

بررسی ۲۰ ساله سرطان‌های زبان در انستیتو کانسر مجتمع بیمارستان امام خمینی

دکتر محمدرضا میر، عضو هیات علمی گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران

A 20 Years Evaluation of Cancer of the Tongue at Canter Institute Imam Khomeini Hospital (1978 - 1998).

ABSTRACT

Informations regarding 152 patients of cancer of tongue in cancer institute from 1978 to 1998 was collected and analyzed.

From these cases, 53.3 percent were male with a mean age of 54.49 years (SD=16.23) and the mean age of female was 2.5 years more than of male. Positive lymphadenopathy in men was positive and significantly more than that of female ($P<0.05$). The physical appearance of the tumor was ulcerative (66.7 percent). Most of the referrals were in the range of T1 (62.8 percent) and were operated. Information from 88 patients was evaluated and it was found that 23.9 percent of the patients has died. One year survival was 92.05 percent and 3 years survival 83.3 percent and it was confirmed that advanced stage of the illness decreases the survival rate ($P<0.001$).

Key Words: Cancer of tongue, survival in tongue cancer, squamous cell carcinoma.

چکیده

بیماری به شدت از احتمال بقا کاسته می‌شود
($P<0/001$).

مقدمه

بین سرطانهای حفره دهان بعد از سرطان لب، سرطان زبان از نظر شیوع رتبه دوم را داراست (۱). این کانسر جزء آن دسته از بدخیمی‌هایی می‌باشد که بسیاری از علل آن شناخته شده اند (سیگار، الکل، کمبود آهن، کمبود ویتامین A، عدم رعایت بهداشت دهان و دندان، ...). بنابراین تا حد زیادی قابل پیشگیری است. در کشورهای مختلف تفاوت بروز این بیماری نسبتاً زیاد است، مثلاً در کشورهای آسیایی و هندوستان، سرطانهای حفره دهان ۵۰ درصد کل سرطانها را به خود اختصاص داده در حالیکه این نسبت در آمریکا تنها ۳ درصد است (۲).

اطلاعات ۲۰ ساله (۱۳۷۷-۱۳۵۷) مربوط به ۱۵۲ بیمار مبتلا به سرطانهای زبان مراجعه کننده به انستیتو کانسر جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از این افراد، ۵۳/۳ درصد بیماران مرد بوده و میانگین سنی مراجعین ۵۶/۴۹ سال ($SD=16/23$) و متوسط سنی زنان حدود ۲/۵ سال بیشتر از متوسط سنی مردان است. نسبت مردان دارای لنفادنوپاتی مثبت به طور معنی داری بیشتر از زنان بود ($P<0/05$) و شکل ظاهری تومور عموماً اولسراتیو بوده (۶۶/۷ درصد) و پاتولوژی آنها عموماً SCC گزارش شده است (۸۷/۲ درصد). اکثر مراجعین در مرحله T1 قرار داشتند (۶۲/۸ درصد) و عموماً جراحی شده‌اند. اطلاعات ۸۸ بیمار مورد تجزیه و تحلیل بقا قرار گرفت و ملاحظه شد که ۲۳/۹ درصد بیماران فوت شده و احتمال بقای یک‌ساله ۹۲/۰۵ درصد و احتمال بقای سه‌ساله آنها ۸۳/۹۳ درصد بوده است و مشخص شد که با افزایش stage

۵۵/۳۱ سال ($SD=17/50$) بوده و متوسط سنی زنان حدود ۲/۵ سال بیش از مردان و ۵۷/۸۵ سال ($SD=14/65$) است (جدول ۱).

از این بیماران، ۱۳/۹ درصد سابقه استعمال سیگار داشته و در ۳/۳ موارد سابقه ابتلای به این بیماریها در خانواده آنها وجود داشته است. تعداد ۷ بیمار (۴/۶ درصد)، سابقه لکوپلاکی قبلی به همراه دیسفاژی داشته اند و در ۳۱/۶ درصد موارد لنفادنوپاتی مثبت دیده شده است (جدول ۲). بررسی های بیشتر نشان داد که نسبت مردان دارای لنفادنوپاتی مثبت دیده شده است. بررسی های بیشتر نشان داد که نسبت مردان دارای لنفادنوپاتی مثبت ۲۳/۵ درصد بوده ولی این نسبت در زنان ۴۰/۸ درصد می باشد (جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مبتلایان به سرطان زبان بر حسب وجود لنفادنوپاتی به تفکیک جنس - انستیتو سرطان ۱۳۵۷-۱۳۷۷

| جنس | لنفادنوپاتی | | نداشته | | جمع | |
|-----|-------------|------|--------|------|-------|------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| مرد | ۱۹ | ۲۳/۵ | ۶۲ | ۷۶/۵ | ۸۱ | ۱۰۰ |
| زن | ۲۹ | ۴۰/۸ | ۴۲ | ۵۹/۲ | ۷۱ | ۱۰۰ |
| جمع | ۴۸ | ۳۱/۶ | ۱۰۴ | ۶۸/۴ | ۱۵۲ | ۱۰۰ |

$$\chi^2 = 5.29; df = 1; P = 0.021$$

این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). شکل ظاهری تومور در ۶۶/۷ درصد موارد اولسراتیو در ۱۳/۹ درصد موارد توده ای بوده است (جدول ۳).

جدول ۳: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مبتلایان به سرطان زبان بر حسب شکل ظاهری تومور - انستیتو سرطان ۱۳۵۷-۱۳۷۷

| شکل ظاهری تومور | تعداد | | درصد |
|-----------------|-------|-------|-------|
| | تعداد | درصد | |
| اولسراتیو | ۸ | ۵/۶ | ۵/۶ |
| اندوفیثیک | ۸ | ۵/۶ | ۵/۶ |
| انفیلتراتیو | ۱۶ | ۱۱/۱ | ۱۱/۱ |
| توده ای | ۲۰ | ۱۳/۹ | ۱۳/۹ |
| وروکوز | ۴ | ۲/۸ | ۲/۸ |
| نامشخص | ۸ | - | - |
| جمع | ۱۵۲ | ۱۰۰/۰ | ۱۰۰/۰ |

پاتولوژی این بیماران اکثراً SCC بوده (۸۷/۲ درصد) و

این مطالعه با هدف بررسی اپیدمیولوژیک این بیماری در ایران و محاسبه احتمال بقای آنها طراحی شده است.

روش و مواد

در یک مطالعه case series، اطلاعات مربوط به بیماران مبتلا به سرطان زبان که در فاصله سالهای ۱۳۵۷ تا ۱۳۷۷ به انستیتو کانسر مراجعه نموده اند از پرونده های آنان استخراج شد (۱۵۲ نفر) و پس از بررسی های اپیدمیولوژیک و تعیین توزیع سنی و جنسی افراد و مطالعه سایر ویژگیهای آنها از طریق تلفن و تماسهای تلفنی و مکاتبه ای، تلاش گردید که وضعیت کنونی بیماران مشخص شود. سپس با تهیه جدول طول عمر برای بیمارانی که وضعیت کنونی آنها مشخص است احتمالات بقا محاسبه گردید. برای محاسبه احتمالات بقا، اطلاعات ۸۸ بیمار (حدود ۵۸ درصد) آنها جمع آوری و مورد استفاده قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از بسته نرم افزاری SPSS for Windows استفاده شد.

یافته ها

بررسی ها نشان داد که ۸۱ بیمار (۵۳/۳ درصد) مرد و ۷۱ بیمار (۴۶/۷ درصد) زن بوده اند. میانگین سنی این افراد ۵۶/۴۹ سال ($SD=16/23$) و عموماً در گروه سنی ۶۱ تا ۷۰ سال قرار داشته اند (۲۵/۷ درصد) و ۶۸/۴ درصد افراد در سن بالای ۵۰ سال بوده اند (جدول ۱). میانگین سنی مردان

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مبتلایان به سرطان زبان بر حسب سن به تفکیک جنس، انستیتو سرطان ۱۳۵۷-۱۳۷۷

| گروه سنی | مرد | | زن | | جمع | |
|----------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| < ۳۰ | ۹ | ۱۱/۱ | ۴ | ۵/۶ | ۱۳ | ۸/۶ |
| ۳۱-۴۰ | ۶ | ۷/۴ | ۶ | ۸/۵ | ۱۲ | ۷/۹ |
| ۴۱-۵۰ | ۱۳ | ۱۶ | ۱۰ | ۱۴/۱ | ۲۳ | ۱۵/۱ |
| ۵۱-۶۰ | ۱۶ | ۱۹/۸ | ۱۸ | ۲۵/۸ | ۳۴ | ۲۲/۴ |
| ۶۱-۷۰ | ۲۰ | ۲۴/۷ | ۱۹ | ۲۶/۸ | ۳۹ | ۲۵/۷ |
| > ۷۰ | ۱۷ | ۲۱ | ۱۴ | ۱۹/۷ | ۳۱ | ۲۰/۳ |
| جمع | ۸۱ | ۱۰۰ | ۷۱ | ۱۰۰ | ۱۵۲ | ۱۰۰ |

میانگین ۵۵/۳۱ ۵۷/۸۵ ۵۶/۴۹
انحراف معیار ۱۷/۵۰ ۱۴/۶۵ ۱۶/۲۳

سایر پاتولوژیها، ۱۲/۸ درصد موارد را تشکیل می دادند (جدول ۴).

کامل و در ۷/۷۴ درصد پرونده‌ها بهبودی نسبی ذکر شده و ۵ بیمار (۳/۳ درصد) نیز فوت نموده‌اند.

تحلیل بقا

با ارسال نامه و تماسهای تلفنی و مراجعه به پرونده‌های درمانگاهی بیماران، وضعیت نهایی ۸۸ بیمار با طول زمان پیگیری بیش از یک سال جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این بررسی‌ها نشان داد که ۲۳/۹ درصد این بیماران فوت شده‌اند و تنها ۱۳/۶ درصد زنده و بدون بیماری هستند.

متوسط طول عمر بیماران مورد بررسی ۴۱/۱۱ ماه با انحراف معیار ۲۹/۸۰ و احتمال بقای یک ساله آنها ۹۲/۰۵ درصد و احتمال بقای ۳ ساله ۸۳/۹۳ درصد بوده است (جدول ۶).

بررسی اثر متغیرهای مختلف بر احتمال بقا نشان می‌دهد که تنها پیشرفت بیماری (سیستم TNM) بر بقا به شدت اثر داشته و طول عمر هیچ یک از افراد با مرحله T3 به دو سال نرسیده و احتمالات بقا در مرحله T2 نیز به شدت از احتمال بقا در بیماران با مرحله T1 کمتر بوده است ($P < 0.001$), جدول ۷.

جدول ۴: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مبتلایان به سرطان زبان بر حسب پاتولوژی - انستیتو سرطان ۱۳۷۷-۱۳۵۷

| پاتولوژی | تعداد | درصد |
|--------------------------|-------|-------|
| Adenoid cystic carcinoma | ۵ | ۳/۴ |
| SCC | ۱۳۰ | ۸۷/۲ |
| Mucoepidermoid carcinoma | ۱ | ۰/۷ |
| Others | ۱۳ | ۸/۷ |
| نامشخص | ۳ | - |
| جمع | ۱۵۲ | ۱۰۰/۰ |

در ۹۱/۶ درصد موارد با شکل ظاهری اولسراتیو، پاتولوژی SCC داشته‌اند و در سایر اشکال ظاهری این نسبت تنها ۷۸/۶ درصد است (جدول ۵) و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$).

جدول ۵: توزیع فراوانی مطلق و نسبی مبتلایان به سرطان زبان بر حسب ظاهری و پاتولوژی - انستیتو سرطان ۱۳۷۷-۱۳۵۷

| پاتولوژی | SCC | سایر اشکال | جمع |
|------------|-------|------------|-------|
| شکل ظاهری | تعداد | درصد | تعداد |
| اولسراتیو | ۸۷ | ۹۱/۶ | ۸ |
| سایر اشکال | ۳۳ | ۷۸/۶ | ۹ |
| جمع | ۱۲۰ | ۸۷/۶ | ۱۷ |

$$t = 4.53; df = 1; P = 0.033$$

* پس از حذف موارد نامشخص

بحث

در بررسی که در سال ۱۳۷۶ همکاران انستیتو کانسر به عمل آورده‌اند، از بین ۶۷۹۰ بیمار مبتلا به کانسر، ۶۰ مورد آنها را (۰/۹ درصد) سرطان زبان گزارش نموده‌اند. در این بررسی، شایع‌ترین سرطان حفره دهان بعد از لب کانسر زبان بوده که در مردان بیشتر از زنان گزارش گردیده است. در مطالعه ما از ۱۵۲ نفر، ۸۱ مرد و ۷۱ زن مبتلا بوده و بیشترین تعداد مبتلایان بین سن ۶۰ تا ۷۰ سال گزارش شده‌اند. گرچه در بیماران ما بررسی نشده، ولی این بیماری ممکن است با سیروز کبدی و یا سندرم پلومر وینسون همراه باشد (۱). در این مطالعه ۴/۶ درصد بیماران سابقه لکوپلاکی داشته‌اند. دو نوع Ulcerative و Infiltrative فراوان تر بوده و نوع Exophitic کمتر به عمق تهاجم می‌کند. در بررسی ما از نظر پاتولوژی Squamous Cell Carcinoma (SCC)، بیشترین نوع بوده و در قسمت قدامی زبان تمایز بیشتری پیدا می‌کند (نسبت به قاعده زبان) و ۴۵ درصد سرطانهای زبان از کناره جانبی قسمت میانی بوجود می‌آیند (۲). متاستاز به عقده‌های

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که ۶۲/۸ درصد بیماران مورد بررسی (در سیستم T) در مرحله T1 قرار داشته و ۲۹/۵ درصد در T2 و ۷/۷ درصد در مرحله T3 واقع بوده‌اند.

در ۴۰/۳ درصد موارد، بیماران تنها جراحی شده‌اند و در ۳۰/۵ درصد موارد نه تنها جراحی شده بلکه یک درمان کمکی مانند رادیوتراپی یا شیمی درمانی (و یا هر دو) را نیز دریافت نموده‌اند. در بقیه موارد (۲۹/۲ درصد) درمانهای غیر جراحی را دریافت شده است.

نتیجه درمان اولیه بیماران در ۱۹/۳ درصد موارد بهبودی

ورید ژوگولار امتداد می‌یابد (۴). اکثر کانسره‌های زبان در زمانی که بیمار مراجعه می‌کند حداقل دو سانتیمتر قطر داشته و در بیماران ما ۶۲/۸ درصد در مرحله T1 بودند. قدم اصلی در درمان سرطان زبان جراحی و رادیوتراپی است و باید سعی شود ضمن اینکه تومور را درمان می‌کنیم فونکسیون زبان حفظ گردیده و در صورت لزوم گردن بیمار نیز درمان گردد.

لنفای گردن در مقایسه با سایر قسمت‌های حفره دهان بیشتر اتفاق افتاده است. گزارشات معتبر نشان دهنده آن است که ۴۰ درصد بیماران در موقع مراجعه به عقده‌های لنفای گردن متاستاز داشته‌اند (۳). در این مطالعه ۳۱/۶ درصد بیماران ما در موقع بستری شدن عقده‌های لنفای متاستاتیک داشته‌اند. متاستاز ابتدا در قسمت زیر عضله دو بطنی و بالای ورید ژوگولر عمقی پیدا شده و سپس به سمت پایین در طول زنجیره

جدول ۶: جدول طول عمر مبتلایان به سرطان زبان با طول مدت پیگیری بیش از یکسال استیتر سرطان، سالهای ۱۳۵۷-۱۳۷۷

| نسبت جمعی بقا | نسبت بقا | نسبت فوت شدگان | تعداد فوت شدگان در طول دوره | تعداد افراد در معرض خطر در شروع دوره | تعداد افراد خارج شده از مطالعه | تعداد افراد در شروع دوره | زمان |
|---------------|----------|----------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
| ۱/۰۰۰۰ | ۱/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰ | ۸۸ | ۰ | ۸۸ | ۰-۶ |
| ۰/۹۲۰۵ | ۰/۹۲۰۵ | ۰/۰۷۹۵ | ۷ | ۸۸ | ۰ | ۸۸ | ۶-۱۲ |
| ۰/۸۸۴۴ | ۰/۹۶۰۸ | ۰/۰۳۹۲ | ۳ | ۷۶/۵ | ۹ | ۸۱ | ۱۲-۱۸ |
| ۰/۸۷۰۶ | ۰/۹۸۴۵ | ۰/۰۱۵۵ | ۱ | ۶۴/۵ | ۹ | ۶۹ | ۱۸-۲۴ |
| ۰/۸۳۹۳ | ۰/۹۶۴۰ | ۰/۰۳۶۰ | ۲ | ۵۵/۵ | ۷ | ۵۹ | ۲۴-۳۰ |
| ۰/۸۳۹۳ | ۱/۰۰۰ | ۰/۰۰۰ | ۰ | ۴۵/۵ | ۹ | ۵۰ | ۳۰-۳۶ |
| ۰/۵۶۵۲ | ۰/۶۷۳۵ | ۰/۳۲۶۵ | ۸ | ۲۴/۵ | ۲۳ | ۴۱ | > ۳۶ |

جدول ۷- احتمالات بقا مبتلایان به سرطان زبان بر حسب مرحله بستری هنگام مراجعه به انستیتو سرطان، سالهای ۱۳۵۷-۱۳۷۷

| نتیجه مقایسه جداول طول عمر | احتمال بقا در شروع دوره (مرحله T3) | احتمال بقا در شروع دوره (مرحله T2) | احتمال بقا در شروع دوره (مرحله T1) | زمان (ماه) |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------|
| Wilcoxon (Gehan) Test: | ۱/۰۰۰۰ | ۱/۰۰۰۰ | ۱/۰۰۰۰ | ۰-۶ |
| P=۰/۰۰۰۷ | ۰/۵۵۵۶ | ۰/۸۳۳۳ | ۱/۰۰۰۰ | ۶-۱۲ |
| | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۷۶۶۷ | ۰/۹۶۴۹ | ۱۲-۱۸ |
| | - | ۰/۷۶۶۷ | ۰/۹۲۷۸ | ۱۸-۲۴ |
| | - | ۰/۶۵۷۱ | ۰/۸۸۶۶ | ۲۴-۳۰ |
| | - | ۰/۶۵۷۱ | ۰/۸۸۶۶ | ۳۰-۳۶ |
| | - | ۰/۱۶۴۳ | ۰/۵۶۴۲ | > ۳۶ |

مصلحت بوده و در این مرحله، گردن بیمار به طور Elective با توجه به اینکه از نظر بالینی عقده لنفای گرفتاری لمس نمی‌شود (N0) باید درمان کرد. بعضی را عقیده بر این است که در این مرحله بعد از اکسزویون تومور با مارژین حداقل یک سانتی متر در گردن نیز Supraomohyoid neck dissection انجام گردیده و عقده‌های لنفای را جهت Frozen بفرستیم و

نتیجه معالجه در زمانی که تومور در مرحله T1 باشد رادیوتراپی و یا جراحی است و نتیجه هر دو مساوی می‌باشد. زمانی که جراحی باعث اختلال مشخصی در تکلم نگردد به مصلحت است گرچه در شش ماه اول بعد از درمان جراحی مختصر اشکالی در تکلم به وجود خواهد آمد در مرحله T2 که اختلال در فونکسیون زبان به وجود می‌آید، باز جراحی به

صحیح، انتظار بقا و Survival طولانی (۹۰ درصد و ۷۰ درصد) را داریم ولی در Stage 3 با درمان توأم جراحی و رادیوتراپی، Survival ۵ ساله به ۵۰ درصد و در Stage 4 این سوروایوال به کمتر از ۲۵ درصد خواهد رسید (۱۰).

نتیجه

در بررسی ما در انستیتو نیز دومین کانسر حفره دهان، کانسر زبان است. در اکثر بیماران مبتلا به کانسر زبان از دندانهای ناجور و کمبود و رعایت نکردن بهداشت دهان و دندان آشکار است. SCC شایعترین نوع بوده و از نظر مورفولوژی، نوع اولسراتیو از انواع دیگر بیشتر است. حداکثر شیوع سنی در دهه ۶۰ تا ۷۰ و در مردها بیشتر از زنها مشاهده شد. بیشتر کانسرهای زبان در قسمت متحرک زبان و در ناحیه Lateral وجود داشته است. اعمال جراحی انجام شده بیشتر به صورت برداشتن قسمتی از زبان و یا نصف زبان با رعایت حداقل یک سانتیمتر مارژین سالم بوده است در زمانی که از نظر بالینی عقده‌های لنفاوی گردن مشکوک و یا زمانی که اندازه تومور اولیه بزرگتر از دو سانتیمتر گزارش شده، عمل جراحی گردن به صورت Radical neck dissection انجام گردیده است. درمان رادیوتراپی در بیماران ما بیشتر بعد از درمان جراحی و یا رادیوتراپی به گردن بوده است.

در صورت گرفتار بودن، عمل جراحی گردن را وسیع تر کنیم (Radical neck dissection). این روش، در انستیتو کانسر و در بیماران ما انجام گرفته است. در مطالعاتی که به وسیله مؤلفین انجام شده، به طور مشخص ریسک متاستاز به گردن را با ضخامت تومورهای بزرگتر از دو سانتیمتر گزارش کرده‌اند (۷،۶،۵).

درمان رادیوتراپی به صورت کبالت تراپی - براکیوتراپی و یا هردو است. گاهی در شروع براکیوتراپی به علت ادمی که در زبان وجود دارد و یا با درمان رادیوتراپی به وجود خواهد آمد، بیمار تراکتوستومی می‌شود. به همین دلیل است که در مراحل T1 و T2 بعضی جراحی را ترجیح می‌دهند (۸). در stageهای ۳ و ۴، درمان توأم جراحی و رادیوتراپی انجام می‌شود (۹ و ۱۰) در بیماران ما ۳/۴ درصد فقط جراحی شده، ۵/۳۰ درصد جراحی و رادیوتراپی باهم و گاهی غیر از جراحی و رادیوتراپی، شیمی درمانی نیز اضافه گردیده است. در هر حال، زمانی که تومور با Grade بالا و با اندازه T2 به بالا باشد موقعی که بیمار در حال درمان رادیوتراپی است و یا بعد از آن، با موربیدیتی بیشتری همراه می‌باشد. در بیماران ما درمان جراحی به صورت Partial glossectomy و یا Hemi glossectomy بوده است. به ندرت Total glossectomy برای ایشان انجام شده است. گرچه در مراحل T1 و T2 با درمانهای

منابع

- 1- Trieger N et al. Cirrhosis and other predisposing carcinoma of the tongue Cancer 1958;11:357.
- 2- Frozell E L, Lucas J C. Cancer of the tongue: report of the management of 10554 patients. Cancer 1962;15: 1085.
- 3- Yves D , Ghossein NA. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue: Management of neck nodes. Cancer 1981;47: 503.
- 4- Batsakis JG. Tumors of the head and neck clinical and pathological considerations, Baltimore, 1974 , Williams & Wilkins.
- 5- Fukano H et al. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastases in tongue carcinoma. Head and neck surg 1997;19 : 205.
- 6- Jones K et al. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. Arch Otolaryn gol Head Neck Surg 1992;118:483.
- 7- Spiro RH et al. Predictive value of tumor thickness in squamous cell carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Amj Surg 152 1986: 345.
- 8- Feim DA et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complication of treatment with radiotherapy and/or surgery. Head Neck surg 1994;16:358.
- 9- Fletcher Gil, Jesse RH. The contribution of supervoltage roentgentherapy to the integration of radiation and surgery in head and neck squamous cell carcinoma, Cancer 15 1962: 566.
- 10- Leonard JR et al. Combined radiation and surgical therapy: tongue, tonsil and floor of mouth , Ann Oto Rhinol Laryngol 1968; 77: 514.