

INVESTIGACIÓN CLÍNICA APLICADA

FACTORES QUE AFECTAN EL CONTROL LOCAL, REGIONAL Y SUPERVIVENCIA EN CARCINOMAS DE LENGUA MÓVIL Y SUELO DE BOCA

J. HERRANZ GONZÁLEZ-BOTAS, C, VÁZQUEZ BARRO, M. LÓPEZ AMADO, A. MARTÍNEZ MORAN,
J. CHAO VIEITES

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA. HOSPITAL JUAN CANALEJO. LA CORUÑA.

RESUMEN

Hemos realizado un estudio retrospectivo de 142 pacientes intervenidos de carcinoma de lengua móvil o suelo de boca buscando qué factores afectan de forma significativa la evolución de nuestros pacientes y en qué circunstancias podríamos beneficiarnos de nuevas modalidades terapéuticas. La supervivencia causa específica a 3 y 5 años fue de 63,4% y 56,9% respectivamente. Se detectó una recidiva local en 32 pacientes (22,5%), regional en 32 (22,5%) y a distancia en 11 (7,4%). No se ha encontrado influencia del T en la incidencia de recidiva local pero sí lo tiene la presencia de márgenes positivos ($p=0,0323$). El control regional en N0/N1 fue de un 85% (90/106) frente

a un 55,5% (20/36) en los N2/N3 ($p=0,001$). El control regional, especificado por estadio N fue de 84,5% (73/86) en los N0, 85% (17/20) en los N1, 57% (30/35) para los N2 y 0% para los N3 (0/1). Tanto el estadio N como el número de ganglios mostró una significativa repercusión en la supervivencia específica. En nuestra experiencia los factores que mayor impacto tienen en el control del cáncer de cavidad oral y suelo de boca son la presencia de bordes quirúrgicos infiltrados y el estado del cuello. El empleo de radioterapia adyuvante no implicó un incremento en la supervivencia, si bien no se hicieron grupos aleatorios para su valoración.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de cavidad oral. Recidiva. Supervivencia. Márgenes quirúrgicos.

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING LOCAL AND REGIONAL CONTROL AND SURVIVAL OF CARCINOMAS OF THE TONGUE AND FLOOR OF MOUTH

A retrospective study of 142 patients that had previous surgery for carcinoma of the tongue or floor of mouth looking into the factors that affect significantly the evolution of our patients and in which circumstances we could benefit from new therapeutic techniques. Cause specific survival at 3 and 5 years was 63.4% and 56.9% respectively. Recurrences were found locally in 32 patients (22.5%), regional in 32 (22.5%) and metastatic in 11 (7.4%). T staging had no did impact on local recurrence, but the presence of positive margins ($p=0.0323$). Regional

control for N0/N1 was 85% (90/106) versus 55.5% (20/36) for N2/N3 ($p=0.001$). Regional control by N staging was 84.5% (73/86) for N0, 85% (17/20) for N1, 57% (30/35) for N2 and 0% for N3 (0/1). Both, N staging and number of positive nodes had a significant impact in specific survival. Positive margins and the presence of positive nodes have the greatest impact on survival and regional control. Adjuvant postoperative radiotherapy did not increase survival, but not prospective random selection was performed. To evaluate this.

KEY WORDS: Oral cavity carcinoma. Recurrence. Survival. Surgical margins.

Correspondencia: Jesús Herranz González-Botas. Urbanización Lamastelle. Rúa Courel 39. 15179 – Oleiros. A Coruña. E-mail: jherranzgo@nexto.es

Fecha de recepción: 3-5-2001

Fecha de aceptación: 15-10-2001

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide de la cavidad oral es el más frecuente de cabeza y cuello y, exceptuando el labio, su localización más habitual es la lengua móvil y el suelo de la boca. A pesar de los avances en el tratamiento, el porcentaje de pacientes fallecidos como consecuencia de su tumor ha disminuido poco. La recidiva local, regional, a distancia, o la aparición de un segundo tumor primario impide el incremento de la supervivencia.

La cavidad oral presenta una gran complejidad tanto en la forma como en la función. Localizada en una zona visible, es responsable de la estética facial, la competencia oral, la articulación de la palabra, la masticación y la deglución. Cualquier alteración en su estructura supone una potencial repercusión en la actividad diaria del paciente. En los últimos años, la tendencia en el tratamiento de los tumores de la cavidad oral está cambiando. Las opciones reconstructivas, tanto de partes blandas como de hueso, así como los tratamientos adyuvantes en pacientes con estadios local o regionalmente avanzados, intentan dar un nuevo impacto a la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con este tipo de lesiones.

Hemos realizado una revisión de los pacientes tratados en nuestro Servicio para identificar qué factores afectan de forma significativa la evolución de nuestros pacientes y en qué circunstancias podríamos beneficiarnos de nuevas modalidades terapéuticas.

PACIENTES Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma epidermoide de lengua móvil y suelo de boca tratados mediante cirugía en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Juan Canalejo entre los años 1980 y 1998. Se han incluido 142 pacientes, 126 varones y 16 mujeres. La edad media fue de 59 años (rango de 23 a 91). Por localizaciones, 76 (53,5%) corresponden a carcinoma de lengua móvil y 66 (46,5%) a carcinoma de suelo de boca. El 52% de los pacientes se presentaron como estadios avanzados (III y IV) (Tabla 1). Ninguno de los pacientes presentaba metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, ni había sido tratado previamente. Se analizaron los datos de extensión local, extensión regional, intervención quirúrgica, análisis histológico, empleo de radioterapia postoperatoria, período libre de enfermedad, localización de recidiva, supervivencia global y específica. El tratamiento radiote-

Tabla 1: Distribución por estadio T y N

Estadio	Estadio				Total
	N0	N1	N2	N3	
T1	22	1	4	0	27
T2	41	8	18	0	67
T3	18	8	8	0	34
T4	5	3	5	1	14
Total	86	20	35	1	142

rápico se administró en todos los pacientes en el Servicio de Radioterapia del Centro Oncológico Regional de La Coruña. Los criterios para el empleo de radioterapia adyuvante varió a lo largo de los años que duró el estudio. Entre 1980 y 1990 se administró a todos los pN+, resecciones con bordes positivos y tumores extensos T4. Con posterioridad a 1990, la indicación se hizo más restrictiva, administrándose en pacientes con más de 3 ganglios pN+ y/o la presencia de extensión extracapsular, y/o márgenes de resección infiltrados.

Los tumores de los pacientes fueron estadiados de acuerdo con los criterios unificados de UICC y AJCC de 1988^{1,2}.

El seguimiento mínimo ha sido de 3 años o el fallecimiento del paciente.

La supervivencia global y específica ha sido calculada a partir del día de la intervención quirúrgica y su estimación se ha hecho en base al método de Kaplan y Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se ha realizado mediante el test de log-rank, con un grado de significación basado en un valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

Todos los pacientes fueron tratados con cirugía para la exéresis de la lesión primaria. Se practicaron hemiglosectomías o exéresis de suelo de boca en 82 casos (57,7%), exéresis con resección marginal de la mandíbula en 32 casos (22,5%), exéresis con resección segmentaria de la mandíbula en 24 casos (17%) y glosectomía total con laringuectomía en 4 casos (2,8%).

Se realizó vaciamiento cervical en 133 pacientes (93,6%). Se realizaron 95 vaciamientos funcionales unilaterales, 30 funcionales bilaterales, 5 radicales unilaterales y en 3 casos funcional de un lado y radical de otro. Los vaciamientos funcionales realizados incluyeron todos los grupos ganglionares del cuello, o áreas I a V, siguiendo la técnica

de Oswaldo Suárez³. Los vaciamientos radicales se realizaron siguiendo la técnica de Crile⁴.

Fue preciso realizar cirugía reconstructiva en 14 pacientes. Se realizaron 5 colgajos de esternocleidomastoideo, 6 colgajos de pectoral mayor y 3 colgajos de platisma.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron la aparición de abscesos, en 8 pacientes, y la necrosis parcial de la piel, en 4 casos. Hubo una necrosis completa de un pectoral mayor y dos necrosis parciales de la piel de un colgajo de esternocleidomastoideo y de platisma. Otras complicaciones fueron una hemorragia digestiva, un tromboembolismo pulmonar, dos parálisis frénicas, una neumonía y una hemorragia postquirúrgica. Un paciente falleció como consecuencia de un tromboembolismo pulmonar.

El estudio histológico definitivo mostró la presencia de márgenes infiltrados en 8 pacientes (5,6%).

Se empleó radioterapia postoperatoria en 53 pacientes (37,3%). La dosis más frecuentemente administrada fue de 5000 cGy. Sólo dos pacientes recibieron menos de 5000 cGy y 14 recibieron entre 6000 y 7000 cGy. Dos pacientes presentaron radionecrosis de la mandíbula que fue preciso reseccionar quirúrgicamente.

No ha habido evidencia de recidiva local, regional o a distancia en 67 pacientes (47,2%). A pesar de que un mismo paciente tuviese recidiva en dos localizaciones, la localización de la recidiva se ha considerado aquella más próxima al tumor primario. Así, se detectó recidiva local en 32 pacientes (22,5%), regional en 32 (22,5%) y a distancia en 11 (7,7%) (Tabla 2).

No se ha encontrado influencia del T, o la inclusión o no de hueso en la resección quirúrgica, en la incidencia de recidivas locales ($p=0,2631$). Si tiene influencia, como es de esperar, la presencia de márgenes positivos ($p=0,0323$) (Tabla 3).

El control regional en N0/N1 fue de un 85% (90/106) frente a un 55,5% (20/36) en los N2/N3 ($p=0,001$). El control regional, especificado por estadio N fue de 84,5% (73/86) en los N0, 85% (17/20) en los N1, 57% (30/35) para los N2 y 0% para los N3 (0/1).

El estadio global no influyó en la incidencia de metástasis a distancia (I-III/IV, $p=0,1160$).

En dos pacientes se desarrolló un segundo primario de pulmón y en uno un segundo primario de hígado. En 10 pacientes se desarrolló un segundo primario en la región de cabeza y cuello (Tabla 2).

La supervivencia causa específica a 3 y 5 años fue de 63,4% y 56,9% respectivamente. La localización del tumor primario no mostró un valor pre-

Tabla 2: Recidivas y desarrollos de segundos primarios

Situación	n	%
SEE	54	38
Recidiva local	32	22,5
Recidiva regional	32	22,5
Recidiva a distancia	11	7,4
Segundo primario en cabeza y cuello*	10	7
Segundo primario en otra localización*	3	2,1

* Pacientes con control locoregional, que cumplen criterios de diagnóstico de segundo primario.

dictivo en la supervivencia causa específica, pero sí lo tuvo el estadio T, el estadio global, el estadio N y la presencia de bordes positivos (Tabla 4). El elemento determinante de la supervivencia fue la presencia de metástasis ganglionares. Tanto el estadio N como el número de ganglios mostró una significativa repercusión en la supervivencia específica. El análisis de supervivencia según el número de ganglios positivos aislados, mostró una supervivencia a 5 años de 71%, 52%, 33% y 22% en función de que no se hubiese aislado ningún ganglio positivo, se hubiese aislado uno, dos o más de dos respectivamente, diferencias éstas altamente significativas (Figura 1).

El análisis de la supervivencia según se hubiese empleado la radioterapia adyuvante, estratificando en función del estadio N, no mostró diferencias significativas (Tabla 5). No se realizaron

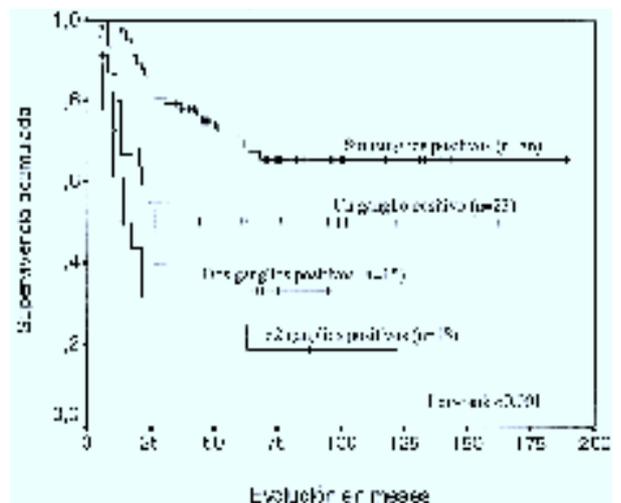


Figura 1. Supervivencia causa específica en función del número de ganglios infiltrados encontrados en el vaciamiento cervical.

Tabla 3: Evaluación de factores que pueden afectar el control local

Variable	n	Control local (%)	p
T1-T2	94	81,9	0,7307
T3-T4	48	81,2	-
Márgenes +	8	62,5	0,0323
Márgenes -	134	82,8	-
Resección con hueso	85	78,8	0,3451
Resección sin hueso	57	85,9	-

Tabla 4: Evaluación de factores que pueden afectar la supervivencia específica

Variable	n	Supervivencia causa específica a 5 años (%)	p
Supervivencia global	142	56,9	-
Lengua móvil	76	61,8	0,6642
Suelo de boca	66	53,0	-
I/II/III	106	65	0,001
IV	36	36,1	-
T1/T2	94	65,0	0,0397
T3/T4	48	45,8	-
N0/N1	106	67	<0,00001
N2/N3	36	30,5	-
Bordes -	134	60,4	0,0006
Bordes+	8	1	-
pN-	86	71	<0,0001
pN+	56	37,5	-

grupos aleatorios para la valoración del efecto de la radioterapia adyuvante por lo que los resultados han de ser evaluados con cautela.

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de la lengua móvil y el suelo de boca depende por un lado de la extensión del tumor (local, regional y a distancia), y por otro de las opciones terapéuticas que el profesional y su institución puedan ofrecer, así como de las preferencias específicas de cada paciente en función de beneficios y secuelas terapéuticas. El procedimiento terapéutico elegido debe intentar erradicar el tumor, preservando en la medida de lo posible la función (deglución y articulación de la palabra) y la estética facial. Son estos elementos de juicio los que hacen variar la selección de tratamiento entre instituciones. En nuestro medio la cirugía es la opción terapéutica más frecuentemente empleada, fundamentalmente por no haber obtenido resultados satisfactorios mediante el empleo tanto de la radioterapia oncológica como de la oncología médica.

Los carcinomas de la lengua móvil y el suelo de la boca se caracterizan por su tendencia a la recidiva local, incluso en casos en los cuales el cirujano considera haber obtenido unos márgenes de seguridad suficientes. La afectación del cuello es frecuente, sobre todo en los tumores de la lengua móvil, donde el índice de metástasis puede llegar hasta un 60%.

El control local del tumor está relacionado, fundamentalmente, con la obtención de márgenes quirúrgicos suficientemente amplios. Tanto en nuestra experiencia como en otras⁵⁻⁷, la presencia de márgenes positivos oscurece tanto el control local como la supervivencia, pero no todas las series tienen la misma experiencia^{8,9}. En el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, el empleo de la radioterapia adyuvante en cáncer de la cavidad oral pasó de un 6% en 1974 a un 70% en 1993⁶, sin que se consiguiera mejorar la supervivencia, probablemente porque la evolución de los pacientes cambia. Hay más pacientes que desarrollan un se-

Tabla 5: Supervivencia específica a 3 y 5 años en función del estadio N y el empleo de radioterapia adyuvante*

Estadio	Sin radioterapia			Con radioterapia			
	n	3 años	5 años	n	3 años	5 años	p
N0	70	58 (82%)	51 (72%)	16	11 (68,5%)	10 (62,5%)	0,2586
N1	6	3 (50%)	3 (50%)	14	7 (50%)	7 (50%)	0,5827
N2-3	13	3 (23%)	3 (23%)	23	8 (34,7%)	7 (30,4%)	0,5113

* La indicación de radioterapia no se ha realizado de forma prospectiva y randomizada, por lo que puede existir sesgo de selección de pacientes.

gundo tumor o metástasis a distancia¹⁰. En la actualidad, el empleo de la inmunohistoquímica permite identificar infiltraciones microscópicas en pacientes cuyos márgenes fueron considerados libres mediante métodos convencionales¹¹. La genética molecular identifica la presencia de determinados defectos, como la mutación del p53, que pueden tener repercusión en el llamado factor de cancerización de campo o en la respuesta a la radioterapia^{11, 12}. Todos estos factores pueden alterar el control local y su expresión va a depender más de las características biológicas del tumor que de la propia técnica terapéutica empleada.

En lesiones pequeñas, el empleo de la cirugía, aparte de su simplicidad, da unos resultados funcionales muy satisfactorios, evitando las secuelas que siguen a la radioterapia en la cavidad oral. Un tumor pequeño implica una mayor probabilidad de curación siempre y cuando el tratamiento sea adecuado. En la presente serie hemos tenido recidivas locales en el 30% de los T1 (9/27), de las cuales un 60% (6/9) corresponden a tumores de lengua móvil. La conclusión es que la resección no ha sido adecuada. La presencia de un tumor pequeño no debe dar la falsa impresión de que nos encontramos ante una lesión menos agresiva, sino que es una lesión más fácil de controlar si el tratamiento es adecuado. La obtención de 2 cm de margen de seguridad no siempre es posible en cavidad oral, por lo que puede ser necesario la resección de márgenes óseos de mandíbula a pesar de que ésta no esté macroscópicamente afectada. Revisando los protocolos quirúrgicos de las recidivas en T1 de lengua móvil, el margen que es más difícil mantener es el profundo, y es debido a la concepción tridimensional de la lesión. En cuanto a los tumores del suelo de la boca, la exposición de la lesión en toda su extensión es vital para evitar manipulaciones que conduzcan al desgarramiento de la misma y con ello confundir los márgenes quirúrgicos. Un buen despegamiento del periostio interno de la mandíbula, incluso de la inserción de ambos genioglosos en la línea media, reduce el riesgo de una manipulación excesiva e inadecuada del tumor.

La elaboración de estudios prospectivos, en fase II o III, relacionados con la preservación de órgano y la supervivencia, muestran resultados que no llegan a ser definitivos como para establecer éste como un tratamiento habitual^{13, 14}.

Los criterios para el empleo de la radioterapia adyuvante con respecto al tumor primario y en pacientes previamente no tratados varían entre instituciones, pero los más frecuentemente empleados son los siguientes¹⁵⁻¹⁹: a. Márgenes infiltrados o próximos (< 5 mm); b. Todos los T4; c. Infiltración

vascular, linfática o perineural; d. El cirujano no está satisfecho con la resección realizada. El argumento para el empleo de la radioterapia postoperatoria es que mejora el control local y, mejorando el control local, se mejora la calidad de vida del paciente, a pesar de que no mejore la supervivencia. Pero la radioterapia postoperatoria sobre la cavidad oral implica morbilidad. Las complicaciones más frecuentes son disfagia, ageusia, xerostomía, osteoradionecrosis y edema facial^{20- 22}. Es la incidencia de estas complicaciones, frente a los potenciales beneficios, la que debe ser evaluada por cada centro a la hora de decantarse o no por su indicación. En nuestro medio el empleo de la radioterapia tiende a ser más restrictivo dado que las complicaciones y resultados obtenidos en otras patologías no se asemejan a aquellos referidos en la literatura.

El control del cuello es el otro factor a tener en cuenta en pacientes con cáncer de cavidad oral. En los cuellos N0 nosotros optamos por el vaciamiento funcional de las áreas I a IV ipsilateral a la lesión, o bilateral si la lesión tiene más de 4 mm de infiltración en profundidad, o si sobrepasa la línea media. El análisis de la profundidad se realiza con estudios de imagen preoperatorios, y se confirma mediante la valoración de la pieza quirúrgica, con la ayuda del patólogo, en el mismo acto quirúrgico. Si el cuello es N+ realizamos vaciamiento funcional bilateral (áreas I a V) o radical, en función del escenario quirúrgico. El número de ganglios o el tamaño de los mismos no implica que nos inclinemos por un vaciamiento radical, siempre que el vaciamiento funcional permita una resección de las metástasis y no haya evidencia de infiltración de partes blandas. Al igual que sucedía con los criterios para la radioterapia adyuvante en función del primario, el estado del cuello genera criterios diferentes según las instituciones. En general, las indicaciones más comunes de radioterapia adyuvante en pacientes inicialmente tratados con cirugía son: a) extensión extracapsular; b) múltiples ganglios afectados; c) múltiples niveles afectados; d) afectación del nivel IV; e) presencia de desmoplasia. Si bien estos son los criterios más frecuentemente empleados, no todas las instituciones tienen la misma opinión, especialmente en España^{23, 24}. El empleo de la radioterapia adyuvante es un criterio a valorar en cada centro en función de la experiencia. No hay en la literatura estudio prospectivo alguno que permita afirmar que el empleo de la radioterapia postoperatoria implica una mejor supervivencia. En nuestra serie no se ha hecho una estratificación aleatoria de los casos que se enviaron o no a radioterapia, pero fue-

ron estadiados con los mismos criterios. No encontramos diferencias en la supervivencia, si bien estos datos han de ser evaluados con la consiguiente reserva por el sesgo que puede establecerse en la selección de los casos. Pero si revisamos la literatura, este tipo de observaciones retrospectivas ha sido establecido por diferentes autores como criterio para el empleo, o no, de la radioterapia adyuvante²³⁻²⁹. Muchos de estos estudios difieren en múltiples aspectos: sistema de estadiaje utilizado, procedimiento quirúrgico empleado, dosis y campos empleados, inclusión de pacientes con recidiva regional con/sin primario controlado, así como las características del grupo control^{30, 31}. Para evaluar el control del cuello mediante un tratamiento combinado, el estudio debe cumplir los criterios de tratamiento estandarizado, afectación ganglionar histológicamente confirmada y control del tumor primario. Si restringimos el análisis a los estudios que cumplen estos criterios y emplean los análisis estadísticos adecuados, no tendríamos ningún estudio para valorar³⁰.

La aparición de nuevos factores que, obtenidos por inmunohistoquímica o mediante el empleo de la genética molecular, pueden darnos una mayor información acerca del comportamiento biológico del tumor, de su verdadera extensión y de su sensibilidad a las diferentes opciones terapéuticas, puede ayudarnos a elegir la opción más aconsejable. Mientras no dispongamos de elementos de selección que demuestren ser objetivos, el empleo de tratamientos adicionales, radioterapia o quimioterapia, debe realizarse en función de la experiencia propia de cada centro, especificando claramente si se realiza como tratamiento habitual o dentro de un programa de investigación, como estudio en fase II o III.

Nuestra experiencia no nos permite afirmar que el empleo de la radioterapia adyuvante supone una mejora en la supervivencia de los pacientes. ¿Un mejor control local supone una mejor calidad de vida? La calidad de vida es un elemento de juicio ampliamente empleado por el estamento médi-

co responsable de un tratamiento, pero que pocas veces se emplea habiendo sido medido de forma objetiva^{30, 32}. No hemos encontrado ningún estudio que valore la calidad de vida, desde el punto de vista del paciente, que compare la calidad de vida en función de si el paciente ha sido sometido o no a tratamiento radioterápico adyuvante en cáncer de la cavidad oral.

CONCLUSIÓN

En nuestra experiencia los factores que mayor impacto tienen en el control del cáncer de cavidad oral y suelo de boca son la presencia de bordes quirúrgicos infiltrados y el estado del cuello. El empleo de radioterapia adyuvante no implica un incremento en la supervivencia.

Al igual que sucede en otros tipos de cáncer de cabeza y cuello, el tratamiento óptimo para el cáncer de cavidad oral y suelo de boca permanece como un tema de controversia. La falta de conocimiento sobre algunos de los aspectos biológicos y genéticos del cáncer hace que, en nuestra opinión, no se puedan mantener posiciones dogmáticas a la hora de proponer el mejor tratamiento para un paciente determinado. No cabe duda que la experiencia acumulada en cada institución es el mejor referente para optimizar resultados. A la hora de recomendar un tratamiento hace falta un adecuado juicio clínico y siempre debe prevalecer la elección de tratamiento individualizado a cada paciente frente al tratamiento de elección.

La probabilidad de resolver dudas debe hacerse a través de un pequeño número de estudios, bien planificados, prospectivos, preferiblemente multi-institucionales, que recoja de forma estandarizada elementos oncológicos relevantes como supervivencia, control local y regional, función y calidad de vida. Estos estudios, controlados por un organismo como la Comisión de Cabeza y Cuello de la propia SEORL, permitiría responder algunas preguntas en el término de 5 a 10 años.

REFERENCIAS

- 1.- AJCC Cancer Staging Manual. America Joint Committee on Cancer. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Yarbo JW (Edit). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 2.- TNM atlas: illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours / edited by P. Hermanek ... [et al.]. Edition: 4th ed. Publisher: Berlin; New York: Springer, 1997.
- 3.- Gavilán J, Mañoux A, Herranz J. Functional Neck Dissection. Surgical Technique. Operative Techniques in Otolaryngology. Head Neck Surg 1993; 4: 258-265.
- 4.- Crile GW. Excision of cancer of the head and neck. JAMA 1906; 47: 1780-1786.
- 5.- Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. Laryngoscope 2000; 110: 1764-1772.
- 6.- Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improving survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. Am J Surg 1993; 166: 360-365.

- 7.- Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160: 410-414.
- 8.- Klotch DW, Muro-Cacho C, Gal TJ. Factors affecting survival for floor-of-mouth carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 495-498.
- 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: 408-13
- 10.- Leon X, Quer M, Orus C, del Prado Venegas M, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000; 22: 680-686.
- 11.- Partridge M, Li SR, Pateromichelakis S, Francis R, Phillips E, Huang XH, Tesfa-Selase F, Langdon JD. Detection of minimal residual cancer to investigate why oral tumors recur despite seemingly adequate treatment. *Clin Cancer Res* 2000;6: 2718-2725.
- 12.- Ball VA, Righi PD, Tejada E, Radpour S, Pavelic ZP, Gluckman JL. p53 immunostaining of surgical margins as a predictor of local recurrence in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 818-823
- 13.- Kovacs AF, Turowski B, Ghahremani MT, Loitz M. Intraarterial chemotherapy as neoadjuvant treatment of oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27: 302-307.
- 14.- Giralt JL, González J, del Campo JM, Maldonado J, Sanz X, Pamiás J, Eraso A, Bescos S, Raspall G. Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 2000; 89: 939-945.
- 15.- Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: An analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 6: 25-36.
- 16.- Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 17-21.
- 17.- Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 137-48.
- 18.- Pernot M, Aletti P, Carolus JM, Marquis I, Hoffstetter S, Maaloul F, et al. Indications, techniques and results of postoperative brachytherapy in cancer of the oral cavity. *Radiother Oncol* 1995; 35: 186-92.
- 19.- Silverman S. Radiation Effects. En: *Oral Cancer*. Silverman S. (edit). 3rd Edition. American Cancer Society. Atlanta 1990. Págs: 81-90.
- 20.- 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.
- 21.- Guchelaar HJ, Vermes A, Merwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997; 5: 281-288.
- 22.- Bunger B. Radiation-induced osteomyelitis of the mandible. *Laryngorhinootologie* 1990; 69: 316-319.
- 23.- Suárez C, Rodrigo JP, Herranz J, Llorente JL, Martínez JA. Supraglottic laryngectomy with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 358-363.
- 24.- Gavilán J, Prim MP, de Diego JI, Hardisson D, Pozuelo A. Postoperative radiotherapy in patients with positive nodes after functional neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 844-848.
- 25.- Jesse RH, Lindberg RD. The efficacy of combining radiation therapy with a surgical procedure in patients with cervical metastasis from squamous cancer of the oropharynx and hypopharynx. *Cancer* 1975; 35: 1163-1166.
- 26.- Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro RH. Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1980; 140: 580-584.
- 27.- Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rational for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10: 160-167
- 28.- DeSanto LW, Beahrs OH, Holt JJ, O'Fallon WM. Neck dissection and combined therapy. Study of effectiveness. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 366-370.
- 29.- Richards BL, Spiro JS. Controlling advanced neck disease: Efficacy of neck dissection and radiotherapy. *Laryngoscope* 2000; 110: 1124-1127.
- 30.- Collins SL. Controversies in Management of Cancer of the neck. En: *Comprehensive Management of head and neck cancer*. 2ª Edic. Thawley, Panje, Batsakis y Lindberg. WB Saunders, Philadelphia. 1999.
- 31.- Sailer SL. Therapeutic neck irradiation. En: *The neck diagnosis and treatment*. Shockley WW, Pillsbury III HC. Mosby – Year Book Inc, St Louis, MO. 1994.
- 32.- Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM. Who should measure quality of life, the doctor or the patient?. *Br J Cancer* 1988; 57: 109-112.