



OLGU SUNUSU

25 YAŞ ALTI GENÇ ERİŞKİNLERDE DİL KANSERİ: 2 HASTAYA AİT GÖZLEMLERİMİZ

Dr. Sinan KOCATÜRK¹, Dr. Ünsal HAN², Dr. Şemsettin OKUYUCU¹, Dr. Atatürker ARIKÖK²

¹SSK Ankara Eğitim Hastanesi, II. KBB Kliniği, Ankara, Türkiye,

²SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Skuamoz hücreli dil kanseri; genç hastalarda yaşlı hastalara göre farklı etyolojik, onkolojik ve klinik özellikler göstermektedir. Klinik gözlemler, dil kanserinin genç hastalarda yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında, daha agresif seyrettiği ve sağkalımın daha kötü olduğu yönündedir. Bu makalede 20 ve 22 yaşında iki hastaya ait gözlemlerimiz sunulmuştur. Her iki hastamızda da primer tümöre ve boyuna agresif tedaviler uygulanmıştır. Bir hastamız postoperatif 11. ayda primer nüks sebebiyle kaybedilirken diğer hastamız postoperatif 14. ayda nüksüz olarak takip edilmektedir. Her iki hastamızda da p53, p21 ve p27 negatif bulunmuştur. Klinik gözlemlerimiz literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Dil kanseri, genç erişkin

TOXICITY OF LOCAL ANESTHETICS ADMINISTERED FOR TONSILLECTOMY

SUMMARY

Squamous cell carcinomas of the oral tongue have different etiologic, oncologic and clinical specifications in young adults than older patients. Clinical observations indicate that tongue cancers in young adults are more aggressive and have worse prognosis than in older patients. In this study, observations for two patients, 20 and 22 years of age are presented. Both patients underwent an aggressive therapy for the primary tumor and neck. One patient died in the postoperative 11th month, because of primary recurrence and the other one is under control without any recurrence in the 14th postoperative month. Tumors of both patients were negative for p53, p21, p27. Our clinical observations are presented and discussed in the light of current literature.

Keywords: Tongue carcinoma, young adults

GİRİŞ

Yassı hücreli dil kanseri sıklıkla 50 yaş üstü erkek hastalarda görülmesine rağmen son yıllarda genç hastaların oranında artış olmaktadır^{1,2}. Dil kanserinin genç hastalar arasında görülme sıklığı 1950'li yıllarda %5.3 iken bu oranının 1980'li yıllarda %7.2'ye yükseldiği bildirilmiştir³. İngiltere'de genç erişkin hastalarda %1 oranında⁴ görülen dil kanserinin ülkemiz için ensidans oranları bilinmemektedir.

Dil kanserinin genç hastalarda yaşlı hasta grubuna göre daha agresif seyrettiği, loko-rejiyonel nüks ve sağkalım oranlarının daha kötü olduğu bir çok hekimin ortak görüşüdür. Bu hastalarda primer tedavi ile nükslerin ortaya çıkış zamanı arasındaki süre de yaşlı hastalardan daha kısadır (39 ay yerine 14 ay)⁵. Ancak, genç hasta grubuna nadir rastlanması istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşmayı zorlaştırmaktadır.

Etyolojik bakımdan önemli bir gözlem; yaşlı hasta grubunda kesin etyolojik faktörler arasında sayılan sigara ve alkol kullanımının genç hastalarda sıklıkla geçerli olmadığıdır⁶. Bu grupta karsinojen maddelere maruz kalırsa bile malign transformasyon için geçen süre daha kısadır⁷. Genç hastalarda genetik yatkınlık (p53, p21, p27 protein ekspresyonu) ön plana çıkmaktadır^{3,8}.

Histopatolojik yönden önemli bir gözlem de, genç hastalarda cerrahi sınır invazyon paternlerinin yaşlı hasta grubuna göre farklılık gösterdiği⁵. Bu spesifik invazyon paterninin yüksek loko-rejiyonel nüks oranlarından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür⁹.

Klinik gözlemler, farklı etyolojik ve onkolojik özelliklerinden dolayı genç hastalarda görülen yassı hücreli dil kanseri ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir¹⁰. Bu makalede son 3 yıl içinde kliniğimizde dil kanseri tanısıyla opere edilen 2 genç hastaya (<25 yaş) ait gözlemlerimiz literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

OLGU 1

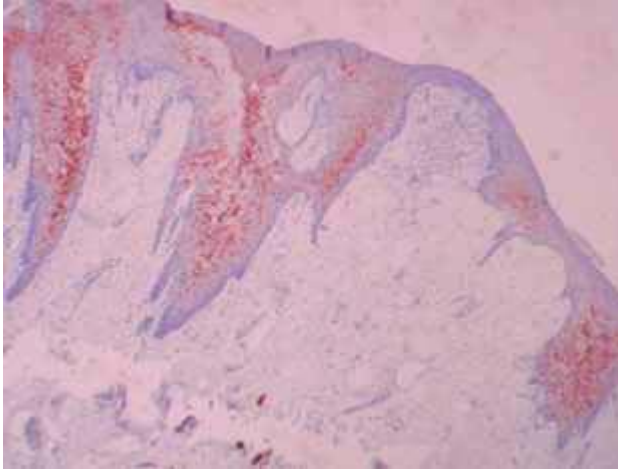
22 yaşında kadın hasta, sol tarafta dilinin lateral 1/3 orta-arka kısmında iyileşmeyen ülserle yara ve geçmeyen sol kulak ağrısı şikayetiyle başvurdu. Evli ve 1 çocuk annesiydi. Anamnezinde sigara ya da

İletişim kurulacak yazar: Dr. Sinan KOCATÜRK, SSK Ankara Eğitim Hastanesi, II. KBB Kliniği, Ankara, Türkiye, Tel: +90 312 4473735, Faks: +90 312 3186690, E-mail: sinankocaturk@yahoo.com

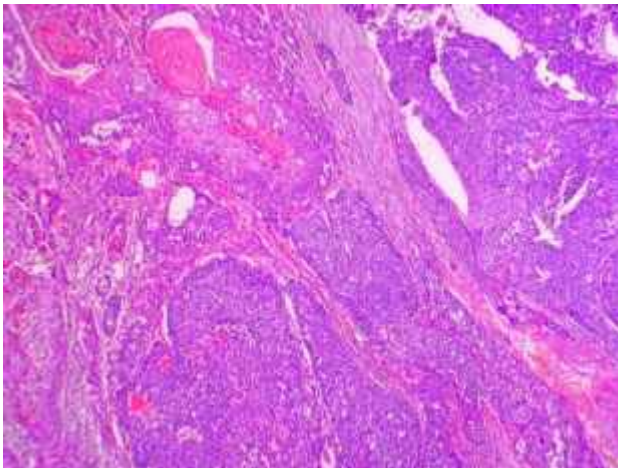
Gönderilme tarihi: 1 Eylül 2003, revizyon isteme tarihi : 22 Aralık 2003, yayın için kabul edilme tarihi: 23 Aralık 2003



alkol yoktu. Ailesinde dil kanseri yoktu. Manuel muayenede 2.5 cm çapında ülserasyon gösteren ağrılı kitle tespit edildi. Dil hareketleri normaldi. Bilgisayarlı tomografik incelemede mandibula tutulumu izlenmedi. Manyetik rezonans incelemesinde tümörün orta hattı geçmediği, ağız tabanına doğru invazyon göstermediği görüldü. Palpasyonla yapılan boyun muayenesinde lenfadenopati tespit edilmedi. Boyun bilgisayarlı tomografik incelemesinde metastatik lenfadenopati düşündürülecek bulgulara rastlanmadı. Kitleden yapılan biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom geldi. T2N0M0 (AJCC 1998) olarak evrelendi. Hastaya paramedian mandibulotomi yaklaşımıyla hemiglossektomi ve ipsilateral supraomohyoid boyun diseksiyonu uygulandı. Postoperatif dönemde yara iyileşmesi ve mandibulotomiye bağlı problem yaşanmadı. Histopatolojik raporda primer tümörün en yakın bölgede 1 cm.lik güvenlik sınırından rezeke edildiği ve cerrahi sınırların temiz olduğu rapor edildi. Boyun diseksiyonu spesimeninin histopatolojik incelemesinde seviye I'de tek lenf nodunda metastaz saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede HPV pozitif bulundu (Resim 1). p21, p27, p53 ise negatif tespit edildi (Resim 2).

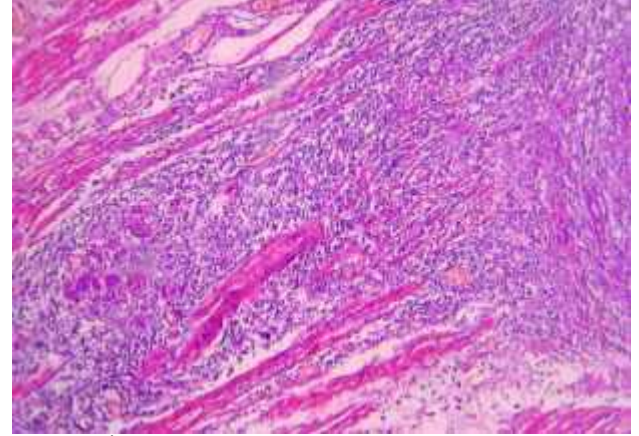


Resim 1: İmmünohistokimyasal olarak HPV pozitifliği

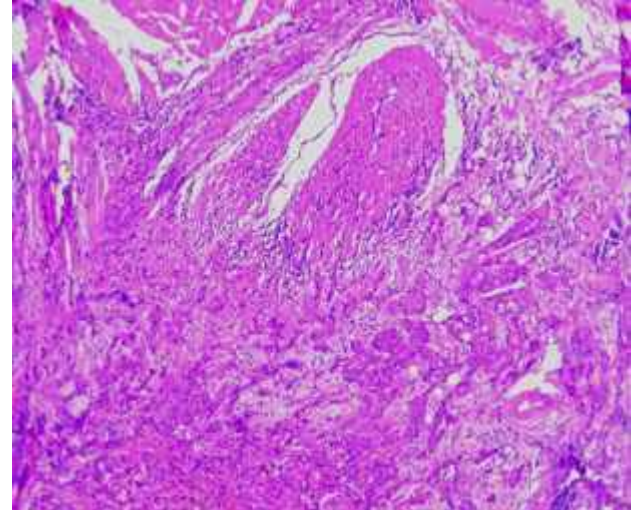


Resim 2: İmmünohistokimyasal olarak p57 negatif

Tümörün agresif seyredeceği düşünülerek hastaya postoperatif radyoterapi verildi. Radyoterapi sırasında mandibulotomiye bağlı komplikasyonla karşılaşmadı. Hasta aylık takiplerle izleme alındı. 6 ayda primer nüks tespit edildi. Tekrar opere edilen hasta kemoterapi protokolüne alındı ancak postoperatif 11. ayda primer nüks sebebiyle kaybedildi.



Resim 3: İmmünohistokimyasal olarak p27 negatif



Resim 4: İmmünohistokimyasal olarak p21 negatif

OLGU 2

20 yaşında erkek hasta dilinin sağ ön -orta 1/3 kısmında iyileşmeyen ülsera yara şikayetiyle başvurdu. Anamnezinde sigara ve alkol yoktu. Ailesinde dil kanseri anamnezi yoktu. Manuel muayenede 2.5-3 cm boyutunda sert, ağrılı, ülsera ve orta hattı geçmeyen kitle tespit edildi. Dil hareketleri normaldi. Alınan biyopsi sonucu yassı hücreli tümör geldi. Bilgisayarlı tomografik incelemesinde mandibula tutulumu yoktu. Boyunun palpasyonla muayenesinde ipsilateral seviye 2 de 1-1.5 cm'lik lenfadenopati ile kontralateral boyunda seviye 2 de 1-1.5 cm'lik lenfadenopati tespit edildi. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde mandibula tutulumu tespit edilmedi ve boyunda seviye 2'ye uyan bölgede reaktif lenfadenopati rapor edildi. T2N2M0 (AJCC



1998) olarak evrelendi. Hastaya pull-through hemiglossektomi ve ipsilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu, kontralateral supraomohyoid boyun diseksiyonu uygulandı. Histopatolojik raporda primer tümörün en yakın 1 cm'den rezeke edildiği ve cerrahi sınırların temiz olduğu rapor edildi. Boyun diseksiyonu spesimeninin histopatolojik incelemesinde metastaza rastlanmadı. İmmünohistokimyasal olarak HPV, p21, p27, p53 negatifti. Genç hasta olması ve tümörün agresif seyredeceği düşüncesiyle radyasyon onkoloğu ile konsülte edilerek postoperatif radyoterapi verildi. Radyoterapiye bağlı komplikasyonla karşılaşmadı. Hasta postoperatif 14. ayda nüksüz olarak aylık takiplerine gelmektedir.

TARTIŞMA

Genç erişkinlerde dil kanserine nadir olarak rastlanılmakta, sağkalım oranları bakımından tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı yazarlarca genç hastaların sağkalım oranlarının, yaşlı hastalara göre daha kötü olduğunu belirtirken¹¹, her iki grup arasında fark olmadığını belirten yazarlar da bulunmaktadır¹². Klinik gözlemler; genç hasta grubunda dil kanserinin yaşlı hasta grubuyla karşılaştırıldığında daha agresif gittiği şeklindedir. Ancak bu durum her zaman doğru değildir⁴. Kendi serimizde de 2 hastadan biri hastalısız yaşamaktadır. Literatür incelendiğinde genç erişkin kavramı bazı yazarlarca 30 yaş altı, bazılarında da 40 yaş altı olarak ele alınmıştır. Bu nokta çalışmaları karşılaştırmakta zorluk yaratmaktadır.

Dil kanserinde tümör büyüklüğü (T evresi) ve rejyonal metastazlar (N evresi) sağkalım oranlarını düşüren faktörlerin başında gelmektedir^{13,14}. Rejyonel metastaz riski "T" evresi, "tümör derinliği", tümör diferansiyasyonu, perinöral ve perivasküler invazyon varlığıyla orantılıdır^{15,16,17,18}. Maddox okkült metastazlar için tümör boyutu, perinöral invazyon ve cinsiyet olmak üzere üç risk faktörü belirlemiştir¹⁹. Dil kanserinde gizli metastaz riskini saptayabilmek amacıyla, keratinizasyon derecesi, nükleer polimorfizm, mitoz derecesi, invazyon paterni ve lenfoplasmatik infiltrasyon özelliklerini içeren İnvazif Hücre Değerlendirme Sistemini (İHDS) tanımlamıştır. Russolo, İHDS sisteminin gizli metastazları belirlemede etkinliğinin %90 olduğunu ve İHDS parametrelerinin kullanılmasıyla gereksiz veya fazla tedavi oranının %65.5'den %17.2'ye düşürüldüğünü bildirmiştir²⁰. N0 boyunlarda bekle-gör gibi bir tedavi yaklaşımını da savunanlar varsa da^{15,19,21,22}, primer tümör rezeksiyonuyla eş zamanlı yapılan boyun diseksiyonu sağkalımı pozitif yönde etkilemektedir²³. Lydiatt ve ark., T1 tümörlerde boyun diseksiyonu

yapılan grupta yapılmayan grupla kıyaslandığında 5 yıllık sağkalımın % 50'den %91'e yükseldiğini bildirmiştir. Aynı oranlar T2 tümörler için % 3'den % 55'e çıkmaktadır²³. İki olguluk genç hasta serimizde, primer tümör rezeksiyonuyla eş zamanlı boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Ayrıca tümörün agresif seyredeceği düşüncesiyle postoperatif radyoterapi verilmiştir.

Histopatolojik olarak yakın cerrahi sınır güvenliği (< 5mm), perinöral invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve tümör kalınlığı da sağkalımı etkilemektedir^{13,23}. Kurokawa ve ark. 4 mm'den büyük invazyonlarda lenf nodu metastaz riskinin arttığını göstermiştir⁴. Kyomoto ve Iwai preoperatif manyetik rezonans görüntüleme tekniğiyle yaptıkları çalışmalarından elde ettikleri sonuçlar sonrasında 6 mm'den büyük invazyonlarda boyun lenf nodlarına metastaz riski olduğunu bildirmişlerdir²⁵. Alataş ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 10 mm'nin üzerindeki tümör kalınlığının lenf nodu metastazı bakımından risk faktörü olarak görülebileceği belirtilmiştir²⁶. Fukano ve ark. dil kanserinde 5 mm ve üzerindeki tümör kalınlığı olan olgularda elektif boyun tedavisi (cerrahi-radyoterapi) yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir²⁷. Bizim serimizde, hastalardaki tümör kalınlığı sırasıyla 5 ve 8 mm'dir. Kaybedilen hastamızda tümör kalınlığının 8 mm olması ve histopatolojik olarak boyun metastazlarının bulunması bu görüşleri desteklemektedir. Ancak histopatolojik olarak perinöral invazyon, lenfo-vasküler invazyon tespit edilmemiştir.

Tümör derinliği, perinöral ve perivasküler invazyonun, primer tümör rekürrensi için belirleyici olduğu bir çok yazarın ortak görüşüdür^{18,28}. Primer nüksü etkileyen diğer bir faktörde yakın cerrahi sınır güvenliğidir. Aygenç ve ark. pozitif veya yakın cerrahi sınır bildirilen hastalarının tümünde sorunun medial cerrahi sınırdaki olduğu belirtmiştir²⁹.

Hicks 1 cm'den daha yakın olan rezeksiyonlarda lokal rekürrens oranlarının daha yüksek olduğunu belirlemiştir¹⁶. Her iki hastamızda da cerrahi sınırlar en az 1 cm olmak üzere temiz gelmiştir. Rezeksiyon sırasında 3 boyutlu düşünülmesi ve özellikle medial cerrahi sınırların frozen ile kontrol edilmesi uygun olacaktır.

Cerrahi sırasında yapılan frozen incelemesinin negatif geldiği ancak kesin histopatolojik raporun pozitif geldiği vakalarda primer nüks oranının arttığı bilinmektedir. Bu duruma gergin dil kaslarının kontraksiyona gelerek tümörlü cerrahi sınırı gizlediği düşünülmektedir^{13,23}. Bu bakımdan rezeksiyona başlangıç aşamasında cerrahi



güvenlik sınırının frozen incelemesine gerektirmeyecek şekilde en az 1.5 -2 cm'den yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Genç hasta grubunda kötü sağkalım oranlarında hastalara uygulanan yetersiz tedavi protokolleri sorumlu olabilir. Bir çok cerrah sağlıklı genç hastalarda genişletilmiş ve ciddi morbiditesi olan tedavi protokolleri önermeyebilmektedir. Bizim 2 hastamıza da cerrahi ve adjuvan agresif tedaviler (radyoterapi-kemoterapi) uygulanmıştır.

Genç hasta grubunda p53 gen mutasyonunun prognoza etkisi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılara göre p53 mutasyonu ya da p53 protein akümüasyonu yüksek derecede tümör nüksü ve genel olarak sağkalımın kısalığı ile bağlantılıdır^{30,31}. Atula ve ark. p 53 gen mutasyonu ile hem genç hemde yaşlı hastalarda prognoz bakımında ilişki bulmuştur⁵. Koch ve ark., skuamoz hücreli baş boyun tümörü olan hastalarda p53 mutasyonunu sigara içen grupta içmeyenlere göre daha yüksek oranda bulmuştur³². Sorensen ve ark., hem sigara içen hemde içmeyenlerde p53 mutasyonuna çok düşük oranda rastlamışlardır³³. Bizim 2 hastamızda p 53 gen mutasyonuna rastlanmamıştır.

p21 pozitif olan baş boyun kanserli hastalarda negatif olanlara göre 5 yıllık sağkalım oranlarının değişmediği ancak p21 protein ekspresyonunun lenf nodu metastazlarıyla korelasyon gösterdiği belirtilmiştir³⁴. Kapranos ve ark. ise p21 pozitifliğinin stage III ileri evre hastalarda prognostik değerinin olduğunu, p53 ve p27 ekspresyonunun p21 pozitifliğine etkisi olmadığını belirtmişlerdir³¹. Yine aynı yazarlara göre lenf metastazı olan ve p21 ekspresyonu olan hastalarda p21 pozitifliği kemoterapiye tümör cevabının iyi olacağını düşündürülebilir. Bizim iki vakamızda da p27 ve p21 negatif bulunmuştur.

Dil kanseriyle Human Papilloma Virus (HPV) arasındaki ilişki tartışmalıdır. Miller ve White , HPV' un normal oral mukozada da bulunabildiğini ve kanserin asıl sebebinden ziyade gelişiminde etkileyici bir faktör olabileceğini bildirmiştir³⁵. Bizim bir hastamızda HPV pozitifliği bulunmuştur.

Dil kanseri gelişiminde şüpheli lezyonlardan biride liken planus'dur. Barnard ve ark. Licken planus zemininde gelişen skuamoz oral karsinoma vakalarını sunmuştur³⁶. Barnard'a göre liken planus vakalarında % 5 oranında malignite gelişim riski bulunmaktadır. Bu bakımdan özellikle atrofik ve erozif tip liken palnus vakalarında malignite riski akılda tutulmalıdır⁴.

Sonuç olarak; genç hasta grubunda, N0 boyunlarda primer tümörle eş zamanlı boyun diseksiyonunun yapılması uygun olacaktır. Primer tümör rezeksiyonunda cerrahi güvenlik sınırının en az 1.5-2 cm'den geçmesi ve pN0 vakalarda da adjuvan radyoterapi verilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Ancak genç hasta grubun genetik yatkınlık (p53, p21, p27) ve sağkalımlarıyla ilgili olarak daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Silverberg E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1985;35:19-35 (PMID: 3917839)
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31 (PMID: 10200775)
3. Atula S, Grenman R, Laippala P, Syrjanen S. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:1313-1319 (PMID: 8956742)
4. Oliver RJ, Dearing J, Hindle I. Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. British dental journal 2000;188(7): 362-365 (PMID: 10816924)
5. Vargas H, Pitman KT, Johnson JT, Galati LT. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. Laryngoscope 2000;110: 1623-1626 (PMID: 11037814)
6. Jones JB, Lampe HB, Cheung HW. Carcinoma of the tongue in young patient. J Otolaryngol 1989;18:105-108 (PMID: 2716083)
7. Byers RM. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. A J Surg 1975;130:475-578 (PMID: 1166939)
8. Sakai E, Rikimaru K, Ueda M, Matsumoto Y, Ishii N, Enomoto S, Yamamoto H, Tsuchida N. The p53 tumor-suppressor gene and ras oncogene mutations in oral squamous-cell carcinoma. Int Cancer 1992;52:867-872 (PMID: 1459726)
9. Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. Head Neck 1999;21:408-413 (PMID: 10402520)
10. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A matched-pair analysis. Head Neck 1998;20: 363-368 (PMID: 9663661)
11. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. Head Neck 1994;16:107-111 (PMID: 8021128)
12. Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL. Cancer of the tongue in patients less than forty. Head Neck 2000;22:297-302 (PMID: 10748455)
13. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:44-51 (PMID: 10629481)



14. Nyman J, Mercke C, Lindstrom J. Prognostic factors for local control and survival of cancer of the oral tongue. *Acta Oncol* 1993;32:667-73 (PMID: 8260186)
15. Sun L, Leung SW, Su CY, Wang CJ. The relapse patterns and outcome of postoperative recurrent tongue cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:827-831 (PMID: 9251610)
16. Hicks WL Jr, North JH Jr, Loree TL, Maamoun S, Muulins A, Orner JB, Bakamjian VY, Shedd DP. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am J Otolaryngol* 1998;19:24-28 (PMID: 9470947)
17. Kaya S, Yılmaz T, Gürsel B, Saraç S, Sennaroğlu L. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue. *Am J Otolaryngol* 2001;22:59-64 (PMID: 11172216)
18. Hoşal AS, Ünal ÖF, Ayhan A. Possible prognostic value of histopathologic parameters in patients with carcinoma of the oral tongue. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:216-219. (PMID: 9592681)
19. Maddox WA. Hayes Martin lecture. Vicissitudes of head and cancer. *Am J Surg* 1984;148:428-432 (PMID: 6486306)
20. Russolo M, Giacomarra V, Papanikolla L, Tirelli G. Prognostic indicators of occult metastases in oral cancer. *Laryngoscope* 2002;112:449-452 (PMID: 12148852)
21. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989;158:309-313 (PMID: 2802032)
22. Jesse RH, Barkley HT Jr, Lindberg RD, Fletcher GH. Cancer of the oral cavity. Is elective neck dissection beneficial? *Am J Surg* 1970;102(4):505-508 (PMID: 5507338)
23. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993;15:308-312 (PMID: 8360052)
24. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takashi T. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 2002;24:731-736 (PMID: 12203797)
25. Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, Lee S, Yamashita T. Magnetic Resonance Determination of Tumor Thickness as Predictive Factor of Cervical Metastasis in Oral Tongue Carcinoma. *Laryngoscope* 2002;112:457-461 (PMID: 12148854)
26. Alataş N, Sungur A, Akyol U, Ünal F, Yılmaz T, Kaya s. Dilde epidermoid kanserde histopatolojik parametrelerin prognozla ilişkileri. *K.B.B ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2000;8(3): 202-210
27. 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;19:205-210 (PMID: 9142520)
28. Jones KR, Rigal-Lodge D, Reddick RL, Tudor GE, Shockley WW. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:483-485. (PMID: 1571116)
29. Aygenç E, Özdem C. Dil Yassı Hücreli Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Prospektif Çalışma Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 2002;1(4)
30. Shin DM, Lee JS, Lippman SM, Lee JJ, Tu ZN, Choi G, Heyne K, Shin HJ, Ro JY, Goepfert H, Hong WK, Hittelman WN. P53 expression : predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma *J Natl Cancer Inst* 1996;88:519-529 (PMID: 8606380)
31. Kapranos N, Stathopoulos GP, Manolopoulos L, Kokka E, Papadimitriou C, Bibas A, Yiotakis J, Adamopoulos G. P53, p21 and p27 protein expression in head and neck cancer and their prognostic value. *Anticancer Research* 2001;21:521-528 (PMID: 11299798)
32. Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 1999;109:1544-1551 (PMID: 10522920)
33. Sorensen DM, Lewark TM, Haney JL, Meyers AD, Krause G, Franklin WA. Absence of p53 mutations in squamous carcinomas of the tongue in nonsmoking and nondrinking patients younger than 40 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:503-506 (PMID: 9158397)
34. Tatemoto Y, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Kimura T: Expression of p53 and p21 proteins in oral squamous cell carcinoma: Correlation with lymph node metastasis and response to chemoradiotherapy. *Pathol Res Pract* 1998;194:821-830 (PMID: 9894247)
35. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. A retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:57-68 (PMID: 8843455)
36. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral-Cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993;22:421-424 (PMID: 8301608)