

Dudak Kanserlerine Klinik Yaklaşımımız, Cerrahi ve Rekonstrüksiyon Prensipleri

Arzu Karaman Koç, Harun Acıpayam, Hasan Emre Koçak, Wesam Mohammad Alakhras,
Yakup Yegin, Fatma Tülin Kayhan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Dudak kanserleri oral kavitenin en sık görülen kanseri olup, oral kavite kanserlerinin %25-30'unu oluşturur ve kutanöz kanserlerden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen ikinci kanserlerdir. Bu çalışmanın amacı, dudak kanserli olgularımızda uygulanan cerrahi tedavi prosedürleri, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar, tedavi başarısı ve takiplerde karşılaşılabileceğimiz zorlukları güncel ve ilgili literatür eşliğinde tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif klinik çalışma.

Bulgular: Çalışmaya 20 hasta dahil edildi. Yedi hasta evre 1 (T1N0M0), 6 hasta evre 2 (T2N0M0), 7 hasta evre 3 (1 hasta, T1N1M0, 6 hasta, T2N1M0) idi. Bütün hastalara primer cerrahinin yanında boyun diseksiyonu da yapılmıştır.

Sonuç: N0 boyunlara profilaktik boyun diseksiyonu yapılmıştır. T1 tümörlerde 5 yıllık hastaliksiz sağkalım %100 olarak bulunmuştur. Oluşan defekt rejyonel flepler ile rekonstrükte edilmiştir. Kozmetik ve fonksiyonel olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: boyun diseksiyonu, dudak kanseri, rekonstrüksiyon

ABSTRACT

Our Clinical Approach to Lip Cancer; Surgery and Reconstruction Principles

Objective: Lip cancers, the most common cancer of the oral cavity, constitute 25-30% of oral cavity cancers are the second most common cancer in the head and neck area after cutaneous cancers. The purpose of this work is to evaluate lip surgery procedures in our cancer patients, functional and cosmetic results, treatment success and difficulties we may encounter and to discussions with current and relevant literature.

Material and Methods: A retrospective clinical study.

Results: 20 patients were included in the study. 7 patients were at stage 1 (T1N0M0), 6 patients were at stage 2 (T2N0M0) and 7 patients were at stage 3 (1 patient; T1N1M0, 6 patients, T2N1M0), respectively. All the patients underwent primary surgery in addition to neck dissection.

Conclusion: Prophylactic neck dissection is performed in all patients without lymph node metastasis. 5-year disease-free survival rate was 100% in patients with T1 tumor. The skin defects were reconstructed with appropriate regional flaps. Cosmetic and functionally successful results were obtained.

Keywords: lip cancer, neck dissection, reconstruction

GİRİŞ

Dudak kanserleri oral kavitenin en sık görülen kanseri olup oral kavite kanserlerinin %25-30'unu oluştururlar. Larinks kanserlerinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen ikinci kanserdir⁽¹⁾. Sıklıkla, aktinik veya solar keilitisi olarak bilinen dudakta premalign bir ülseratif lezyon olarak başlar⁽²⁻³⁾. Dudak kanserlerinin yaklaşık olarak %90'lık kısmını skuamöz hücreli

karsinom (SCC) oluşturmakta ve bunların da yaklaşık %90'ı alt dudakta yerleşimli olarak izlenmektedir⁽⁴⁾. Dudak SCC'de en sık görülen etiyolojik faktörler, güneş ışığı maruziyeti nedeniyle ultraviyole (UV) radyasyona uzun süre maruz kalınması en büyük etyolojik faktör olarak görülmekle beraber, sigara, tütün ve alkol kullanımı, açık tenli, yaşlı ve beyaz erkeklerde daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁵⁾. Dudak karsinomasının tedavisi için birçok tedavi tanımlan-

Alındığı Tarih: 17.12.2015

Kabul Tarihi: 31.01.2017

Yazma adresi: Ass. Harun Acıpayam, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Bakırköy / İstanbul

e-posta: harunacipayam@gmail.com

miştir, ancak tıbbi karar, tedavi seçimini yönlendiren tümörün prognozuna istinaden dayanmaktadır. Tedavi planını etkileyen en önemli faktör lezyonun boyutudur. Tedavinin etkinliği, SCC için lokal veya lenf nodürekürrensini olmaması üzerine kurulmuş olup, 10 mm'lik tümör güvenlik marjını dikkate almak esastır. Dudak kanserlerinin cerrahi tedavisinde asıl amaç, temiz cerrahi sınırlar ile birlikte tümörün tamamen çıkarılmasıdır (6). Geniş dudak eksizyon cerrahisi geçiren hastaların postoperatif yaşam kalitesi, spesifik ölçekler kullanılarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle, tedavi sonuçlarının yeterli bir şekilde değerlendirilmesi, genel sağlık koşullarını, yara iyileşme bozukluklarını, onkolojik sonuçları, rekürrensleri ve fonksiyonel ve estetik sonuçları içeren cerrahi sonucu içermelidir. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızın amacı, dudak kanserli olgularımızda uygulanan cerrahi tedavi prosedürleri, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar, tedavi başarısı ve takiplerde karşılaşılabileceğimiz zorlukları güncel ve ilgili literatür eşliğinde tartışmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 2007-2010 yılları arasında, kliniğimizde dudak kanseri tanısı alan 20 hastanın dosya kayıtlarından, hastalara uygulanan tedavi protokolü, yapılan takiplerin sonucu ve gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirildi.

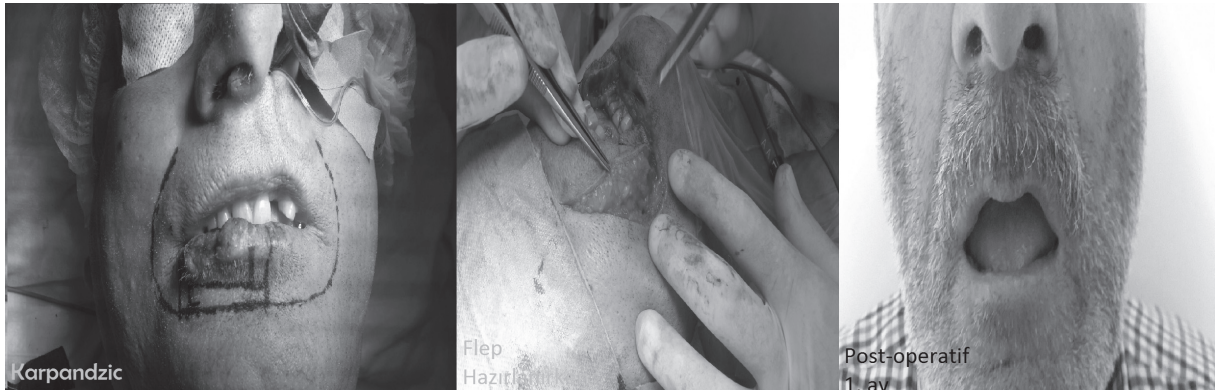
BULGULAR

Çalışmaya histopatolojik inceleme sonucu dudak SCC ile gelen 20 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 39 ile 85 arasında olup, ortalama yaş 57,2'dir. On dokuz hasta erkek, 1 hasta kadındı. 16 hastada (%80)

sigara kullanımı ve bu hastaların 6'sında (%30) sigara ile birlikte alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmaya katılan 20 hastadan 18'i post-operatif 5 yılını doldurdu. Bir hasta takipleri sırasında exitus oldu ve 1 hasta da takiplerine gelmedi. TNM evreleme sistemine göre 7 hasta evre 1 (T1N0M0), 6 hasta evre 2 (T2N0M0), 7 hasta evre 3 (1 hasta; T1N1M0, 6 hasta; T2N1M0) olarak değerlendirilmiştir. Dudak kanserlerinin %80'i (n:16) alt dudakta izlenirken, %20'si (n:4) üst dudakta belirlenmiştir. Dört hastada oral kommissür tutulumu da mevcuttu.

Primer tümör büyüklüğü ile boyun metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında, T1 SCC'lerin yalnızca birinde boyun metastazı olduğu ve T2 SCC'lerin 6 tanesinde boyun metastazı olduğu saptanmıştır.

Tümör rezeksiyon sonrası alt dudakta oluşan defekt 8 hastada dudanın 1/2'inden küçük olması nedeniyle primer kapanma ile onarılmış, alt dudak defekti dudanın 1/2'inden büyük ve 2/3'sinde küçük olan 5 hastanın 3'ünde dudak kommissüründe tutulum olduğu için 2'sinde estlander flebi ve 1'inde abbe flebi uygulanmıştır, 2 hastada dudak kommissürü tutulmamış olup, karpandzic (Resim 1) uygulanmıştır. İki hastada alt dudak defekti dudanın 2/3'sinden büyük ve orta hatta olup, yeterli yanak dokusu bulunması nedeniyle webster ilerletme flebi ile kapanma sağlamışken, 1 hastada alt dudak defekti dudanın 2/3'sinden daha büyük olup, lateral yerleşimli olması nedeniyle tam kat nazolabial transpozisyonel flep uygulanmıştır. Tümör rezeksiyon sonrası üst dudakta oluşan defekt 4 hastada da dudanın 1/2'inden daha küçük ve ortada olması nedeniyle perialar yanak eksizyonu ve ilerletmeyle primer onarılabilmştir.



Resim 1: Karapandzic flebin intraoperatif hazırlanması ve postoperatif 1. aydaki görünümü.

Tümörler histopatolojik olarak 12 hastada (%60) iyi, 8 hastada (%40) orta diferansiye idi. Lenf nodu metastazı saptanan 7 hastadan 4'ünde 1. bölge lenf nodlarında ve 3 hastada 1. ve 2. bölge lenf nodlarına metastaz saptanmıştır. Boyunda metastatik lenf nodu saptanmayan hastalara selektif boyun diseksiyonu, metastatik lenf nodu saptanan hastalara modifiye radikal (fonksiyonel) boyun diseksiyonu da yapılmıştır. Klinik çalışmamıza dahil olan ve takibi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım süresi %90 olarak hesaplanmış olup, iyi diferansiye lezyonlar için %100 iken, orta diferansiye lezyonlar için %75 olarak izlenmiştir. Lokal nüks evre 1'de görülmezken, evre 2'de bir hastada görülmüştür (Tablo 1). Bu hastaya geniş cerrahi rezeksiyon ve post-operatif adjuvan radyoterapi (RT) uygulanmıştır. Hastalar post-operatif dönemde ilk yıl 3 aylık, ikinci yıl 6 aylık, ikinci yıldan sonra ise yıllık periyotlarla kontrollerle takip edilmiştir.

Tablo 1. Dudak kanserlerinde T evrelemesi.

Hasta Sayısı (n)	20	
Cinsiyet	19 E, 1K	
Yaş	39-85 (ortalama: 57.2)	
Alışkanlıklar:		
Sigara	16	%80
Sigara+Alkol	6	%30
Evreleme:		
EVRE 1, (T1N0M0)	7	%35
EVRE 2, (T2N0M0)	6	%30
EVRE 3, (T1N1M0, T2N1M0)	7	%35
Lokalizasyon:		
Alt Dudak	16	%80
Üst Dudak	4	%20
Kommissür Tutulumu	4	%20
Boyun Metastazı:		
T1	1	%12,5
T2	6	%50
Defekt Boyutu:		
<1/2	12	%60
1/2-2/3	5	%25
>2/3	3	%15
Rekonstrüksiyon:		
Primer Onarım	12	%60
Estlander	2	%10
Abbe	1	%5
Webster İlerletme	2	%10
Karapandzic	2	%10
Tam Kat Nazolabial Flep	1	%5
Tümör Diferansiyasyonu:		
İyi	12	%60
Orta	8	%40
5 yıllık Sağkalım:		
İyi Diferansiye	12	%100
Orta Diferansiye	6	%75
Tümü	18	%90

TARTIŞMA

Dudak kanserleri, erken tanı konabilen ve başarıyla tedavi edilebilen bir hastalık grubudur. Kür oranı %83-96 arasında değişir^(7,8). Retrospektif klinik değerlendirmemizde, 5 yıllık sağkalım oranını %90 olarak hesapladık ve bunu literatürle uyumlu bulduk. Predispozan lezyonlar senilelastozis, lökoplazi, hiperkeratozis ve kronik cheilitistir. Lökoplazili bir alanda malign transformasyon oranı %13-14 arasında değişmektedir⁽⁹⁾. Angülercheilitis, hiperkeratoz ve lökoplazi gibi kronik akinitik değişiklikler %45 oranında yassı hücreli karsinomla biriktelik gösterirler. Keratoakantom da diğer bir premalign lezyondur⁽⁹⁾. Dudak kanserlerin prognozu tümör büyüklüğü, histopatolojik diferansiyasyonu, tümör invazyonu, perinöral invazyon, lenfatik metastaz ve cerrahi sınır pozitifliği belirlemektedir. En önemli prognostik faktörlerden biri tümör büyüklüğü olup, çapı 2 cm'in altındaki tümörlerde 5 yıllık sağkalım %90-95'e ulaşmaktadır. Tümör 4 cm'in altında ise %80, 4 cm'in üzerinde ise %40-60'a düşmektedir^(9,10). Çalışmamızda, primer tümör büyüklüğü ile boyun metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında, T1 SCC'lerin yalnızca bir tanesinde boyun metastazı olduğu ve T2 SCC'lerin 6 tanesinde boyun metastazı olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamıza dahil olan ve takibi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım süresi %90 olarak hesaplanmış olup, iyi diferansiye lezyonlar için %100 iken, orta diferansiye lezyonlar için %75 olarak izlenmiştir.

Bazı yazarlara göre, tümör kalınlığı 5 mm'yi geçtiğinde lenfatik metastaz anlamlı artış göstermektedir^(3,4). Ayrıca dudak komissürü, mandibula, ağız tabanı veya maksillaya invazyon da prognozu kötüleşmektedir⁽¹¹⁾. Karıncalanma, uyuşukluk ve ağrıyla kendini gösterebilen perinöral invazyon varlığı da kötü prognoz belirtisidir. Başlangıçta tanı sırasında bölgesel lenf bezi metastaz oranı %2-15'tir. Rekürren tümörlerde lenf nodu metastaz oranı %30'a çıkar. Pozitif cerrahi sınır rekürrens ve boyun metastaz riskini artırır. Bunlarda yeniden eksizyon veya adjuvan radyoterapi yapılması gerekir^(11,12). Biz de primer cerrahinin 3. ayında lokal nüks ile başvuran hastamıza 4 mm cerrahi sınır ile reeksizyon işlemi ve adjuvan RT uyguladık.

Primer cerrahide cerrahi sınırın ne kadar bırakılması gerektiği ve bütün hastalarda frozen çalışılmasının gerekliliği tartışmalıdır. Ancak amaç tam eksizyon ise,

normal dokunun histolojik sınırlarının tümör etrafında gösterilmesi gerekecek ve histopatolog ölçülen güvenli sınırların hem çevresel hem de derinlik olarak rapor edilmesi gerekmektedir⁽¹³⁾. De Visscher ve ark.⁽¹²⁾ yaptıkları bir çalışmada, 3 mm'lik frozen negatif bir cerrahi sınırdaki %2,8'lik bir nüks oranı bildirmişlerdir. Dudak kanserinde ameliyatın birincil amacı, ideal olarak 1 cm'lik klinik cerrahi sınır olup, yakın cerrahi sınır (histopatolojik olarak 5 mm'den daha düşük sınır) daha ileri ameliyat veya adjuvan radyoterapi (RT) anlamına gelir ve multidisipliner yaklaşım açısından tarafından tartışılmalıdır. Marjinal klirens yardımcı olmak için intraoperatif frozen section kullanılması tartışılmalıdır⁽¹⁴⁾. Bütün hastalarımızdan frozen section çalıştık ve makroskopik olarak tümör ile 5 mm temiz cerrahi sınır bıraktık. Yirmi hastamızdan yalnızca 1'inde lokal nüks izledik. Bu hastamızın primer tümörünün boyutu 3,7 cm idi ve oral kommissür tutulumu mevcuttu. Lokal nüksün primer lezyonun boyutuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Cerrahi rezeksiyon, dudakta SCC için kabul görmüş standart standarttır. Radyoterapi de endikedir⁽¹⁵⁾. Erken evre lezyonlarda (evre 1,2) radyoterapi ve cerrahi ile benzer sağkalım sonuçları izlenmekle birlikte, hangi evrede olursa olsun, tümör sınırlarının değerlendirilmesi, nodal tutulum belirlenmesi, fonksiyonel veya kozmetik sonuçların iyi olması, hızlı rehabilitasyon sağlanabilmesi ve radyoterapinin erken veya geç komplikasyonlarının olması nedeniyle dudak kanserleri tedavisinde ilk planda cerrahi tedavi tercih etmektedir⁽¹⁶⁾.

T1 tümörlerde okült metastaz riskinin düşük olması bu hastalarda elektif boyun disseksiyon yapmak yerine bekle gör yaklaşımının uygulanabileceğini de göstermektedir⁽¹⁷⁾. Buna karşın elektif boyun disseksiyonu şeklindeki servikal lenfadenektomi, oral kanserlerin çoğunluğunda terapötik boyun disseksiyonuna kıyasla iyileşmiş genel ve hastalısız sağkalımı sağlarken, son kanıtlar kalınlık olarak 4 mm'den küçük tümörler için bile avantajlar ortaya koymaktadır⁽¹⁸⁾. Sentinel lenf nodu biyopsisi, küçük (T1 ve T2) kanserler için endike olabilir, çünkü negatif bir sentinel düğüm biyopsisi boyun disseksiyonunun morbiditesini önleyebilir ve cost-efektif olabilir⁽¹⁹⁾. Primer tümör boyutu 3 cm ve üzerinde olan hastalarda servikal lenf nodu metastaz riskinin belirgin olarak arttığı ve bu nedenle hastalara elektif boyun disseksiyonu ya-

pılması gerektiği bildirilmiştir. Vanderlei ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada, 3 cm'den küçük T2 alt dudak tümörlerinde metastatik lenf nodu oranı %9 olarak belirtirken, 3 cm'nin üzerindeki T2 tümörlerde bu oran %43,9 olarak saptamışlardır. Luce⁽²¹⁾, 3 cm'den büyük, az diferansiye lokal nüks gösteren ve klinik N+ hastalara başlangıç olarak supraomohiyoid boyun disseksiyonu (spinal aksesuar sinir, internal juguler ven ve sternomastoidalekorunurak, Seviye I, II ve III disseksiyonu) önermiştir. Califonia ve ark.⁽²²⁾ Klinik N+ hastalara supraomohiyoid veya bölge 4 ve 5'i içeren genişletilmiş boyun disseksiyonu önermişlerdir^(23,24). Dudak kanserleri en sık olarak submandibüler ve submental lenf nodlarına metastaz yaptığından N0 hastalara yapılacak boyun disseksiyonu en azından supraomohiyoid boyun disseksiyonu olması gerektiği konusunda görüşler artmaktadır⁽²⁰⁾. Retrospektif çalışmamızda boyunda metastatik lenf nodu saptanmayan hastalara profilaktik supraomohiyoid boyun disseksiyonu (selektif boyun disseksiyonu), N+ olan hastalarımıza tip 3 modifiye radikal boyun disseksiyonu (Fonksiyonel) boyun disseksiyonu yapılmıştır.

Rekonstruksiyon prensipleri ele alındığında Ulusal Birleşik Krallık multidisipliner guidelininde⁽²⁵⁾ alt dudağın 1/2 sinden küçük defektlerde primer kapatma işlemi yeterlidir. Dudağın 1/2 ve 2/3'si arasında olan defektlerde üst dudaktan tam kat pediküllü flep (abbe, estlander) veya karapandzic flebi kullanılmaktadır. 2/3 ve üstü lezyonlarda bernard burow, gillies fanflep webster flep, freeflep tekniklerinin kullanılmasını önermektedirler. Üst dudakta ise 1/2'nden küçük defektlerde redwedge rezeksiyon, 1/2 ile 2/3 arasındaki lezyonlarda peri-alare crescentic flep Reverse Karapandzicflep, Abbe-Estlander flep tekniklerinin, 2/3'den büyük defektlerde Burow-Diffenbach flep, freeflep tekniklerinin kullanılmasını önermişlerdir. Bu tekniklerden hangisinin daha uygun olduğunu belirlemek için lezyonun yerleşim yeri ve cerrahın tecrübesi iki önemli etkidir. Kommissür tutulumu olan defektlerde uygun flepestlanderflebidir. Karpandzic flebinin avantajı dizaynının kolay olması ve oral kompetansın korunmasıdır. Abbe ve estlander flepleri karşı dudaktan labial arter pediküllü tam kat doku taşırlar. Özellikle abbe flepleri estetik açıdan kusursuz bir kommissür oluştururlar ancak flepi ayırmak için ikinci bir cerrahi işlem gereksinimi vardır. Dudağın 2/3'sinden daha büyük defektlerin rekonstruksiyonunda yine karpandzic sirkumoral rotasyon flepi kul-

lanılabileceği gibi özellikle alt dudak orta hat defektleri bernard çelioplastisinin webster modifikasyonu ile (webster ilerletme flebi) kapatılabilir. Flep seçimi yapılırken lezyon iyi değerlendirilmeli, cerrahi sınırlar da göz önünde bulundurularak oluşacak defektin boyutu hesaplanmalı, hasta ile ilgili faktörlerde göz önünde bulundurularak en uygun flep dizayn edilmiştir. Cerrahi başarımızı değerlendirilirken 4 temel faktörü göz önünde bulundurduk. Bunlar sırasıyla, primer bölge ve rejyonel lenf nodlarının her ikisinde de kanserli doku bırakmamak, konuşma, çiğneme ve tükürük kontrolü açısından oral kompetansın korunması, tatminkar kozmetik görünüm ve günlük aktivitelere erken dönüşün sağlanması idi. Nüks eden hastamız dışındaki hastalarda dört kriter de sağlandı ve tedavi başarılı olarak kabul edildi.

SONUÇ

Sonuç olarak, dudak kanserleri ileri yaşta ve sıklıkla erkeklerde görülmektedir⁽²⁶⁾. Güneş ışığı ve sigara etiyolojide rol alır. Lezyon boyutu ve metastaz morbidite ve mortalite üzerinde etkilidir. Erken evre tümörlerde tedavi sonrası uzun süre hastalısız sağ kalım olası olmakla beraber, uygun flep tekniği ile rekonstrüksiyon başarılı bir kozmetik ve fonksiyonel sonuç oluşturma açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Chi AC. Epithelial pathology-lip vermilion carcinoma. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, (eds), Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd edn. Philadelphia: Saunders; 2009, 414-415.
2. Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003;73(8):621-5. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.t01-1-02710.x>
3. Antoniadis DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population: evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate-I. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(5):333-9. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(95\)00030-5](https://doi.org/10.1016/0964-1955(95)00030-5)
4. Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(2):205-12. <https://doi.org/10.1067/moe.2003.49>
5. Casal D, Carmo L, Melancia T, Zagalo C, Cid O, Rosa-Santos J. Lipcancer: a 5-year review in a tertiary referral centre. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:2040-5. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.12.022>
6. ANAES. Good clinical practices. Diagnostic and therapeutic management of basal cell carcinoma in adults. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005;106(2):83-88.
7. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980;90(1):19-27. <https://doi.org/10.1288/00005537-198001000-00002>
8. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. Neoplasms-lip carcinoma. Oral pathology: clinical pathologic correlations. St Louis: Elsevier; 2008, 52-3.
9. Luce EA. Carcinoma of the lower lip. *The Laryngoscope*, 1980;90:90-19.
10. Cros JE, Gualnick, E, Daland EM. Carcinoma of the lip: A review of 563 case records of carcinoma of the lip at the Pondville Hospital. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 1998;87:153-62.
11. Ashley FL, McConnel DV, Machida R, et al. Carcinoma of the lip: A comparison of the 5 year results after irradiation and surgical therapy. *American Journal of Surgery* 1965;110:549. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(65\)90035-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(65)90035-8)
12. De Visscher JG, Van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27(3):199-203. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(98\)80010-6](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(98)80010-6)
13. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60(1):41-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.06.009>
14. Gerber S, Gengler C, Gratz KW, Kruse AL. The impact of frozen sections on final surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral cavity and lips: a retrospective analysis over an 11 years period. *Head Neck Oncol* 2011;3:56. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-3-56>
15. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD007869.
16. Tuna EÜ, Öksüzler Ö, Özbek C, Özdem C. Alt dudak kanserlerine cerrahi yaklaşım. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg* 2008;18(3):148-52.
17. Olgun Y, Durmuşoğlu M, Doğan E, Erdağ TK, Sarioğlu S, İkiz AÖ. Role of elective neck dissection in early stage lip cancers. *Türk Arch Otorhinolaryngol* 2015;53:23-5.
18. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506007>
19. Govers TM, Hannink G, Merks MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49:726-32. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.04.006>
20. Vanderlei JP, Pereira-Filho FJ, da Cruz FA, de Mello FL, Kruschewsky L de S, de Freitas LC, et al. Management of neck metastases in T2N0 lip squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2013;34:103-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.09.007>
21. Luce EA. Reconstruction of the lower lip. *Clin Plast Surg* 1995;22:109-21.
22. Califano L, Zupi A, Massari PS, Giardino C. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective analysis of 105 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994;23:351-5. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(05\)80053-0](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(05)80053-0)
23. Akın İ, Sağıt M, Kuran G, et al. Alt dudak kanserlerinde cerrahi tedavi yaklaşımlarımız. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2009;47(2):83-9.
24. Olgun Y, Durmuşoğlu M, Doğan E, et al. Role of Elective Neck Dissection in Early Stage Lip Cancers. *Türk Arch Otorhinolaryngol* 2015;53:23-5.
25. Kerawala C, Roques T, Jeannon JP, Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(2):83-9. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000499>
26. Türkmen A, Berberoğlu Ö, Karatoprak MN, Bekerecioğlu M, Mutaf M. Alt dudak kanserleri: 10 yıllık retrospektif değerlendirme. *Gaziantep Medical Journal* 2011;17(2):73-6.