

Metastasis Leher Tersembunyi pada Karsinoma Lidah T1-T2

Taufiqurrahman, Camelia Herdini

Abstrak

Karsinoma lidah memiliki kecenderungan yang tinggi untuk bermetastasis ke limfonodi leher, bahkan pada stadium awal (T1-T2). Tidak ada metode *imaging* atau pemeriksaan lain yang dapat mendeteksi metastasis leher tersembunyi. Ketebalan atau kedalaman invasi tumor adalah satu-satunya kriteria prediktor metastasis nodal pada karsinoma lidah dengan nilai *cut off* berkisar antara 3-9 mm. Diseksi Leher Selektif (DLE) level I-III "Diseksi Leher Supraomohioid" (DLSOH) telah direkomendasikan sebagai terapi utama karsinoma lidah stadium awal dengan klinis *Node* negatif (N0). Hanya pada sebagian kecil kasus yang mengalami metastasis ke level IV yang dikenal dengan "skip metastasis", *extended supraomohioid neck dissection level I-IV* direkomendasikan oleh beberapa penulis. Diseksi leher bilateral harus dilakukan bila telah melibatkan struktur *midline* lidah.

Kata kunci: karsinoma lidah, metastasis leher tersembunyi, diseksi leher supraomohioid

Abstract

Carcinoma of tongue has a high propensity for nodal metastasis in the neck, even in early stages (T1–T2). There is no method of imaging or other examination that will detect occult nodal metastasis. Tumor thickness or depth of invasion is the only size criterion predictor of nodal metastasis in carcinoma of tongue, the critical cut off values ranged from 3 to 9 mm. Selective dissection of levels I–III "supraomohioid neck dissection" has been recommended as a primary treatment of neck disease in early carcinoma of tongue with clinically N0 neck. Most of the relatively small number of isolated metastasis to level IV are from primary tumours of the tongue, which are known as "skip metastasis". Thus an extended supraomohioid neck dissection of levels I–IV is recommended by some authors for elective treatment of the neck in carcinoma of tongue. Bilateral neck dissection should be performed in elective treatment of tumours involving midline structure.

Keywords : carcinoma of tongue, occult nodal metastasis, supraomohioid neck dissection

Afiliasi penulis : Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada / RSUP dr. Sardjito Yogyakarta

Korespondensi : Taufiqurrahman, Camelia Herdini, email: taufiq115@yahoo.com, telp: 081275753166

PENDAHULUAN

Kanker Rongga Mulut (KRM) adalah kanker urutan ke 12 yang sering terjadi di dunia, dan merupakan kanker urutan ke 8 yang sering terjadi di negara-negara berkembang,¹ sekitar 25% - 40% merupakan Karsinoma Sel Skuamosa Lidah (KSSL).² Di Amerika Serikat, KSSL terdapat sekitar 3,3% dari seluruh keganasan, dengan perkiraan 10.530 kasus baru, dan 1.910 kematian terjadi setiap tahun.³

Metastasis merupakan salah satu karakteristik penting dari keganasan. Lidah kaya akan jari-

ngan limfatik dan otot yang banyak pembuluh darah, sehingga tidak memadai untuk melindungi dirinya dari invasi dan metastasis tumor.²

Adanya metastasis ke limfonodi leher secara signifikan menurunkan angka kelangsungan hidup pasien karsinoma lidah. Hernández *dkk*, menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik angka kelangsungan hidup pasien karsinoma lidah N0 (95%) dibandingkan dengan N+ (38%) dengan $p = 0,001$.⁴

Modalitas diagnosis moderen seperti *Computerized Tomography Scan* (CT Scan), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Ultrasonography* (USG), dan Aspirasi Jarum Halus (AJH) dengan panduan USG dianjurkan untuk pasien dengan klinis N0, dan

telah menjadi prosedur skrining rutin dalam beberapa tahun terakhir. Namun, masih terdapat keterbatasan dari semua modalitas diagnosis tersebut untuk mendeteksi adanya mikrometastasis.⁵

Kegagalan terapi karsinoma lidah sering dikaitkan dengan metastasis ke limfonodi leher.⁶ Selama bertahun-tahun diseksi leher pada pengelolaan karsinoma lidah T1 dan T2 dengan klinis leher N0 telah menjadi perdebatan.²

Pada pasien dengan klinis *node* positif (N+), diseksi leher radikal atau modifikasi merupakan prosedur standar.⁷ Namun, apa yang masih kontroversial adalah apakah DLE harus dilakukan pada pasien dengan klinis N0. Oleh karena tingginya angka kejadian metastasis tersembunyi limfonodi leher, DLE profilaksis pada karsinoma lidah dengan klinis N0 telah disarankan oleh banyak penulis dalam beberapa literatur.⁸

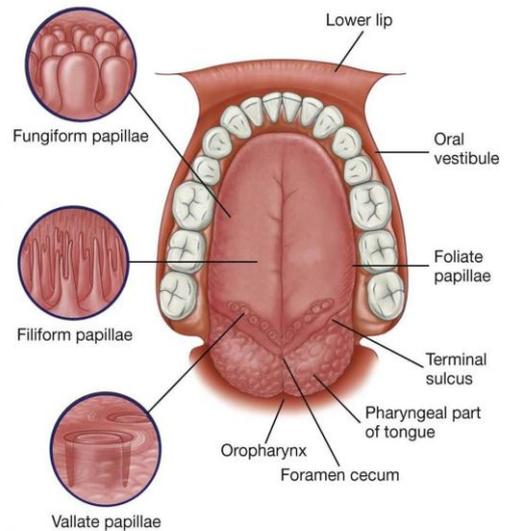
Anatomi Lidah

Lidah adalah organ kompleks yang sebagian besar terdiri dari otot lurik yang ditutupi oleh epitel skuamosa berlapis. Dua pertiga anterior lidah berada di rongga mulut, dan 1/3 posterior berada di faring.⁹

Lidah terdiri dari permukaan dorsal dan ventral. Permukaan dorsal berhadapan dengan palatum durum dan permukaan ventral dengan dasar rongga mulut.¹⁰ Permukaan dorsal dibagi oleh sulkus terminalis yang berbentuk huruf "V" menjadi dua bagian yaitu bagian palatal dan faring di posterior lidah.¹¹ Foramen sekum berada di puncak sulkus terminalis. Tonsil lingualis merupakan bagian terbesar dari 1/3 posterior lidah dan bervariasi dalam ukuran.¹⁰

Papillae lidah

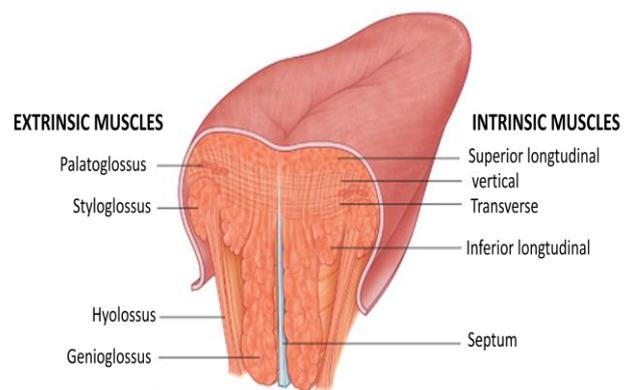
Permukaan dorsal 2/3 anterior lidah ditutupi oleh tonjolan-tonjolan yang disebut *papillae*, yaitu *filliform* (bukan indera pengecap), *fungiform* (difus), dan *foliate* (lateral lidah). Papila sirkumvalata adalah *papillae* terbesar yang berada di cekungan yang berbentuk huruf "V" (gambar 1).¹² Bagian ventral lidah dilapisi oleh mukosa yang tipis, sehingga pembuluh darah dapat terlihat jelas. Bagian ini dibagi dua oleh frenulum yang menghubungkan lidah ke dasar rongga mulut.¹¹



Gambar 1. Lidah (*superior view*)¹³

Otot-otot Lidah

Lidah memiliki struktur otot yang sangat kompleks yang terdiri dari otot-otot ekstrinsik dan intrinsik. Otot-otot tersebut mengendalikan berbagai fungsi mulut seperti mengunyah, menelan, dan berbicara. Otot-otot ekstrinsik lidah terdiri dari muskulus genioglossus, hioglossus, stiloglossus, dan palatoglossus, sedangkan otot-otot intrinsik lidah terdiri dari muskulus longitudinalis superior dan inferior, vertikal, dan transversalis (gambar 2).¹⁴

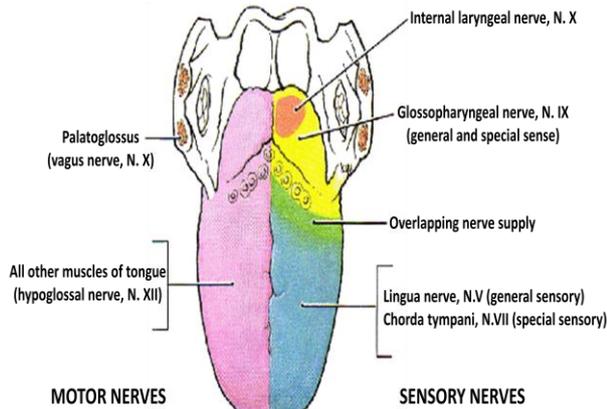


Gambar 2. Otot-otot lidah¹³

Persarafan Lidah

Persarafan sensorik lidah terdiri dari nervus trigeminalis (N.V) yang memberikan sensasi secara umum seperti sentuhan, nyeri, dan suhu pada 2/3 anterior lidah melalui nervus lingualis, sedangkan rasa diberikan oleh nervus fasialis (N.VII) yang berasal

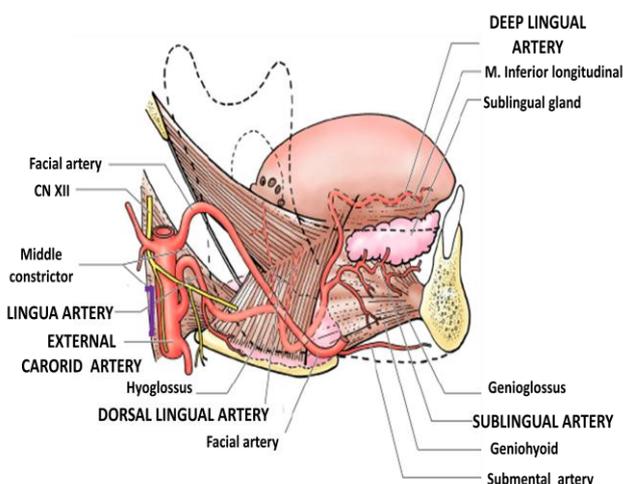
korda timpani. Nervus glosfaringeus (N.IX) memberikan sensasi rasa dan sensasi secara umum seperti sentuhan dan muntah pada 1/3 posterior lidah dan papilasirkumvalata.^{10,12} Persarafan motorik untuk semua otot-otot lidah kecuali musculus palatoglossus berasal dari nervus hipoglossus (N.XII), sedangkan musculus palatoglossus sendiri dipersarafi oleh nervus vagus (N.X) melalui fleksus faringus (gambar 3).^{9,12}



Gambar 3. Persarafan lidah.¹⁵

Vaskularisasi Lidah

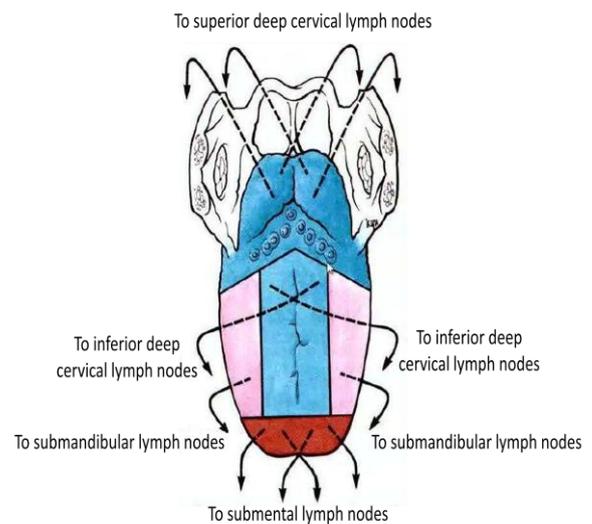
Arteri lingualis beserta cabang-cabangnya, dan vena dengan nama yang sama menyediakan sirkulasi darah pada lidah dan rongga mulut. Arteri lingualis berasal dari arteri karotis eksternal. Arteri lingualis memasuki lidah dan memasok darah ke otot-otot lidah melalui percabangannya yaitu *dorsal lingual artery*. Arteri lingualis berlanjut ke anterior dan bercabang menjadi *deep lingual artery* yang memasok darah ke superoanterior sampai ke ujung lidah, dan *sublingual artery* yang memasok darah ke glandula sublingual dan dasar rongga mulut (gambar 4).¹⁰



Gambar 4. Vaskularisasi lidah.¹⁶

Aliran Limfatik Lidah

Aliran limfatik lidah agak sedikit kompleks, pembuluh limfe dari 2/3 anterior lidah dibagi menjadi pembuluh limfe marginal dan sentral. Pembuluh limfe marginal mengalir ke limfonodi submandibula, sedangkan pembuluh limfe sentral pada ujung lidah mengalir ke limfonodi submental dan selanjutnya ke limfonodi submandibula ipsilateral dan kontralateral.¹¹ Limfonodi submental dan submandibula juga akhirnya mengalir ke limfonodi juguloomohoid.⁹ Limfatik dari posterior lidah mengalir langsung ke limfonodi jugulodigastrik (gambar 5).¹¹



Gambar 5. Aliran limfatik lidah.¹⁶

Karsinoma Lidah

Definisi

Karsinoma lidah merupakan tumor ganas invasif yang berasal dari jaringan epitel yang cenderung untuk bermetastasis ke bagian tubuh lainnya. Karsinoma lidah merupakan suatu neoplasma ganas lidah yang dapat mengenai bagian oral lidah di rongga mulut atau pangkal lidah di orofaring.¹⁷

Lidah dibagi menjadi dua bagian untuk tujuan diagnosis dan terapi karsinoma lidah: (1) bagian oral (2/3 anterior lidah), keganasan yang berkembang di bagian ini dimasukkan ke dalam kelompok KRM, dan (2) pangkal lidah (1/3 posterior lidah), keganasan yang berkembang di bagian ini disebutkan kerorofaring.¹⁸

Epidemiologi

Karsinoma lidah merupakan salah satu KRM yang sering terjadi di banyak Negara. Insidensi

karsinoma lidah di dunia diperkirakan sekitar 1.6/100.000 orang. Insidensi karsinoma lidah bervariasi di tiap negara, dengan insidensi tertinggi ditemukan di India, di mana karsinoma lidah terjadi sekitar 9.4/100.000 orang per tahun, sedangkan di Inggris sekitar 1.1/100.000 orang. Di Amerika Serikat, pada tahun 2009 tercatat sekitar 10.530 kasus baru karsinoma lidah, dengan 1.900 kematian.¹⁹

Karsinoma lidah sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan, puncaknya terjadi pada dekade keenam sampai ketujuh kehidupan.⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa karsinoma lidah terjadi pada usia di atas 40 tahun dengan laki-laki lebih sering terkena dibandingkan perempuan (10%).¹⁸ Karsinoma lidah mewakili 6,3% dari semua kanker pada laki-laki, dan 3,7% dari semua kasus kanker pada perempuan di India Selatan.²⁰ Insiden karsinoma lidah meningkat seiring dengan pertambahan usia, mulai dari 0.1/100.000 orang pada kelompok usia 15-19 tahun sampai 7,5/100.000 orang pada kelompok usia 65-75 tahun.¹⁷

Etiologi

Meskipun etiologi pasti dari karsinoma lidah masih belum diketahui, namun beberapa faktor risiko telah diidentifikasi. Etiologi karsinoma lidah berbeda di berbagai wilayah di dunia menurut geografis, tingkat sosial ekonomi, dan kebiasaan tertentu.¹⁸

Faktor penyebab utama adalah iritasi yang terus-menerus, baik gigi palsu yang tidak tepat posisi atau kebiasaan mengunyah sirih dan tembakau. Agen lain seperti rokok dan alkohol merupakan penyebab utama karsinoma lidah di Negara-negara barat.²¹ Gorsky *dkk*, menyatakan sebagian besar pasien KSSL yang ikut ke dalam penelitian memiliki riwayat merokok dan pengguna alkohol.²² Di Asia, terutama di India dan Pakistan, kebiasaan mengunyah *paan* (sirih) diidentifikasi sebagai penyebab utama. Ada juga yang melaporkan korelasi KRM dengan diet, perawatan gigi, dan kebersihan mulut.²¹

Karsinoma lidah sangat berhubungan erat dengan penggunaan tembakau (merokok). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa 90% pasien karsinoma lidah menggunakan produk tembakau, di mana risiko karsinoma lidah meningkat dengan jumlah dan lamanya merokok. Risiko karsinoma lidah meningkat 6

kali pada perokok dibandingkan dengan bukan perokok.^{9,19}

Rokok mengandung bahan karsinogen berupa nitrosamin dan hidrokarbon polisiklik yang memiliki efek genotoksik, sehingga dapat meningkatkan risiko penyakit.²³ Paparan tembakau menyebabkan perubahan histologi sel epitel yang progresif. Paparan dalam jangka panjang tersebut menyebabkan perubahan ke arah keganasan, khususnya perubahan ekspresi dan mutasi p53. Perubahan ini dapat bersifat menetap bila paparan tembakau terjadi secara terus menerus.¹⁹

Sekitar 75% pasien dengan keganasan rongga mulut adalah pengonsumsi alkohol, dan penyakit ini muncul 6 kali lebih sering pada peminum alkohol dibandingkan dengan bukan peminum alkohol. Pengaruh dari konsumsi alkohol pada perkembangan dari keganasan lidah tidak bergantung pada kebiasaan merokok.¹⁹

Di India dan Negara-negara Asia Tenggara, kebiasaan makan sirih (*paan*) sangat berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian karsinoma lidah. Kebiasaan makan sirih yang terdiri dari daun sirih yang membungkus buah pinang dan kapur, biasanya dengan tembakau dan kadang-kadang ditambah pemanis dan bumbu. Kapur dapat menghilangkan sifat alkaloid dari buah pinang, sehingga menyebabkan perasaan euforia dan menyenangkan. Kebiasaan ini menyebabkan lesi prekanker yang progresif.²⁴

Beberapa penelitian terbaru menyebutkan adanya keterlibatan *Human Papillomaviruses* (HPV) pada kejadian karsinoma lidah. Prevalensi HPV pada KRM adalah 23,5%. HPV-16 adalah jenis yang paling sering terdeteksi (16,0%) dari hampir 70% kasus KRM yang positif HPV. HPV-18 adalah tipe HPV onkogenik yang paling sering berikutnya, yang terdeteksi pada 8% KRM.²⁵

Diagnosis

Keluhan pada lesi seperti nyeri, perdarahan, benjolan, atau ketidaknyamanan lainnya memudahkan seorang dokter THT-KL dalam menegakkan diagnosis. Nyeri pada lidah adalah keluhan yang paling umum, dan rasa tidak nyaman pada lidah ini dialami oleh 85% pasien karsinoma lidah. Rasa tidak nyaman yang terjadi selama lebih

dari 6 bulan dilaporkan pada sebagian besar pasien dengan lesi pada $\frac{2}{3}$ anterior lidah, dan merupakan suatu keterlambatan dalam penegakkan diagnosis atau penanganan penyakit. Adanya massa atau benjolan terutama dikeluhkan pasien dengan lesi pada $\frac{1}{3}$ posterior lidah. Gejala lain yang berhubungan dengan lesi pada pangkal lidah ini adalah pembesaran limfonodi leher, odinofagi, disfagia, perubahan suara, dan nyeri telinga.²²

Tahap perkembangan karsinoma lidah terkadang muncul dalam tahap premalignansi sebagai leukoplakia (*patch* berwarna putih) atau eritroplakia (*patch* berwarna merah). Dengan adanya perubahan genetik terjadi perkembangan ke arah keganasan, sel-sel epitel yang mengalami displasia menjadi sel-sel kanker yang dapat meluas dan bermetastasis. Risiko sel-sel epitel yang mengalami displasia menjadi ganas sekitar 5-20%.¹⁷

Sekitar 55-70% karsinoma lidah terjadi pada tepi lateral lidah di pertemuan antara pertengahan dan $\frac{1}{3}$ posterior lidah (pangkal lidah). Sekitar $\frac{1}{3}$ karsinoma lidah muncul pada pangkal lidah, yang merupakan daerah yang sulit tervisualisasi dan kadang kala jarang menimbulkan gejala. Lesi pada pangkal lidah sering ditemukan pada stadium lanjut, dengan prognosis yang lebih jelek dibandingkan dengan lesi pada $\frac{2}{3}$ anterior lidah.²² T2 N0 merupakan stadium klinis yang paling sering ditemukan, yaitu sekitar 35% kasus.²⁶

Pemeriksaan kepala dan leher yang lengkap dengan perhatian khusus langsung pada letak dan ukuran lesi, serta karakteristik infiltrasi. Seorang dokter juga harus melakukan pemeriksaan bimanual luar dari tumor, sekitar dasar mulut dan segitiga submandibula. Limfonodi leher harus diperhatikan dengan melakukan pemeriksaan manual pada leher dan dibandingkan dengan pemeriksaan *imaging* sebagai bagian dari penilaian. Pemeriksaan terhadap gigi juga harus dilakukan dengan memperhatikan kebersihan gigi, status gigi, dan integritas dari mandibula.¹⁹

Stadium

Penentuan stadium karsinoma lidah sangat

penting untuk menentukan prognosis dan terapi yang tepat. Penentuan stadium karsinoma lidah mengikuti sistem TNM dari *American Joint Committee for Cancer (AJCC)*. Sistem TNM ini berdasarkan penilaian dari tiga komponen: T adalah sejauh mana tumor primer, N adalah ada atau tidak penyebaran ke limfonodi regional, dan M adalah ada atau tidak metastasis jauh (tabel 1 dan 2)²⁷

Tabel 1. Stadium TNM pada KRM²⁷

Stadium kanker	
Tumor primer (T)	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak tampak tumor
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tumor berukuran ≤ 2 cm
T2	Tumor berukuran > 2 cm tetapi < 4 cm
T3	Tumor berukuran > 4 cm
T4 (Bibir)	Tumor melibatkan tulang kortikal, nervus alveolar inferior, dasar rongga mulut, kulit muka (seperti dagu dan hidung)
T4a (rongga mulut)	Tumor menginvasi struktur yang berdekatan (tulang kortikal, muskulus ekstrinsik lidah, sinus maksila, dan kulit muka)
T4b	Tumor menginvasi <i>masticator space</i> , <i>pterygoid plates</i> , atau <i>skull base</i> dan atau menciderai arteri karotis interna.
Pembesaran Limfonodi regional (N)	
NX	Limfonodi regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis limfonodi regional
N1	Metastasis ipsilateral tunggal, ≤ 3 cm
N2a	Metastasis ipsilateral tunggal berukuran > 3 cm, tetapi < 6 cm
N2b	Metastasis ipsilateral multipel berukuran < 6 cm
N2c	Metastasis bilateral atau kontralateral < 6 cm
N3	Metastasis limfonodi regional berukuran > 6 cm
Metastasis Jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Tabel 2. Definisi TNM dan Pengelompokan Stadium KRM.²⁷

Stadium			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N1	M0
Stadium IVB	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	Semua T	N3	M0
Stadium IVC	T4b	Semua N	M0
	Semua T	Semua N	M1

Metastasis Tersembunyi Pada Karsinoma Lidah
Definisi

Metastasis tersembunyi atau mikrometastasis limfonodi didefinisikan sebagai keterlibatan limfonodi secara histologis tanpa adanya bukti metastasis secara klinis atau radiologis.²⁸

Metastasis ke limfonodi leher terjadi ketika sel tumor yang sangat kecil dari tumor primer mendapat akses ke pembuluh limfe dan dibawa sebagai emboli di dalam aliran pembuluh limfe sampai menetap di dalam limfonodi dan tumbuh secara bertahap.²⁹

Jika sel tumor menyebabkan pecahnya kapsul limfonodi dan menyebar ke jaringan ikat sekitar, hal ini disebut *Extracapsular Spread* (ECS). ECS hanya terlihat pada pemeriksaan histologis, meskipun ECS terjadi terutama pada limfonodi yang lebih besar, tetapi ECS juga ditemukan pada 19% pasien dengan klinis leher N0 dengan limfonodi positif secara histologis mengalami metastasis.¹⁹

Angka Kejadian

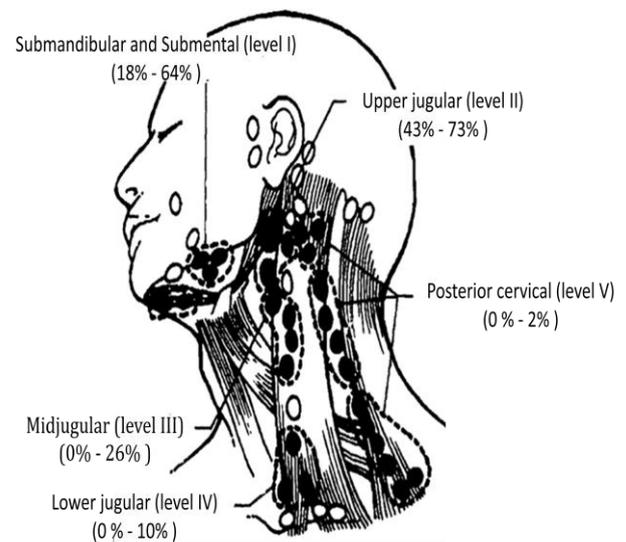
Karsinoma lidah dikenal memiliki insidensi yang tinggi untuk kejadian metastasis ke limfonodi leher, yang sering mengalami kekambuhan dan merupakan penyebab kegagalan dalam terapi

karsinoma lidah.³⁰ Tsang *dkk*, menyebutkan angka kejadian metastasis tersembunyi ke limfonodi leher pada pasien karsinoma lidah dengan klinis N0 dilaporkan sekitar 30-40%.³¹

Kaya *dkk*, melaporkan dari 29,3% pasien karsinoma lidah dengan klinis N0 terdapat metastasis tersembunyi sebesar 21,7% pada T1-T2, dan 58,3% pada T3-T4.³² Penelitian lain yang dilakukan oleh Franceschi *dkk*, menemukan 41% positif metastasis ke limfonodi leher dari jaringan DLE pasien dengan T1 dan T2,²³ sedangkan Yuen *dkk*, melaporkan insidensi metastasis tersembunyi karsinoma lidah T1 dan T2 adalah sebesar 36%.³⁴

Pola Penyebaran

Level-level limfonodi leher yang sering terlibat metastasis pada karsinoma lidah adalah *level* I, II, dan III. Angka kejadian bervariasi dari 18-64% pada *level* I, 43-73% pada *level* II, 0-26% pada *level* III, 0-10% pada *level* IV, dan 0-2% pada *level* V (gambar 6).²⁷



Gambar 6. Persentase Limfonodi Leher Yang Terlibat Metastasis Pada Karsinoma Lidah.²⁷

Dias *dkk*, menyebutkan dari 82 pasien karsinoma lidah dengan metastasis limfonodi leher tersembunyi setelah dilakukan DLE didapatkan 36 pasien (43,9%) mengalami metastasis pada *level* I, 69 pasien (84,1%) pada *level* II, 10 pasien (12,2%) pada *level* III, dan 3 pasien (3,6%) pada *level* IV.³⁵

Yuen *dkk*, melaporkan lokasi yang paling sering terjadi metastatis tersembunyi adalah *level* II ipsilateral, dan 95% metastasis limfonodi leher secara keseluruhan ditemukan pada *level* I, II, dan III

ipsilateral, sehingga diseksi leher selektif *level* I,II, dan III ipsilateral adalah prosedur pilihan untuk karsinoma lidah dengan klinis leher N0.³⁴

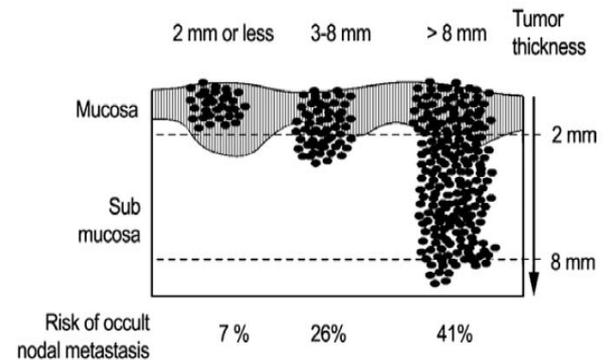
Penyebaran metastasis ke limfonodi leher biasanya berkembang dari *level* yang lebih tinggi ke *level* yang lebih rendah, dan sangat jarang sekali keterlibatan limfonodi pada segitiga posterior dan atau supraklavikula. Walaupun jarang, tetapi telah dilaporkan bahwa metastasis dapat terjadi pada *level* IV tanpa keterlibatan *level* I-III, yang juga dikenal sebagai *skip metastasis* atau pertumbuhan distribusi metastasis leher yang melompat.^{27,35}

Penelitian lain yang dilakukan oleh Khafif *dkk*, melaporkan bahwa metastasis ke limfonodi leher pada *level* IV terjadi pada 4% pasien karsinoma lidah T1-T3.³⁶ Sementara, Akhtar *dkk*, menyebutkan metastasis yang langsung melompat ke *level* III terlihat pada 2 pasien (6%), tetapi tidak terdapat lompatan metastasis yang langsung ke *level* IV. Adanya metastasis ke *level* IV hanya terlihat pada 4 pasien (13%), tetapi pada pasien-pasien tersebut limfonodi leher *level* I, II, dan III juga terlibat.²⁸ Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Huanget *dkk*, melaporkan pada kelompok pasien karsinoma lidah yang menjalani DLE, kejadian metastasis ke *level* IV tanpa ada metastasis pada *level* I/II kurang dari 2,7% (1 kasus dari 37 pasien).³⁷

Jaringan pembuluh limfatik lidah yang banyak juga menyediakan koneksi luas ke seluruh *midline* lidah, sehingga kedua sisi leher berisiko untuk terjadi metastasis, terutama tumor primer yang mendekati atau melibatkan *midline* lidah.²⁷

Variabel yang Menentukan Adanya Metastasis Tersembunyi

Ketebalan tumor adalah satu-satunya variabel yang memiliki makna prognosis untuk menentukan adanya metastasis tersembunyi ke limfonodi leher (gambar 7), kekambuhan lokal, dan kelangsungan hidup pasien karsinoma lidah.³⁰ Penilaian ketebalan tumor dapat dianggap sebagai parameter yang obyektif dari kedalaman invasi tumor ke dalam jaringan ikat.³⁸



Gambar 7. Hubungan ketebalan tumor dengan risiko metastasis tersembunyi ke limfonode leher pada karsinoma lidah.³⁹

Tumor dengan volume yang sama memiliki ketebalan yang berbeda. Tumor dengan permukaan yang luas dan tipis akan memiliki risiko metastasis ke limfonodi yang rendah dan reseksi yang dilakukan akan lebih bersih dibandingkan dengan tumor yang dengan volume yang sama tetapi diameter permukaannya lebih kecil dan infiltrasi tumor lebih dalam.³⁰ Selain itu, emboli tumor yang berada di superfisial sulit bermetastasis ke limfonodi karena diameter pembuluh limfatik yang lebih kecil dibandingkan dengan yang berada pada jaringan lidah yang lebih dalam.³⁸

Meningkatnya kedalaman invasi dan proliferasi mikrovaskuler akibat pertumbuhan tumor menyebabkan bagian proksimal tumor berdekatan dengan pembuluh darah dan limfatik lidah, sehingga memfasilitasi kemampuan tumor untuk bermetastasis. Istilah kedalaman invasi dan ketebalan tumor adalah tidak sama. Kedalaman invasi berarti penyebaran pertumbuhan tumor ke jaringan di bawah permukaan epitel.³⁸

Angka kejadian metastasis limfonodi meningkat ketika tumor telah menyerang otot lidah yang lebih dalam. Kemungkinan lainnya adalah kontraksi otot lidah dapat menyebabkan masuknya sel kanker ke dalam pembuluh limfatik.

Ketebalan tumor, yaitu jarak 3 mm yang diukur dari membrana basalis ke titik terdalam dari

tumor dalam jaringan stroma merupakan *cutoff* yang menunjukkan signifikan berkorelasi dengan metastasis ke limfonodi leher ($p = 0,02$).⁴⁰

Hasil penelitian ini juga mengungkapkan adanya korelasi metastasis limfonodileher dengan *Perineural Invasion* (PNI) dan *Lymphovascular Permeation* (LVP). Dalam 28 kasus PNI (+), 21 kasus (75%) memiliki metastasis ke limfonodi leher. Ada perbedaan yang signifikan antara kelompok PNI (+) dan PNI (-). Persentase kasus dengan LVP sedikit (5/94, 5%), tetapi semua dari kasus tersebut memiliki metastasis ke limfonodi leher.⁴⁰

Variabel-variabel tersebut merupakan penanda adanya invasi tumor yang lebih luas dan juga berhubungan dengan invasi tumor lebih jauh ke dalam struktur neurovaskular. PNI dan LVP tidak selalu ditemukan pada pemeriksaan mikroskopik, sehingga penggunaan kedua parameter histologis ini dalam memprediksi adanya metastasis limfonodi memiliki keterbatasan dari pada pengukuran ketebalan invasi tumor.⁴⁰

Tingkat histologis karsinoma lidah secara bermakna berkaitan dengan kejadian metastasis ke limfonodi leher. Tumor-tumor diferensiasi sedang atau buruk memiliki kecenderungan yang lebih tinggi untuk bermetastasis dari pada yang baik.⁴⁰

Dengan demikian akan menguntungkan bila mengetahui ketebalan tumor yang tepat sebelum intervensi bedah. Secara umum, penilaian ketebalan dengan palpasi adalah indikator yang cukup baik pada lesi yang sangat invasif dibandingkan lesi superfisial, untuk membantu memutuskan perlunya DLE pada pasien dengan klinis N0.³⁹

Pemeriksaan Limfonodi Leher

Menentukan adanya metastasis ke limfonodi leher pada saat melakukan diagnosis sangat penting, karena berhubungan dengan prognosis dan rencana terapi. Namun, tidak berarti bahwa setiap limfonodi leher yang dapat teraba adalah metastasis, mungkin saja sebuah limfonodi yang reaktif. Di sisi lain, mungkin terdapat limfonodi yang positif secara patologi, meskipun limfonodi tersebut tidak teraba.⁴¹

Pemeriksaan Fisik

Palpasi adalah cara yang paling praktis dalam menentukan adanya keterlibatan limfonodi leher, namun palpasi memiliki *false negative rate* sekitar 40%.³⁷ Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa palpasi leher memiliki *false negative rate* sebesar 28,9%,⁴² 30%,³² dan 27% dengan sensitivitas sebesar 51%.⁴

Haberal *dkk*, melaporkan *Positive Predictive Value* (PPV) pemeriksaan leher dengan palpasi adalah 78%, artinya kita melakukan diseksi leher pada 22% pasien yang tidak memerlukan diseksi leher, sedangkan *Negative Predictive Value* (NPV) adalah sebesar 74%, artinya bila dengan palpasi ditemukan N0 yang tidak diterapi, terdapat 26% pasien yang akan terjadi kekambuhan.⁴¹

Reliabilitas pemeriksaan fisik leher adalah antara 50-80%. Hal ini jelas bahwa tidak bias hanya bergantung pada palpasi leher saja untuk penentuan adanya metastasis ke limfonodi leher.³²

Pemeriksaan Penunjang

Sensitifitas penilaian metastasis tersembunyi limfonodi leher dengan berbagai modalitas diagnostik seperti CT Scan dilaporkan memiliki sensitifitas sebesar 38%, MRI sekitar 57- 78%, dan USG leher 60%, namun bila kombinasi antara AJH dengan panduan USG meningkat menjadi 76%.⁴¹ CT Scan dan MRI gagal dalam mendeteksi adanya metastasis ke limfonodi leher pasien karsinoma lidah pada 5,2% pasien stadium I, dan 14,6% pasien stadium II.³⁷

Ultrasonography (USG) leher merupakan alat yang baik untuk menentukan adanya metastasis leher, khususnya bila dilakukan AJH dengan panduan USG, dengan PPV sebesar 94%.⁴¹ *Positron Emission Tomography Scan* (PET Scan) telah dilaporkan dalam beberapa studi memiliki sensitifitas untuk menilai adanya metastasis tersembunyi pada limfonodi leher sebesar 78-90%.⁴³

Kedalaman invasi tumor tidak dapat dinilai secara tepat dengan inspeksi atau palpasi sebelum tindakan bedah, sehingga pemeriksaan pencitraan seperti MRI dan USG mungkin dapat membantu.⁴⁰

Preda *dkk*, dalam sebuah studi retrospektif menemukan korelasi yang kuat antara ketebalan tumor yang diukur secara histologi dan MRI. Perbedaan pengukuran ketebalan tumor secara histologi dan MRI kecil, yaitu sekitar 10%.⁴⁴

Intraoral ultrasonography (IOUS) adalah metode yang sensitive dalam mengukur ketebalan tumor lidah. Terdapat sedikit perbedaan antara pengukuran dengan metode IOUS dan histologis. Keterbatasan metode ini adalah apabila tumor terlalu besar dan terletak di bagian posterior lidah. Selain sulit mengakses tumor yang letaknya di posterior, *probe* juga dapat merangsang reflek muntah pasien.⁴⁵

Shintani *dkk*, pada penelitiannya yang melibatkan 24 pasien karsinoma lidah T1-4 N0 M0, melakukan penilaian terhadap ketebalan tumor menggunakan *Intraoral ultrasonography* (IOUS) yang kemudian dibandingkan dengan hasil pengukuran oleh ahli patologi anatomi. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan ($P < 0.001$) antara pengukuran dengan USG dan secara histologis.⁴⁶

Penatalaksanaan

Tujuan dari terapi karsinoma lidah adalah untuk mencapai kontrol lokal dan regional dari penyakit yang dapat dicapai dengan eksisi secara lengkap pada tumor primer dan limfonodi yang mengalami atau berisiko terjadi metastasis.⁴ Pilihan terapi karsinoma lidah tergantung pada ukuran, lokasi tumor primer, status limfonodi, ada atau tidak adanya metastasis jauh, kemampuan pasien untuk mentoleransi terapi, dan pilihan pasien.²⁷

Penatalaksanaan karsinoma lidah sebagian besar adalah operasi, dengan radioterapi, dan kemoterapi, yang dipengaruhi oleh sejumlah faktor terutama keseimbangan antarhasil yang positif dan efek samping.⁴⁷

Meskipun telah ada kemajuan dalam prosedur diagnosis pencitraan, tetapi semuanya memiliki kemampuan yang terbatas dalam mendeteksi limfonodi yang memiliki ukuran sangat kecil.²⁷ Ada kemungkinan terjadi metastasis yang bersifat tersembunyi dan tidak teridentifikasi pada saat melakukan diagnosis dalam menentukan stadium penyakit sebelum terapi.²²

Insidensi mikrometastasis yang tidak dapat dideteksi dengan teknik pencitraan apapun adalah sebesar 25%. Oleh karena itu, atas dasar kriteria pencitraan saja, masih sulit untuk menentukan sejauh mana terapi pada leher harus dilakukan dalam penatalaksanaan karsinoma lidah untuk menghindari kemungkinan *undertreatment* atau *overtreatment*.²⁷

Pendekatan "Wait and Watch"

Tumor dengan ketebalan 3 mm, angka kejadian metastasis limfonodi leher sebesar 10%, dengan angka kelangsungan hidup bebas penyakit 5 tahun sebesar 100%. Pasien dengan ketebalan tumor 3 mm tidak memerlukan tindakan DLE jika dengan klinis N0, karena risiko terjadinya metastasis ke limfonodi leher sangat rendah. Glosektomi adalah terapi yang adekuat dengan prognosis yang baik mendekati 100%.³⁰

Diseksi Leher Elektif (DLE)

Diseksi leher elektif tergantung pada filosofi dan pengalaman seorang ahli bedah kepala leher, tetapi secara umum merekomendasikan DLE dilakukan pada tumor-tumor pada stadium lanjut, keterlambatan terapi, *follow up* yang tidak adekuat, kekambuhan, diferensiasi buruk, invasi perineural, tumor yang agresif dan infiltratif.³²

Tumor dengan ketebalan lebih dari 3-9 mm memiliki angka kejadian metastasis ke limfonodi leher sebesar 50%, kekambuhan lokal 11%, dengan angka kelangsungan hidup bebas penyakit 5 tahun 77%. Pasien dengan ketebalan tumor lebih dari 3 mm memiliki angka kejadian metastasis ke limfonodi leher yang tinggi sehingga DLE harus dilakukan walaupun dengan klinis N0.³⁰

Pada penatalaksanaan karsinoma lidah stadium awal, terdapat keuntungan pada angka kelangsungan hidup pasien jika metastasis diterapi ketika masih tersembunyi daripada menunda sampai metastasi ke limfonodi teraba. Setelah menjalani DLE, pasien dengan metastasis yang terbatas pada limfonodi memiliki angka kelangsungan hidup yang sama dengan pasien tanpa metastasis ke limfonodi. Sebaliknya pada pasien tanpa dilakukan terapi leher baik dengan operasi (DLE) atau radioterapi memiliki tingkat kekambuhan regional yang tinggi.³² Lim dan

Choi, mendapatkan DLE yang dilakukan pada karsinoma lidah dengan klinis N0 memiliki *Disease Specific Survival Rate* (DSSR) setelah 5 tahun yang tinggi, yaitu sekitar 68%.²⁶

Angka kekambuhan regional pasien karsinoma lidah T1-T2 yang hanya mendapat terapi pembedahan pada tumor primer cukup tinggi. Huang *dkk*, melaporkan tingkat kekambuhan regional pada kelompok pasien karsinoma lidah T1-T2 dengan klinis N0 yang hanya dilakukan observasi (28,6%) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang menjalani DLE (12,7%) dengan $p = 0.004$.³⁷

Penelitian yang sama juga dilakukan oleh Carlson *dkk*, melaporkan pada pasien karsinoma lidah angka kelangsungan hidup pada kelompok yang hanya diobservasi tercatat sebesar 33%, sedangkan kelompok yang menjalani DLE sebesar 55%, dan kontrol lokoregional meningkat dari 50- 91%.⁴⁸

Diseksi leher elektif umumnya lebih disukai, karena memungkinkan penentuan stadium penyakit secara histopatologi pasca tindakan dengan menyediakan informasi penting berupa adanya keterlibatan limfonodi leher dan ESC pada pasien yang berisiko tinggi,⁴⁹ serta penentuan penggunaan terapi *adjuvant* yang lebih akurat.⁵⁰

Diseksi leher supraomohoid merupakan solusi yang ideal untuk dilema bagi beberapa ahli bedah dalam melakukan penatalaksanaan pasien karsinoma lidah dengan klinis N0. Menurut definisi, DLSOH adalah pengangkatan limfonodi leher pada *level* I-III, dengan mempertahankan nervus asesorius, vena jugularis interna, dan muskulus sternokleidomastoideus.⁴⁸ Pendekatan konservatif seperti DLSOH pada pasien karsinoma lidah dilakukan jika tidak ada indikasi lain untuk dilakukan diseksi leher radikal.³⁵

Kligerman *dkk*, melaporkan dari 67 pasien karsinoma lidah dan KSS dasar mulut stadium I dan II yang menjalani DLSOH atau observasi saja didapatkan, pada kelompok pasien yang menjalani DLSOH (34 pasien) kejadian metastasis tersembunyi ke limfonodi leher sebesar 21%, dan 12% mengalami kekambuhan regional, sedangkan pada kelompok yang hanya dilakukan observasi saja (33 pasien), 39% terdiagnosis metastasis ke limfonodi leher selama

follow up. Angka kelangsungan hidup 3.5 tahun adalah 72% pada kelompok DLSOH dan 49% pada kelompok yang hanya dilakukan observasi.⁵¹

Diseksi leher supraomohoid dengan analisis *frozen section* dalam pengelolaan karsinoma lidah dengan klinis N0 memberikan hasil yang adekuat, dan membatasi *level* leher yang diangkat, sehingga dapat mencegah morbiditas yang tidak perlu.³² Diseksi leher supraomohoid juga memberikan informasi prognosis yang signifikan pada pasien dan juga ahli onkologi radiasi yang mungkin kesulitan untuk melakukan terapi tanpa adanya informasi yang objektif.⁴⁸

Diseksi leher supraomohoid harus dilakukan sebagai penatalaksanaan karsinoma lidah, dan *level* IV diikuti sertakan hanya bila ada kecurigaan metastasis limfonodi leher pada *level* II atau III.³⁵ Beberapa penulistelah merekomendasikan DLSOH dengan analisis *frozen section* limfonodi untuk memutuskan memperluas diseksi leher intraoperatif.⁴⁸

Pada karsinoma lidah dengan tumor yang mendekati atau melintasi struktur *midline*, diseksi leher bilateral diindikasikan karena limfonodi pada kedua sisi leher berisiko mengandung metastasis.⁵²

Kemoterapi dan Radioterapi

Diseksi leher supraomohoid merupakan prosedur terapi yang efektif, tetapi tidak adekuat. Radioterapi dan kemoterapi harus dipertimbangkan untuk hasil patologi anatomi yang positif.³⁰

Laramore *dkk*, melaporkan bahwa pasien karsinoma lidah dengan gambaran histopatologi yang berisiko tinggi (setidaknya terdapat dua limfonodi leher positif metastasis, ECS, dan atau *margin* pembedahan positif) dengan *adjuvant* kemoterapi lebih baik dari pada kelompok yang berisiko rendah dari segi kontrol tumor dan angka kelangsungan hidup.⁵³

KESIMPULAN

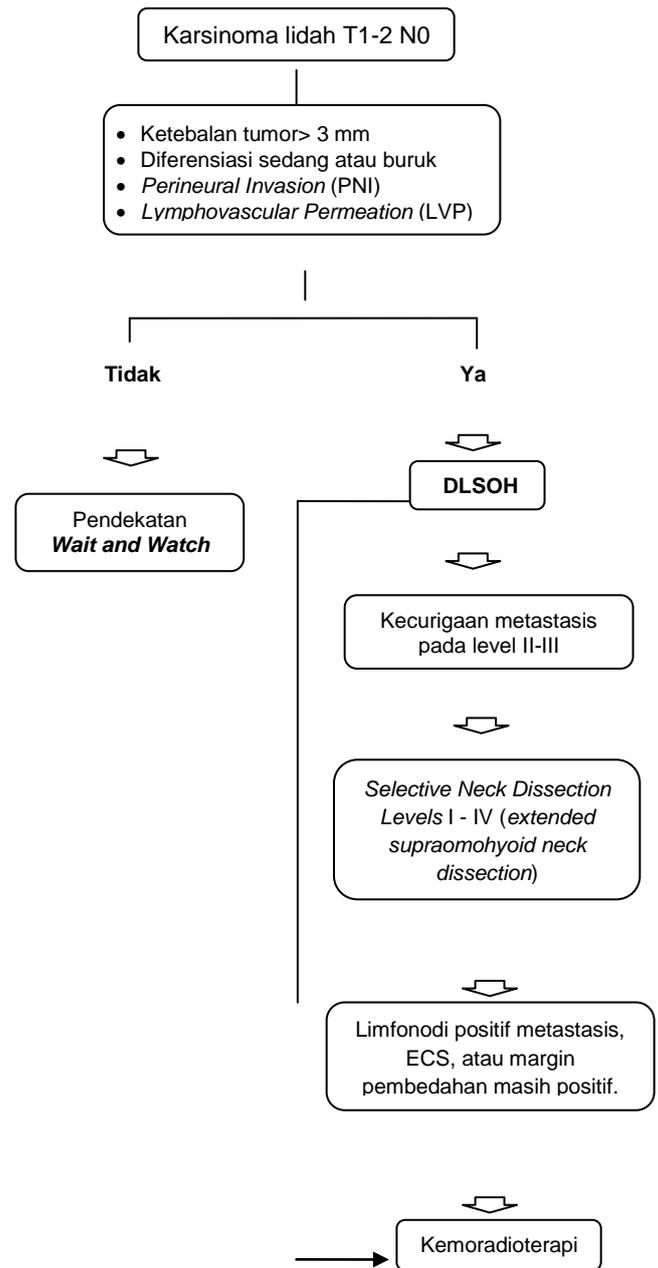
Karsinoma lidah merupakan tumor yang sangat agresif dan memiliki kecenderungan besar untuk bermetastasis ke limfonodi leher, karena lidah adalah organ yang kaya akan pembuluh darah dan limfe. Walaupun pada stadium awal (T1-T2), pasien karsinoma lidah memiliki kecenderungan yang besar untuk terjadinya metastasis ke limfonodi

leher. Karsinoma lidah memiliki kecenderungan yang kuat untuk bermetastasis ke limfonodi leher yang sulit dinilai dengan pemeriksaan klinis dan radiologis.

Meskipun kontrol tumor primer sering dicapai, kegagalan terapi sering akibat kekambuhan pada limfonodi leher, meskipun pada saat diagnosis tidak ada bukti klinis keterlibatan limfonodi, sehingga penatalaksanaan karsinoma lidah harus mengatasi kemungkinan adanya metastasis tersembunyi.

Diseksi leher supraomohoid merupakan terapi yang ideal untuk karsinoma lidah stadium awal (T1-T2) dengan klinis N0, karena tumor paling sering bermetastasi ke limfonodi pada level I, II, dan III. Diseksi leher supraomohoid memungkinkan pengangkatan limfonodi yang mengalami metastasis tersembunyi, sehingga memungkinkan untuk penentuan stadium penyakit secara akurat dan membantu pasien pada saat konsultasi dan penentuan prognosis penyakit.

Informasi yang diperoleh dari hasil DLSOH memungkinkan penggunaan terapi *adjuvant* seperti radioterapi dan atau kemoterapi secara lebih bijaksana. Jika ada bukti histopatologi adanya metastasis ke limfonodi dari spesimen diseksi leher, radioterapi dan kemoterapi pasca tindakan bedah sering diindikasikan. Selain itu, DLSOH dapat meminimalkan morbiditas dan menghindari *overtreatment*, dengan hasil terapi berupa penyembuhan yang optimal secara fungsional dan kosmetik



Gambar 8. Algoritma penatalaksanaan terapi leher pada karsinoma lidah T1-2 N0

DAFTAR PUSTAKA

1. Boland PW, Smith RW, Pataridis K, Alvey C, Golding, J. Evaluating lingual carcinoma for surgical management: what does volumetric measurement with MRI offer? *The British Journal of Radiology*. 2010; 83: 927-33.
2. Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: Means, markers and perspectives. *Oral Oncology*. 2010; 46: 630–5.
3. Ashfaq M, Hameed MK, Ayub Z, Ashfaq K. An Experience of Carcinoma Tongue. *Journal of Rawalpindi Medical College*. 2013;17(1):65-7.
4. Hernández FFG, Bustos BEC, Hernández DMH, Ceballos HA, Colosia JR, Díaz RF. Elective neck dissection in oral tongue cancer. *Rev Oncol*. 2004;6(1): 41-4.
5. Jang WI, Wu HG, Park CI, Kim KH, Sung MW, Kim MJ *et al*. Treatment of Patients with Clinically Lymph Node-negative Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(6):395–401.
6. Wensing BM, Merckx MAW, Krabbe PFM, Marres HAM, Hoogen FJA. Squamous Cell Carcinoma and Clinically Negative Neck. *Head Neck*. 2011;33: 1400–5.
7. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck: a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*. 2012;12(236):1-7.
8. Nakagawa KY, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M, Watanabe H, Kishimoto S *et al*. Cervical lymph node metastasis from early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Acta Oto Laryngologica*. 2013;133: 544-51.
9. Prince S, Bailey BMW. Squamous carcinoma of the tongue: review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1999; 37:164-74.
10. Lowry LD, Onart S. Anatomy and Physiology of the Oral Cavity and Pharynx. In: Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 6th ed. Hamilton: BC Decker; 2003. p.1009-19.
11. Proops DW. The mouth and related faciomaxillary structures. In: Scott-Brown's Otolaryngology. 6thed. Belfast: Bath press; 1997: p.1-23.
12. Lee KJ. The oral cavity, pharynx, and esophagus. In: Essential otolaryngology head and neck surgery. 8thed. New York: McGraw-Hill Companies.Inc; 2003. p.440-441.
13. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Tongue Anatomy. In: Gray's anatomy for student. Elsevier; 2007. p.989-96.
14. Shinagawa H, Murano EZ, Zhuo J, Landman B, Gullapalli RP, Prince JL *et al*. Tongue muscle fiber tracking during rest and tongue protrusion with oral appliances: A preliminary study with diffusion tensor imaging. *Acoust. Sci. & Tech*. 2008;29: 291-4.
15. McCullochlaw RJ. Anatomy of the Lingual Nerve. Available at www.mccullochlaw.net
16. Yu L. SFD Head and Neck. Available at www.studyblue.com
17. Yuen APW. Tongue Cancer. In: Encyclopedia of Cancer. 3rded. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008. p.3725-8.
18. Sultana J, Bashar A, Molla MR. New Management Strategies of Oral Tongue Cancer in Bangladesh. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013;10:1-7.
19. Gosselin BJ. Malignant Tumors of Mobile Tongue. Available at www.emedicine.medscape.com
20. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Among Young Indian Adults. *Neoplasia*. 2001;3(4):273-277
21. Fadoo Z, Naz F, Husen Y, Pervez S, Hasan N. Squamous Cell Carcinoma of Tongue in an 11-Year-old Girl. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:e199–e201.
22. Gorsky M, Epstein J.B, Oakley C, Le ND, Hay J, Moore PS *et al*. Carcinoma of the tongue:

- A case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98: 546-52.
23. Galbiatti ALS, Padovani JA, Maniglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Bertollo EMG. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):239-47
 24. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:195-215
 25. Syrjanen S, Lodi G, Bultzingslowen IV, Aliko A, Campisi PAG *et al.* Human Papillomaviruses in Oral Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders: A Systematic Review. *Oral Diseases.* 2011;17(Suppl. 1):58-72.
 26. Lim YC, Choi EC. Unilateral, clinically T2N0, squamous cell carcinoma of the tongue: surgical outcome analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36: 610–61
 27. Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26:645–62.
 28. Akhtar S, Ikram M, Ghaffar S. Neck involvement in early carcinoma of tongue. Is elective neck dissection warranted? *J Pak Med Assoc.* 2007;57(6): 305-6.
 29. Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1999;37: 205–9.
 30. Yuen APW, Lam KY, Wei WI, Lam KY, Ho CM, Chow TL *et al.* A Comparison of the Prognostic Significance of Tumor Diameter, Length, Width, Thickness, Area, Volume, and Clinicopathological Features of Oral Tongue Carcinoma. *Am J Surg.* 2000;180: 139-43.
 31. Tsang PKY, Chung JCK, To VSH, Chan JYW, Ho WK, Wei WI. Efficacy Of Salvage Neck Dissection For Isolated Nodal Recurrences In Early Carcinoma Of Oral Tongue With Watchful Waiting Management Of Initial N0 Neck. *Head Neck.* 2011;33: 1482-5.
 32. Kaya S, Yilmaz T, Gursel B, Sarac S, Sennaroglu L. The Value of Elective Neck Dissection in Treatment of Cancer of the Tongue. *Am J Otolaryngol.* 2001;22:59-64.
 33. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg.* 1993;166:360-5.
 34. Yuen APW, Lam KY, Chan ACL, Wei WI, Lam LK, Ho WK *et al.* Clinicopathological Analysis of Elective Neck Dissection for N0 Neck of Early Oral Tongue Carcinoma. *Am J Surg.* 1999;177: 90-3.
 35. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Farias TP, Soares JR, Manfro G *et al.* Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134: 460-5.
 36. Khafif A, Garza LJR, Medina JE. Is dissection of level IV necessary in patients with T1-T3 N0 tongue cancer? *Laryngoscope.* 2001;111:1088-1090.
 37. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, Yen TC, Wang H.M *et al.* Neck Treatment of Patients With Early Stage Oral Tongue Cancer. *Cancer.* 2008;112: 1066–75.
 38. Pentenero M, Gandolfo S, Carozzo M. Importance of Tumor Thickness and Depth of Invasion in Nodal Involvement and Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review of The Literature. *Head Neck.* 2005;27:1080-109
 39. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66:109.
 40. Chen YW, Yu EH, Wu TH, Lo WL, Li WY, Kao SY. Histopathological factors affecting nodal metastasis in tongue cancer: analysis of 94 patients in Taiwan. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37: 912–916.
 41. Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head

- and neck cancer: Palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:197-201.
42. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate Predictors of Occult Neck Metastasis in Early Oral Tongue Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131: 472-476.
 43. Wein RO, Winkle MR, Norante JD, Coniglio JU. Evaluation of Selective Lymph Node Sampling in the Node-Negative Neck. *Laryngoscope.* 2002;112: 1006-9.
 44. Preda L, Chiesa F, Calabrese L, Latronico A, Bruschini R, Leon ME *et al.* Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. *Eur Radiol.* 2006;6:2242-8.
 45. Chammas MC, Macedo TAA, Moyses A, Gerhard R, Durazzo MD, Cernea CR *et al.* Relationship between the appearance of tongue carcinoma on intraoral ultrasonography and neck metastasis. *Oral Radiol.* 2010;7(1):1-7
 46. Shintani S, Nakayama B, Matsuura H, Hasegawa Y. Intraoral Ultrasonography Is Useful to Evaluate Tumor Thickness in Tongue Carcinoma. *Am J Surg.* 1997;173: 345-7.
 47. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology.* 2009;45:301-308
 48. Carlson ER, Cheung A, Smith B, Pfohl C. Neck Dissections for Oral/Head and Neck Cancer: 1906-2006. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:4-11
 49. Santti HK, Atula T, Tornwall J, Koivunen P, Makitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncology.* 2006;42:96-101
 50. Lin MJ, Guiney A, Iseli CE, Buchanan M, Iseli TA. Prophylactic Neck Dissection in Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma 2.1 to 4.0 mm Depth. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2011;144(4): 542-8.
 51. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas LO *et al.* Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg.* 1994;168: 391-4.
 52. Ferlito A, Silver CA, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009;47:5-9.
 53. Laramore G.E, Scott C.B, al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R *et al.* Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report on Intergroup Study 0034. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1992;23: 705-13