

Послеоперационные осложнения и выживаемость у больных раком полости рта и ротоглотки, оперированных по поводу остаточной опухоли или рецидива после лучевой терапии

С.П. Федотенко, О.А. Жарков

Отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Олег Александрович Жарков drzharkov@inbox.ru

В статье представлен опыт лечения 137 больных, оперированных с 1980 по 2000 г. по поводу рецидива или остаточной опухоли полости рта и ротоглотки после лучевой терапии (ЛТ). Преобладали местные осложнения (59%), выявлено влияние на частоту осложнений размера опухоли или объема операции, длительности интервала между облучением и операцией, доз ЛТ.

Доказано значимое влияние на общую выживаемость размеров рецидивной опухоли и наличия регионарных метастазов на момент операции. Выявлено, что наибольшая выживаемость была в группе больных, оперированных в течение первого месяца после окончания ЛТ.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, выживаемость, рецидив, полость рта, лучевая терапия

Postoperative complications and survival in patients with oral and oropharyngeal cancer operated for remnant or recurrent tumor after radiotherapy

S.P. Fedotenko, O.A. Zharkov

Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the experience in treating 137 patients operated on for recurrent or remnant oral and oropharyngeal tumors after radiotherapy (RT) in 1980 to 2000. There was a preponderance of local complications (59%); the frequency of complications was found to be affected by tumor size or surgical volume, radiation-surgery interval, and RT doses.

There was evidence that the size of a recurrent tumor and the presence of regional metastases at surgery had a considerable impact on overall survival. The highest survival rates were ascertained in a group of patients operated on within the first month after RT completion.

Key words: postoperative complications, survival, recurrence, oral cavity, radiotherapy

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) опухолей полости рта и ротоглотки до настоящего времени является наиболее часто применяемым, а у большинства больных – единственным методом лечения. По данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель (2004) [1], в России в 2001 году лучевое лечение применено более чем у 80% больных раком слизистой оболочки полости рта и глотки, при этом у 48% пациентов оно использовано в самостоятельном плане. В случае неполного клинического эффекта или при возникновении рецидива опухоли возникают значительные сложности с выбором дальнейшей лечебной тактики. Возможности ЛТ, как правило, исчерпаны, а химиотерапия (ХТ) в условиях значительного нарушения местного кровотока малоэффективна.

Хирурги весьма неохотно берутся оперировать этих пациентов из-за опасения тяжелых местных послеоперационных осложнений вследствие ухудшения reparативных возможностей облученных тканей. Это подтверждается данными исследований

микроциркуляции облученных тканей в области головы и шеи, которые свидетельствуют о значительном ее нарушении после проведения полного курса ЛТ [2, 3].

По данным Е.Г. Матякина (1988) [4], 96,8% больных раком языка, умерших от рецидива и метастазов, погибли в сроки до 2 лет после лечения.

Методом выбора при лечении этой прогностически неблагоприятной группы больных остается операция. Частота осложнений, по данным различных авторов, колеблется в пределах от 20 до 77%, при этом большинство осложнений являются местными [5–9].

В некоторых работах отмечена корреляция частоты послеоперационных воспалительных осложнений с увеличением объема операции и, самое важное, с размерами рецидивной опухоли [7, 9, 10].

Многие авторы отмечают существенное влияние предшествующей ЛТ на частоту послеоперационных осложнений, когда после суммарной очаговой дозы облучения 46 Гр и выше частота послеоперационных осложнений достигает 30–63% [5, 11–14].

В ряде исследований выявлена зависимость частоты местных послеоперационных осложнений от времени, прошедшего после окончания облучения [5, 8].

Принимая во внимание редкость публикаций в отечественной литературе по данной проблеме, мы решили проанализировать свой опыт подобных оперативных вмешательств с целью изучить частоту и характер послеоперационных осложнений у больных, оперированных после полного курса ЛТ (в ряде случаев проведенной в сочетании с ХТ), а также провести сравнительную оценку частоты и тяжести осложнений в зависимости от размеров опухоли, объема операции, дозы и характера облучения, а также временного интервала между облучением и операцией.

В литературе нет единого взгляда на роль различных клинических факторов с точки зрения их влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Одни авторы приводят данные, согласно которым размер рецидивной опухоли на общую выживаемость никак не влияет, но в то же время этот показатель у больных с I и II стадиями первичной опухоли оказался значительно лучше, чем у больных с III или IV стадией [15]. Другие утверждают, что чаще всего существенное значение имеют локализация и размер рецидива [9]. А некоторые указывают, что важным фактором, влияющим на выживаемость, является время до появления рецидива, и выживаемость лучше, если рецидив диагностирован спустя 6 и более мес после окончания лучевого лечения первичной опухоли [16–18].

Материалы и методы

Нами проанализированы истории болезни 137 больных в возрасте от 22 до 76 лет с остаточной опухолью или рецидивом рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после проведенной ЛТ или химиолучевой терапии, оперированных в отделении опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1980 по 2000 г. Основную часть оперированных составили больные в возрасте от 40 до 69 лет – 89% случаев. В группе преобладали мужчины – 82% наблюдений.

Локализация и размеры опухолевого поражения на момент операции представлены в табл. 1.

Язык и слизистая оболочка дна полости рта оказались наиболее частой локализацией рецидивной опухоли в наших наблюдениях – в 67 и 47 случаях соответственно, что составило 83,3% от всей группы больных. Клинически определяемое метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) шеи на момент операции имело место у 37 больных.

В радиологическом отделении РОНЦ облучение проведено 24 больным, остальные 113 пациентов облучались в онкологических учреждениях по месту жительства. У 116 больных ЛТ проведена в самостоятельном плане, у 21 – в комбинации с ХТ. Суммарные очаговые дозы

Таблица 1. Частота, локализация и распространенность опухолевого процесса в полости рта

Локализация	Размеры опухоли			Всего
	до 2 см	2–4 см	более 4 см	
Язык	27	30	10	67
Дно полости рта	8	25	14	47
Альвеолярный отросток нижней челюсти	–	8	2	10
Ротоглотка	1	5	1	7
Щека	2	4	–	6
<i>Всего</i>	<i>38</i>	<i>72</i>	<i>27</i>	<i>137</i>

дистанционной и сочетанной ЛТ составляли от 50 до 120 Гр на первичный очаг.

Только дистанционная гамма-терапия на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования в общепринятом режиме фракционирования по 2 Гр × 5 раз в нед до суммарных очаговых доз 50–76 Гр проведена 81 (59,2%) пациенту. В 64,2% случаев (52 пациента) облучение проведено в 2 этапа с перерывом в 2–3 нед. У 35,8% ЛТ проведена непрерывным курсом. Суммарная очаговая доза у 53 (38,7%) больных превышала 60 Гр.

Сочетанная ЛТ с использованием наружного и внутритканевого облучения была проведена 31 больному (22,6%).

В сроки до 3 мес оперирован 61 больной (44,5%). В течение первых 6 мес после окончания ЛТ были оперированы 86 (62,7%) больных.

В нашей группе преобладали больные по объему оперативных вмешательства, включавшие удаление тканей различного объема в зоне первичного очага в зависимости от размеров рецидива или остаточной опухоли, а также одномоментное иссечение клетчатки шеи, как правило на стороне локализации первичного очага (см. табл. 2).

Таблица 2. Характеристика оперативных вмешательств в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли	Объем операции				Всего	
	Типичная операция на первичном очаге		Комбинированная операция на первичном очаге			
	Всего	В т. ч. с операцией на шее	Всего	В т. ч. с операцией на шее		
До 2 см	16	2	22	16	38	
Больше 2 см	12	6	87	69	99	
<i>Итог</i>	<i>28</i>	<i>8</i>	<i>109</i>	<i>85</i>	<i>137</i>	

У 28 (20,4%) больных выполнены так называемые типичные хирургические вмешательства, при которых удаление опухоли осуществлялось с удалением окружающих тканей в пределах одной анатомической области органа. Так, при рецидиве рака языка типичной операцией была половинная резекция языка, которую мы выполнили у 25 (18,2%) больных. В 2 случаях выполнена резекция щеки и у 1 пациента резекция альвеолярного отростка нижней челюсти.

Комбинированный объем операций выполнялся в основном при местно-распространенных формах опухоли, с вовлечением в процесс нескольких анатомических областей. Всего комбинированные оперативные вмешательства выполнены у 109 (79,6%) больных. Основным видом операции была одномоментная резекция половины или двух третей либо субтотальная резекция языка, тканей дна полости рта с краевой либо сегментарной резекцией нижней челюсти.

У 96 больных для замещения образовавшихся обширных послеоперационных дефектов одномоментно с основной операцией выполнены пластические операции. Виды использованных лоскутов зависели от локализации, объема и структуры дефекта тканей. Комбинированная пластика с использованием нескольких видов лоскутов применена у 5 больных.

Анализ послеоперационных осложнений и факторы, влияющие на характер и частоту их возникновения

Хирургические вмешательства при остаточных и рецидивных опухолях полости рта и глотки в подавляющем большинстве случаев носят расширенно-комбинированный характер с одномоментным включением пластического этапа и выполняются в области, значительно обсемененной аэробными и анаэробными микроорганизмами. Операция выполняется на фоне иммунодефицита, который обусловлен предшествующей ЛТ, а в некоторых случаях и цитостатической терапией. Проведенное исследование подтверждает высокую частоту возникновения послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу рецидивных опухолей полости рта после лучевого и химиолучевого лечения. В целом, осложнения имели место у 82 из 137 больных (в 59,5% случаев).

Осложнения общего характера, обусловленные нарушениями дыхательной, сердечно-сосудистой или других систем, имели место у 15 больных (10,9% наблюдений). Пневмония диагностирована у 12 больных. У 2 пациентов были сердечно-сосудистые нарушения, у 1 больной развилось нарушение мозгового кровообращения. Только 1 больная умерла в послеоперационном периоде от осложнений общего характера, причиной смерти явилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Как правило, эти осложнения развивались в послеоперационном периоде на фоне

гнойно-некротических процессов в зоне операции и чаще у лиц пожилого возраста с наличием в анамнезе выраженной сопутствующей хронической патологии.

Учитывая разнообразие и сложность местных послеоперационных осложнений у больных с остаточными и рецидивными опухолями полости рта и ротовоглотки, а также необходимость их систематизации для анализа материала в нашей работе, мы распределили осложнения по нарастанию степени их тяжести (см. табл. 3).

Таблица 3. Частота и характер местных послеоперационных осложнений в зависимости от характера и дозы ЛТ

Осложнения	Методика и дозы ЛТ			Всего	
	наружное облучение		сочетанное облучение		
	50–59 Гр	60 Гр и более			
Отсутствовали	16	17	23	56	
Были, в т. ч.:	12	36	33	81	
нагноение	6	8	5	19	
некроз	3	6	8	17	
свищ, закрывающийся самостоятельно	2	12	14	28	
оростома, потребовавшая дополнительной операции	—	10	4	14	
аррозивное кровотечение	1	—	2	3	
<i>Всего</i>	<i>28</i>	<i>53</i>	<i>56</i>	<i>137</i>	

Частота различных местных послеоперационных осложнений была достаточно высокой во всех 3 анализируемых нами группах. Обращает на себя внимание значительная разница частоты такого тяжелого послеоперационного осложнения, как оростома, во 2-й и 3-й группах. Несмотря на то что средние очаговые дозы в 3-й группе были выше (79,5 Гр), чем во 2-й группе (63 Гр), тем не менее в 3-й группе оростомы наблюдались в 2,5 раза реже, чем у больных 2-й группы.

Причина такого парадоксального различия, на наш взгляд, заключается в том, что при использовании внутритканевого и контактного облучения максимальные дозы ЛТ получают только опухоль и непосредственно окружающие ее ткани и меньше страдают кожа, подкожная жировая клетчатка и другие ткани полости рта и шеи, суммарная очаговая доза в этих тканях составляет всего 40–50 Гр. Во время операции все наиболее пострадавшие от облучения ткани уда-

Таблица 4. Характеристика местных послеоперационных осложнений в зависимости от интервала времени между окончанием ЛТ и операцией

Осложнения	Интервал между ЛТ и операцией						Всего
	до 1 мес	1–2 мес	2–3 мес	3–6 мес	6 мес – 1 год	более 1 года	
Отсутствовали	8 (80 %)	13 (48 %)	10 (42 %)	8 (32 %)	9 (36 %)	8 (31 %)	56 (41 %)
Были	2 (20 %)	14 (52 %)	14 (58 %)	17 (68 %)	16 (64 %)	18 (69 %)	81 (59 %)
<i>Всего</i>	<i>10</i>	<i>27</i>	<i>24</i>	<i>25</i>	<i>25</i>	<i>26</i>	<i>137</i>

ляются вместе с опухолью, а оставшиеся ткани оказываются более жизнестойкими, чем после облучения обширного объема тканей, включающего кожу, жировую клетчатку, при использовании только наружной гамма-терапии в дозах более 60 Гр.

Данные о характере и частоте местных послеоперационных осложнений в зависимости от сроков выполнения операций после окончания лучевого лечения представлены в табл. 4.

Анализ данных табл. 4 показывает, что частота местных послеоперационных осложнений возрастает с увеличением сроков после окончания ЛТ от 20 % при интервале менее 1 мес до 68 % при интервале 3–6 мес и в дальнейшем их частота не увеличивается. Вероятно, это связано с наступившими изменениями в тканях, подвергнутых ЛТ. Следует отметить, что аналогичная динамика характерна и для показателя частоты наиболее тяжелого послеоперационного осложнения – формирования оростомы вследствие глубокого некроза тканей в зоне операции на фоне выраженных гнойно-воспалительных изменений в ране: частота их возрастает с увеличением сроков после окончания ЛТ до 6 мес (у 6 больных, т. е. в 24 % случаев), затем снижается до 7,6 % при выполнении операции в сроки более года.

При анализе нашего материала выявлено, что расширение объема хирургического вмешательства влечет за собой увеличение частоты и тяжести послеоперационных осложнений (см. табл. 5).

При выполнении только типичных операций (это операции, ограниченные по объему одной анатомической областью: язык, дно полости рта и т. д.), после-

операционные осложнения отмечены в 20 % случаев (у 4 из 20 больных). При расширении объема операции до комбинированной резекции органов полости рта с одномоментной операцией на ЛУ шеи – до 73 % случаев (62 больных из 85). Отмечая увеличение частоты послеоперационных осложнений с увеличением объема оперативного вмешательства, мы должны подчеркнуть тот момент, что выбор объема удаляемых тканей и того или иного способа пластического замещения образовавшегося дефекта полностью определяется размерами опухолевого поражения, а также принципами радикальности и аблостики.

Таким образом, подводя итоги проведенному анализу особенностей послеоперационного течения у больных, оперированных по поводу остаточной опухоли или рецидива рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после полного курса лучевого или химиолучевого лечения мы пришли к следующим выводам.

Частота местных послеоперационных осложнений у больных, оперированных в течение первого месяца после окончания ЛТ, была наименьшей и составила 20 %, а в период от 2 до 6 мес – 59 % ($p < 0,02$). В связи с этим в случае неудачи лучевого лечения наиболее благоприятным периодом для операции с точки зрения минимизации послеоперационных осложнений являются сроки 1–2 мес после окончания облучения. В последующие 4 мес вероятность осложнений существенно увеличивается.

Так как частота послеоперационных осложнений зависит от объема операции, который в свою очередь определяется степенью распространенности опухо-

Таблица 5. Характеристика местных послеоперационных осложнений в зависимости от объема хирургических вмешательств

Осложнения	Объем операции на первичном очаге				Всего
	тиpичная	тиpичная + операция на шее	комбинированная	комбинированная + операция на шее	
Отсутствовали	16 (80 %)	6 (75 %)	11 (46 %)	23 (27 %)	56 (41 %)
Были	4 (20 %)	2 (25 %)	13 (54 %)	62 (73 %)	81 (59 %)
<i>Всего</i>	<i>20</i>	<i>8</i>	<i>24</i>	<i>85</i>	<i>137</i>

левого процесса, составляя при типичных вариантах хирургических вмешательств 20%, а при расширенно-комбинированных – 73% ($p < 0,001$), необходимо строгое динамическое наблюдение за больным после окончания лучевого или химиолучевого лечения с целью максимально раннего выявления рецидива.

Увеличение суммарной очаговой дозы дистанционной гамма-терапии свыше 60 Гр существенно влияет на частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. ($p < 0,05$). В связи с этим необходимо дальнейшее совершенствование мер профилактики местных послеоперационных осложнений в условиях значительно сниженных репаративных возможностей облученных тканей в зоне операции.

Отдаленные результаты лечения хирургического лечения больных с рецидивом или продолженным ростом рака полости рта и ротоглотки

Нами были прослежены 137 пациентов, оперированных в клинике с 1980 по 2000 г. включительно. Последней датой со сведениями о состоянии больных было 30 июня 2004 г.

Из отделения после хирургического вмешательства выписано 135 больных. Два пациента умерли в стационаре в послеоперационном периоде.

Общая 5-летняя выживаемость представлена на рис. 1 и составила $41,0 \pm 4,4\%$, в том числе при раке языка 48,2% соответственно, что надо считать достаточно высоким показателем у данной категории больных.

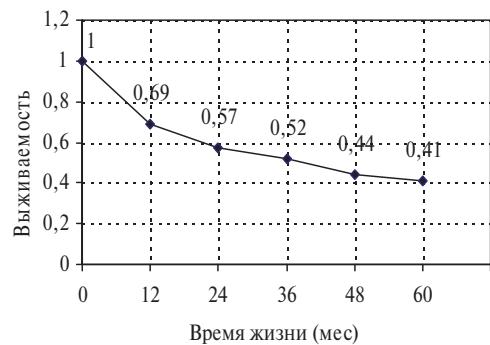


Рис. 1. Общая выживаемость больных после *Salvage* (спасительной) операции

Общеизвестно, что отправной точкой при изучении выживаемости больных онкологическими заболеваниями является, прежде всего, стадия заболевания. Учитывая, что стадия заболевания при рецидивных опухолях не устанавливается, мы для оценки результатов лечения рассмотрели влияние размеров рецидивной опухоли у больных раком слизистой оболочки полости рта.

На рис. 2 представлена выживаемость в зависимости от размеров рецидивной опухоли. Среди больных, лечившихся в РОНЦ, у которых размер рецидивной

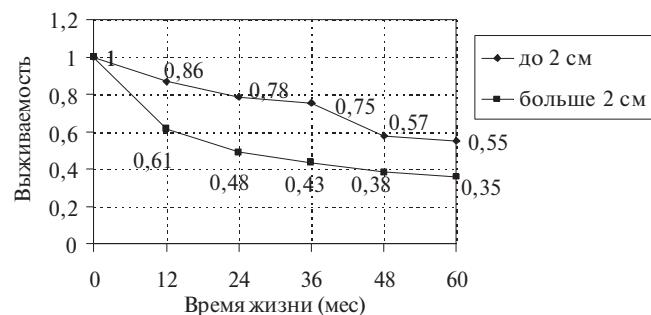


Рис. 2. Выживаемость в зависимости от размеров рецидивной опухоли

опухоли соответствовал размерам менее 2 см, были 38 пациентов, из которых 21 умер, 17 – живы. Пятилетняя выживаемость составила $55,0 \pm 8,4\%$. Среди 99 больных, у которых размер рецидивной опухоли был больше 2 см, 71 – умер, 28 – живы. Пятилетняя выживаемость составила $35,7 \pm 5,1\%$ соответственно. Различия в выживаемости по критерию Cox–Mantel статистически достоверны, $p < 0,01$.

Наиболее важное влияние на выживаемость больных оказывает наличие регионарных метастазов. Из 137 больных 98 были выполнены хирургические вмешательства на лимфатических путях шеи, у 37 – при гистологическом исследовании выявлены метастазы рака. У 16 больных из этих 37 метастатическое поражение ЛУ было верифицировано до операции.

На рис. 3 представлены данные 5-летней выживаемости, показатели в этих 2 группах значительно различаются между собой: в группе без регионарных метастазов 5-летняя выживаемость составила $67,2 \pm 4,7\%$ соответственно, а в группе с регионарными метастазами – $17,2 \pm 6,5\%$. Различия в выживаемости по критерию Cox–Mantel статистически достоверны, $p < 0,01$.

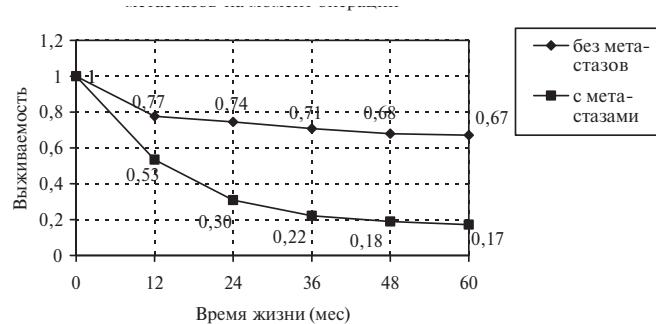


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от наличия или отсутствия регионарных метастазов на момент операции

Ряд авторов [16–18] указывает, что самым важным фактором, влияющим на выживаемость, является время до появления рецидива после окончания ЛТ. В группе больных, где рецидивы диагностированы в первые

6 мес, среднее безрецидивное время составило 13 мес, а среднее время общей выживаемости – 20 мес и все больные погибли в течение 3,5 лет. В то время как в группе больных, где рецидивы диагностированы спустя 6 мес после окончания лечения первичной опухоли, эти цифры составили 31 и 54 мес и 8 пациентов наблюдались без признаков болезни более 5 лет.

На рис. 4 представлена 5-летняя выживаемость в аналогичных группах, которая составила $35,1 \pm 5,5\%$ в группе больных, оперированных в первые 6 мес после окончания ЛТ, и $49,1 \pm 7,1\%$ в группе больных, у которых интервал времени между окончанием ЛТ и операцией был больше 6 мес. Различия в выживаемости по критерию Cox–Mantel статистически не достоверны, $p > 0,1$.

Однако медиана выживаемости в группе больных, оперированных в течение первого месяца после ЛТ, была самой высокой и составила 63 мес. В группе больных, оперированных в сроки от 3 до 6 мес после ЛТ, была самая низкая медиана выживаемости – 11,5 мес. Основной

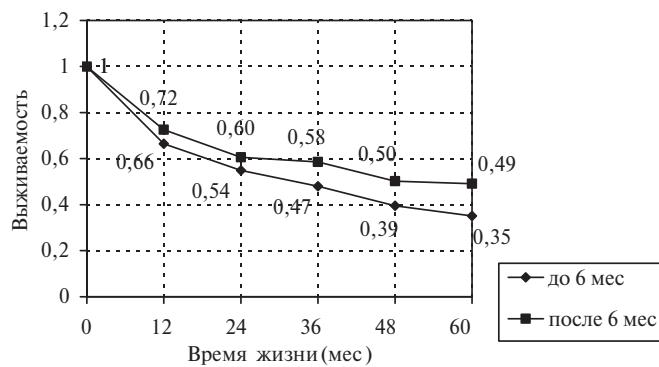


Рис. 4. Выживаемость больных в зависимости от времени между операцией и окончанием ЛТ

причиной отсроченных хирургических вмешательств было нарушение пациентами сроков динамического наблюдения, как правило, из-за сомнений местных онкологов в перспективности продолжения дальнейшего лечения этой группы пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году. М.: Изд-во ММА, 2004. 254 с.
2. Дмитриева В.С., Воробьев Ю.И., Политико А.П., Занделов В.Л. Стоматология 1988;5:36–8.
3. Sıdika Kurul., Dincer M., Kızır A., Uzunismail A., Darendeliler E. Plastic surgery in irradiated areas: analysis of 200 consecutive cases. Eur J Surg Oncol 1997;23(1):48–53.
4. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. 479 с.
5. Сайяс Симон Оскар П. Осложнения радикального хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 169 с.
6. Федотенко С.П. Об осложнениях при хирургическом лечении рака органов полости рта после высоких доз лучевой терапии. Сб. научн. трудов к 60-летию кафедры госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. М.: Изд-во ММСИ им. Н.А. Семашко.
7. Girod D.A., Mc Culloch T.M., Tsue T.T., Weymuller E.A. Jr. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. Head Neck 1995;17:7–13.
8. Sassier A.M., Esclamado R.M., Wolf G.T. Surgery after organ-preservation: analysis of wound complications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:162–5.
9. Goodwin W.J. Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope 2000;110 (3 Pt 2 Suppl 93):1–18.
10. Agra I.M.G., Carvalho A.L., Pontes E. et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129(12):1317–21.
11. Любашев В.Л. Хирургический метод в лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротовой полости. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985. 299 с.
12. Матякин Е.Г., Уваров А.А., Матякин Г.Г., Парамонов В.А. Особенности хирургических вмешательств у больных раком полости рта и ротовой полости после радикаль-
- ного курса лучевой терапии. Медицинская радиология 1991;36(4):33–6.
13. Цыбырнэ Г.А., Антохия Н.И. Микрохирургическая аутотрансплантация тканей в лечении злокачественных новообразований головы и шеи. Вопросы онкологии 1992;38:470–5.
14. Федотенко С.П., Уваров А.А. Хирургическое лечение остаточного или рецидивного рака органов полости рта после лучевой терапии. Вопросы онкологии 1998;44(5).
15. Schwartz G.J., Mehta R.H., Wenig B.L., Shaligram C., Portugal L.G., Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck 2000;22(1):34–41.
16. Llewelyn J., Mitchell R. Survival of patients who needed salvage surgery for recurrence after radiotherapy for oral carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg 1997;35:424–8.
17. Stell P.M. Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head neck. Head Neck 1991;13:277–81.
18. Stephen H.F., Groome P.A., Rothwell D. Time to first relapse as an outcome and a predictor of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2000;110(12):2041–6.