sağkalım süresi üzerine anlamlı olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir.

Dil kanseri tanılı hastalarda prognostik faktörleri değerlendiren çeşitli çalışmalarda primer tümörün kalınlığı ve çapının tedavi sonuçlarını etkileyen faktörler olduğu belirtilmiştir.^[22,23] Çalışmamızın analizinde de, tümör çapının 4 cm'den büyük olmasının, genel ve hastaliksız sağkalım açısından prognozu olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olduğu belirtilmiştir.

Tankere ve ark.^[24] cerrahi ve radyoterapiyle tedavi edilmiş 137 T_4 yassı epitel hücreli karsinom olgusunda, lenf bezi tutulumunun ve ekstrakapsüler yayılımın olmasının kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Hosokawa ve ark.^[25] $T_{1-2}-N_0M_0$ dil kanseri olgularında eksternal radyoterapi ve ^{137}Cs ile brakiterapi şeklinde yapılan kombine tedavi süresinin lokal kontrol oranına etkisini araştırmış ve tedavi süresinin 43 günü aşmasının lokal kontrol oranına olumsuz etkisi olduğunu belirlemişlerdir. Mendelhal ve ark.nın^[26] çalışmasında da radyoterapi süresi 40 günün altında olan 21 hastanın 16'sında (%76) lokal kontrol sağlanırken, 40 günden uzun süren 14 hastanın beşinde (%36) lokal kontrol sağlanabilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda interstisyel tedavi ile eksternal radyoterapi arasındaki sürenin uzamasının tedavi sonuçlarını etkileyebileceğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda, brakiterapi uygulanan dört hastanın üçünde radyoterapi yedi haftada tamamlanmıştır.

Langendijk ve ark.nun^[27] cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen oral kavite tümörlü hastalarda radyoterapi süresinin genel sağkalıma etkisini değerlendirdikleri çalışmada, genel sağkalım oranı radyoterapi süresi altı haftadan kısa olan hastalarda %74, sekiz haftayı geçen hastalarda %50 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, toplam tedavi süresinin yedi haftayı geçmesi hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı olumsuz etkilemiştir.

Birçok dil kanserli hastada tümör, komplikasyon gelişmeden ortadan kaldırılrsa da az sayıda hastada radyoterapinin erken ve/veya geç dönem komplikasyonlarının gelişmesi kaçınılmazdır. Çalışmamızdaki hastalarda radyoterapinin erken ve geç yan etkileri ve komplikasyonları kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur.

Sonuç olarak, kombine tedavi evre III ve IVA dil kanseri tanılı hastalarda uygun bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi ve radyoterapiyle tedavi edilen hastalarda kapsül invazyonu, tümör çapı, evre, radyoterapi süresi ve yerel-bölgesel kontrol genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Boyle JO, Strong EW. Oral cavity cancer. In: Shah JP, editor. Cancer of the head and neck. London: BC Decker; 2001. p. 100-26.
- Hsu IC, Phillips TL. Oral cavity cancer. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. Textbook of radiation oncology. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. p. 457-76.
- Kunkler I. Mouth, secondary node of neck, tonsil, nasopharynx, paranasal sinuses, ear, salivary glands. In: Bomford CK, Kunkler IH, editors. Textbook of radiotherapy. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 345-77.
- Ridgej A, Glisson BS, Horwitz EM, Meyers MO. Head and neck tumors. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. Cancer management: a multidisciplinary approach, 8th ed. New York: CMP Healthcare Media; 2004. p. 39-86.
- Cooper JS. The oral cavity. In: Cox JD, Kian Ang K, editors. Radiation oncology: rationale, technique, results. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 219-54.
- Emami B. Oral cavity. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 981-1002.
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ, Murphy SP, et al. AJCC cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Karadeniz AN. Baş-boyun ve tiroid kanserleri. In: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editors. Klinik Onkoloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000. s.161-200.
- Zelesky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong J, Spiro RH, Shah JP, et al. Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. Head Neck 1990;12:470-5.
- Gilbert EH, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the oral tongue and floor of mouth: fifteen years' experience with linear acceleration therapy. Cancer 1975; 35:1517-24.
- Kazem I, van den Broek P. Planned preoperative radiation therapy vs. definitive radiotherapy for advanced laryngeal carcinoma. Laryngoscope 1984;94:1355-8.
- Bamberg M, Schulz U, Scherer E. Postoperative split course radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:515-9.
- Yuen AP, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Kwong D. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:779-82.
- Vermund H, Brennhovd I, Kaalhus O, Poppe E. Incidence and control of occult neck node metastases from squamous cell carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10:2025-36.
- Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. Head Neck 1999;21:517-25.
- O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. Oral Oncol 2003;39:386-90.
- Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. Head Neck 1997;19:205-10.
- Fakih AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. Am J Surg 1989;158:309-13.
- Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck 2000;22:34-41.
- Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J, Saleem M, Mourad W, Al-Otieschan A, et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. Oral Oncol 2000;36:508-14.
- Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. Laryngoscope 2002;112:616-25.
- Matsuura K, Hirokawa Y, Fujita M, Akagi Y, Ito K. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:535-9.
- 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;44:46-51.
- Tankere F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt

- J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* 2000;110:2061-5.
25. Hosokawa Y, Shirato H, Nishioka T, Tsuchiya K, Chang TC, Kagei K, et al. Effect of treatment time on outcome of radiotherapy for oral tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:71-8.
26. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. T2 oral tongue carcinoma treated with radiotherapy: analysis of local control and complications. *Radiother Oncol* 1989;16:275-81.
27. Langendijk JA, de Jong MA, Leemans CR, de Bree R, Smeele LE, Doornaert P, et al. Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:693-700.