

Варианты лечения локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

И.А. Задеренко¹, А.Ю. Дробышев¹, Р.И. Азизян², С.Б. Алиева^{2,3}

¹Кафедра челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

²хирургическое отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

³отделение радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Игорь Александрович Задеренко igorakis@list.ru

В исследование включено 314 больных с рецидивами плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки, возникшими после радикального лечения. Больные были распределены на следующие группы: в зависимости от сроков возникновения рецидивов: пациенты с ранним ($n = 162$) и поздним ($n = 152$) рецидивом, а также в зависимости от вида лечения рецидивных опухолей: группа консервативных методов лечения ($n = 56$), группа хирургического ($n = 235$) и комбинированного ($n = 23$) методов лечения. Проведена сравнительная оценка эффективности лечения этих больных на основании результатов лечения, показателей выживаемости, частоты и степени выраженности осложнений. Было показано, что консервативная терапия рецидивных опухолей слизистой оболочки полости рта при невозможности проведения хирургических методов лечения эффективна, особенно в случаях возникновения рецидивных опухолей в сроки более 1 года от проведенного лечения первичной опухоли, но только при хирургическом или комбинированном лечении возможно достичь 5-летней выживаемости у больных с рецидивными опухолями рака полости рта и ротоглотки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, рецидив, полость рта, ротоглотка

Treatment options for locoregional recurrences of oral and oropharyngeal mucosal squamous cell carcinoma

I.A. Zaderenko¹, A.Yu. Drobyshev¹, R.I. Azizyan², S.B. Aliyeva^{2,3}

¹Department of Maxillofacial Surgery, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

²Department of Surgery for Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Department of Radiation Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The study included 314 patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx after radical treatment. Patients were divided into groups depending on the timing – patients with early recurrence ($n = 162$), and late recurrence ($n = 152$), and depending on the type of treatment of recurrent tumors: conservative treatment group ($n = 56$), surgical ($n = 235$) and combined treatment ($n = 23$) group. A comparative evaluation of the effectiveness of the treatment of these patients based on the results of treatment, survival rates, the frequency and severity of complications. The conservative therapy of recurrent tumors of the oral cavity if surgical treatment is impossible is effective, especially in cases of late recurrent tumors but only surgical or combined treatment may reach the five-year survival rate in patients with recurrent tumor, cancer of the oral cavity and oropharynx.

Key words: squamous cell carcinoma, relapse, oral cavity, oropharynx

Введение

Лечение больных с рецидивами рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки – сложная и до конца не решенная проблема [1, 2]. Возможности хирургических и консервативных методов лечения значительно ограничены. Большое значение имеют сроки возникновения рецидива. Больные, у которых рецидив возник в сроки более 1 года после завершения первичного лечения, имеют значительно лучший прогноз по сравнению с теми, у кого рецидив возник в течение первого года [3, 4]. Эффект лечения рецидивных опухолей также зависит от ряда прогностических

факторов, таких как распространенность и исходная локализация опухоли, возраст и пол больных, степень дифференцировки опухоли, время возникновения рецидива, проведенного ранее лечения и т.д. [5, 6]. Спасительное лечение может стать единственным шансом продления жизни у таких больных. Однако исход лечения после спасительной терапии остается неясным в этой группе пациентов, и трудно определить эффективность и перспективность лечения пациентов с локорегионарными рецидивами, имеющими высокую вероятность отдаленного метастазирования и прогрессирования.

Материалы и методы

В наше исследование включено 314 больных с рецидивами плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки.

Больные были разделены на 2 группы: пациенты, у которых рецидив заболевания возник в течение первого года после окончания первичного лечения ($n = 162$) (ранний рецидив), и больные, у которых рецидив возник в сроки более одного года ($n = 152$) (поздний рецидив). Возраст больных от 25 до 77 лет (табл. 1).

У 242 (77 %) пациентов отмечался локальный рецидив с медианой времени возникновения 15 мес (от 2 до 107 мес), у 28 (8,9 %) – регионарный рецидив, и у 46 (14,6 %) – локорегионарный рецидив с медианой времени возникновения 7 мес (от 1 до 67 мес). В 5 (1,5 %) случаях отмечались отдаленные метастазы в средний срок возникновения 8 мес (от 5 до 75 мес) после первичного лечения. Из 314 больных на первичном этапе 14 (4,5 %) было проведено хирургическое лечение, 95 (30,2 %) – комбинированное с послеоперационной или предоперационной лучевой терапией (ЛТ) или химиолучевой терапией (ХЛТ) и 146 (46,5 %) – лучевое лечение в самостоятельном варианте. Все больные были рестадированы в соответствии с классификацией TNM, при этом рецидивы I–II стадии были выявлены у 187 (59,5 %), III–IV стадии у 127 (40,4 %) больных. Из 314 пациентов 237 (75,4 %) проведено спасительное хирургическое вмешательство различного объема, из них 113 – с ранними рецидивами, 124 – с поздними. Комбинированное лечение с послеоперационной ЛТ или ХЛТ проведено 22 (7 %) пациентам, консервативное, включающее ЛТ, химиотерапию (ХТ) или ХЛТ, – 56 (17,5 %).

Консервативные методы лечения рецидивных опухолей рака полости рта и ротоглотки

Пятьдесят шесть больных с рецидивами рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки были подвергнуты специфическому лечению с использованием ХТ, ХЛТ и ЛТ в самостоятельном варианте. Среди 56 пациентов мужчин – 46 (82,1 %), женщин – 10 (17,9 %), возраст от 27 до 85 лет, в диапазоне 46–55 лет – 29 (51,8 %) больных, более 56 лет – 24 (42,8 %). У 46 (82,1 %) пациентов на первичном этапе лечения были установлены III (35,7 %) и IV (46,4 %) стадии развития опухолевого процесса, и только у 10 (17,8 %) пациентов – I (1,8 %) и II (16 %). Локальный характер рецидивной опухоли наблюдался у 31 (55,3 %) больного, регионарный – у 1 (1,7 %), локорегионарный – у 22 (39,2 %), продолженный рост опухоли у 2 (3,5 %) больных (табл. 2).

В зависимости от варианта специфического лечения рецидивных опухолей пациенты распределялись на 3 группы. В 1-й группе ($n = 37$) больные получали ХТ, во 2-й ($n = 11$) ХЛТ, в 3-й ($n = 8$) ЛТ в самостоятельном варианте (табл. 2).

Побочные реакции и осложнения. Больные относительно тяжело переносили повторное специфическое лечение. Наиболее часто возникали изменения со стороны гематологической и почечной систем, особенно в группе больных с ХЛТ. Так, у 27 из 37 пациентов отмечена выраженная лейкопения, в связи с чем возникла необходимость прерывания лечения и его завершения на фоне интенсивно проводимой антианемической терапии. У 2 пациентов возникли изменения со стороны легочной системы в виде затяжных пневмоний. Двое больных умерли в процессе лечения, один из них в группе ЛТ, другой – в группе ХЛТ.

Результаты лечения консервативными методами. ХТ проводилась в основном препаратами 5-фторурацил и цисплатин в общепринятых схемах и дозах. Применялись 1, 2, реже – 3 цикла за курс лечения, с медианой 2 цикла. ЛТ проводилась на аппаратах для дистанционной гамма-терапии, линейных ускорителях с энергией 5–15 МэВ, суммарные очаговые дозы при ЛТ и ХЛТ у 6 больных составили 20–30 Гр, у 11 – 31–40 Гр, у 2 пациентов – 41–60 Гр.

У 17 (45,9 %) из 37 больных, подвергнутых ХТ, получен частичный эффект, у 12 (32,4 %) – без эффекта и у 8 (21,6 %) – прогрессирование. Клинический эффект был получен у 17 (45,9 %) пациентов. Среднее время до прогрессирования у больных с частичным эффектом составило 11 мес (9–15 мес). Все больные с частичным эффектом имели повторные локальные и/или локорегионарные рецидивы в сроки от 9–15 мес. У всех больных медиана времени до прогрессирования составила 5 мес (0–33 мес).

В группе ХЛТ у 2 (18,2 %) из 11 больных получен полный эффект, у 5 (45,4 %) – частичный эффект, у 2 (18,2 %) – без эффекта и у 2 (18,2 %) отмечено прогрессирование. Клинический эффект выявлен у 7 (63,6 %) пациентов. Среднее время до прогрессирования у больных с частичным эффектом составило 15 мес. Все больные с частичным эффектом имели повторные локальные и/или локорегионарные рецидивы в сроки от 9–26 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 10 мес (0–33 мес).

Из 8 больных с рецидивами заболевания, подвергнутых ЛТ в самостоятельном варианте, у 2 (25 %) получен полный эффект, у 3 (37,5 %) – частичный эффект, у 1 (12,5 %) – без эффекта и у 2 (25 %) отмечено прогрессирование. Клинический эффект выявлен у 5 (62,5 %) пациентов. Среднее время до прогрессирования у больных с частичным эффектом составило 14 мес. Все больные с частичным эффектом имели повторные локальные и/или локорегионарные рецидивы в сроки от 9–26 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 9 мес (0–31 мес).

Из 56 больных 4 живы и находятся под наблюдением. Причем 2 с регионарным рецидивом, 1 с отдаленными метастазами в легкое и 1 без признаков прогресс-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Характеристика		Число больных		Итого
		Ранний рецидив (n = 162)	Поздний рецидив (n = 152)	
Пол	мужчины	118 (72,8 %)	114 (75 %)	232 (73,8 %)
	женщины	44 (27,2 %)	38 (25 %)	82 (26,1 %)
Возраст, годы	< 45 лет	40 (24,7 %)	25 (16,4 %)	65 (20,7 %)
	46–55 лет	56 (34,5 %)	46 (30,2 %)	102 (32,4 %)
	> 55 лет	77 (47,5 %)	70 (46 %)	147 (46,8 %)
Курение	да	97 (59,9 %)	87 (57,2 %)	184 (58,5 %)
	нет	65 (40,1 %)	65 (42,8 %)	130 (41,4 %)
Локализация	язык	65 (40,1 %)	60 (39,5 %)	125 (39,8 %)
	дно полости рта	29 (17,9 %)	42 (27,6 %)	71 (22,6 %)
	щека	16 (9,9 %)	11 (7,2 %)	27 (8,5 %)
	дистальные отделы полости рта	37 (22,8 %)	27 (17,7 %)	64 (20,7 %)
	альвеолярный отросток верхней и нижней челюсти	15 (9,3 %)	12 (7,9 %)	27 (8,5 %)
Степень дифференцировки	низкая	20 (12,3 %)	11 (7,2 %)	31 (9,8 %)
	умеренная	125 (77,3 %)	90 (59,2 %)	215 (68,5 %)
	высокая	37 (22,8 %)	31 (20,4 %)	68 (21,6 %)
Первичное лечение	операция	8 (4,9 %)	6 (3,9 %)	14 (4,5 %)
	комбинированное лечение	49 (30,2 %)	46 (30,2 %)	95 (30,2 %)
	ХЛТ	39 (24,1 %)	20 (13,2 %)	59 (18,7 %)
	ЛТ	66 (40,7 %)	80 (52,6 %)	146 (46,5 %)
Стадия заболевания до первичного лечения	I	11 (6,7 %)	8 (5,2 %)	19 (6 %)
	II	54 (33,3 %)	45 (29,6 %)	99 (31,5 %)
	III	48 (29,6 %)	57 (37,5 %)	105 (33,4 %)
	IV	49 (30,2 %)	42 (27,6 %)	91 (28,9 %)
Стадия TNM до первичного лечения	T1	15 (9,2 %)	8 (5,2 %)	23 (7,3 %)
	T2	61 (37,6 %)	60 (39,4 %)	121 (38,5 %)
	T3	42 (26 %)	53 (34,8 %)	95 (30,2 %)
	T4	44 (27 %)	31 (20,4 %)	75 (23,8 %)
	N0	40 (24,7 %)	42 (27,6 %)	82 (26,1 %)
	N1	82 (50,6 %)	79 (51,9 %)	161 (51,2 %)
	N2	35 (21,6 %)	23 (15,1 %)	58 (18,5 %)
	N3	10 (6,2 %)	3 (1,9 %)	13 (4,1 %)
Стадия рецидива	I–II	102 (63 %)	85 (55,9 %)	187 (59,5 %)
	III–IV	60 (37 %)	67 (44 %)	127 (40,4 %)
Локальный рецидив	да	119 (73 %)	123 (80,9 %)	242 (77 %)
Регионарный рецидив	да	14 (8,6 %)	14 (9,2 %)	28 (8,9 %)
Локорегионарный рецидив	да	31 (19 %)	15 (9,8 %)	46 (14,6 %)
Отдаленные метастазы	да	2 (1,2 %)	3 (1,9 %)	5 (1,5 %)
	нет	160 (98,7 %)	149 (98 %)	309 (98,4 %)
Лечение рецидива	операция	113 (69,7 %)	124 (81,5 %)	237 (75,4 %)
	комбинированное лечение	13 (8 %)	9 (5,9 %)	22 (7 %)
	консервативное лечение	36 (22,2 %)	19 (12,5 %)	56 (17,5 %)

Таблица 2. Распределение больных по методам консервативного лечения рецидивов в зависимости от первичного лечения

Первичное лечение	ХТ	ЛТ	ХЛТ	Суммарная очаговая доза, Гр (первичная медиана)	Итого	
Операция	—	—	1	—	1	
Криодеструкция	1	1	—	—	2	
Комбинированное лечение	ЛТ + операция	9	1	5	41,5	15
	Операция + ЛТ	4	2	—	53,5	6
	ХЛТ + операция	4	—	1	—	5
	ХТ + операция	—	2	—	45,8	2
ХЛТ	4	1	4	55,6	9	
ЛТ	15	1	—	57	16	
Итого	37	8	11	50,6	56	

сирования. У остальных 52 пациентов были выявлены локальные и/или локорегионарные рецидивы в различные сроки наблюдения.

Таким образом, среди 56 больных с неудачами на 1-м этапе лечения продолженный рост опухоли наблюдался у 12 пациентов, локальный рецидив — у 20, регионарный рецидив — у 7, локорегионарный рецидив — у 8, у 2 больных регионарный рецидив опухоли сочетался с развитием отдаленных метастазов заболевания и у 2 больных — отдаленные метастазы.

Из 56 больных с рецидивами опухоли умерли 52 (92,8 %) пациента при медиане наблюдения 21 мес. Живы и находятся под наблюдением 4 пациента при длительности жизни от 12 до 15 мес. Среди вариантов специфического лечения наиболее перспективным методом оказалась ЛТ и ХЛТ.

Общая 2-летняя выживаемость в зависимости от вида консервативного лечения составила при ХЛТ, ХТ и ЛТ $18 \pm 6,5$ %; $23,2 \pm 5,2$ % и $30 \pm 4,9$ %, а 5-летняя — $9 \pm 7,5$ %; $7,2 \pm 6,2$ % и $15 \pm 5,9$ % соответственно (рис. 1).

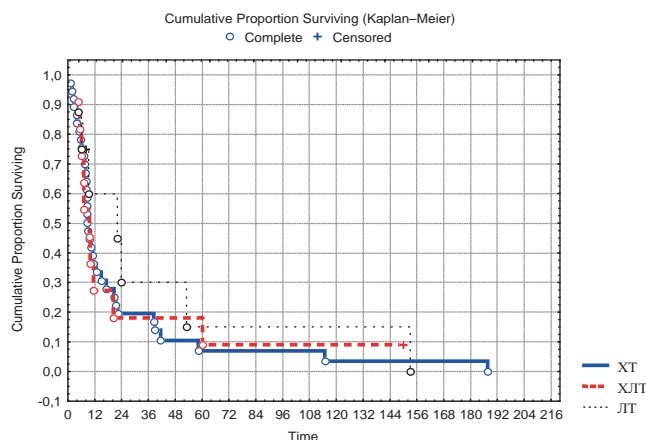


Рис. 1. Показатели выживаемости в зависимости от метода консервативного лечения рецидива

Для всей группы консервативного лечения независимо от метода эти показатели составили: 2-летняя выживаемость — $20 \pm 5,2$ %; 5-летняя — $8,0 \pm 6,2$ %. При этом выживаемость в зависимости от времени возникновения рецидива составила $17,5 \pm 5,1$ % при раннем сроке возникновения рецидива и $55 \pm 6,3$ % при возникновении рецидива в сроки более 1 года.

Комбинированное и хирургическое лечение рецидивов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

В нашем исследовании больных с рецидивами, которым было проведено только хирургическое лечение, было 235 пациентов — 1-я группа и комбинированное лечение 23 пациента — 2-я группа. В 1-й группе мужчин было 175 (74,5 %), женщин 60 (25,5 %). Во 2-й группе мужчин было 11 (47,8 %), женщин 12 (52,2 %). Распределение по стадиям было следующим: в 1-й группе: I стадия 16 (27,7 %) больных, II стадия 83 (35,3 %), III стадия 77 (32,8 %) и IV стадия 59 (25,1 %). Во 2-й группе: I стадия 3 (13,0 %), II стадия 6 (26,13 %), III стадия 7 (30,4 %) и IV стадия 7 (30,4 %) больных.

При оценке рестадирирования были получены следующие данные: в 1-й группе: I стадия 15 (6,4 %) пациентов, II стадия 132 (56,2 %), III стадия 81 (34,5 %) и IV стадия 7 (3,0 %). Во 2-й группе: I стадия 2 (8,7 %) пациентов, II стадия 15 (65,2 %), III стадия 5 (21,7 %) и IV стадия 1 (4,3 %). Рецидивы в этих 2 группах распределялись так: в 1-й группе продолженный рост отмечался у 66 (28,1 %) больных, локальный рецидив у 127 (54,0 %), регионарный рецидив у 23 (9,8 %) и локорегионарный рецидив у 19 (8,1 %). Во 2-й группе продолженного роста не было, локальный рецидив у 15 (65,2 %) больных, регионарный и локорегионарный рецидив отмечался по 4 (17,4 %) пациента.

Лечение 235 больных с рецидивами рака полости рта 1-й группы заключалось в хирургическом удалении локального и/или регионарного рецидива. Из этих

Таблица 3. Виды хирургического лечения

Вид операции	Хирургическое лечение		Комбинированное лечение	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Удаление рецидивной опухоли	40	17,0	3	13,0
Расширенно-комбинированная операция	117	49,8	4	17,4
Криодеструкция	38	16,2	4	17,4
Фотодинамическая терапия	5	2,1	4	17,4
Удаление рецидивной опухоли с пластикой	24	10,2	2	8,7
Операция на шее	11	4,7	6	26,1
<i>Всего</i>	<i>235</i>	<i>100</i>	<i>23</i>	<i>100</i>

235 больных 227 (96,6 %) пациентам изначально планировалось радикальное лечение, и только у 8 (3,4 %) больных лечение было выполнено как паллиативная санирующая операция. В группе больных, которым проводилось комбинированное лечение рецидивов, радикальное хирургическое лечение выполнено у 16 (69,6 %) больных, паллиативное – у 7 (30,4 %). Виды хирургического лечения приводятся в табл. 3.

При рецидивных опухолях большинству пациентов и в 1-й группе – 117 (49,8 %), и во 2-й группе – 4 (17,4 %) были выполнены расширенно-комбинированные операции. В объем удаляемых тканей входили рецидивная опухоль, прилежащие ткани. Вмешательство включало резекцию органа, операцию на путях лимфооттока, замещение дефекта лоскутом на питающей ножке (в большинстве случаев) или на питающей ножке с наложением микрососудистого анастомоза. Необходимо отметить, что это самые частые операции при рецидивных опухолях. Больных, которым потребовалось замещение дефекта тем или иным видом пластики, было 148, из них 141 (95,9 %) в 1-й группе и 7 (4,1 %) во 2-й группе. У пациентов, которым проводилась пластика (148 (87,5 %)), использовали лоскуты на питающей ножке из соседних анатомических областей, и у 29 (19,6 %) послеоперационный дефект замещался местными тканями. Наиболее часто применяли кожно-мышечный лоскут (на большой грудной мышце), 43,2 % в 1-й группе и 57,1 % во 2-й группе.

Осложнения. Первичным натяжением рана зажила у 104 (44,3 %) пациентов 1-й группы и у 9 (39,1 %) 2-й группы. Местные осложнения различной степени выраженности отмечались в обеих группах: 131 (55,7 %) больной 1-й группы и 14 (60,1 %) 2-й группы. Из общих осложнений наиболее частыми были легочные, которые встречались в 10,2 % случаев в 1-й группе, и гематологические осложнения – 13,0 % во 2-й группе. Сочетанное осложнение, т.е. осложнения со стороны нескольких систем организма, – наиболее серьезная ситуация в клинической практике. Число умерших от этих осложнений составило 6 (2,3 %) человек. Сле-

дует отметить, что у большинства больных 1-й группы – 180 (76,6 %) и 2-й группы – 19 (82,6 %) общих осложнений не было.

Результаты лечения хирургическим и комбинированным методами. При непосредственной оценке результатов лечения, т.е. при выписке больного, были получены следующие данные: излечение – 225 (95,7 %) пациентов в 1-й группе, 16 (69,6 %) во 2-й группе, частичный эффект у 8 (3,4 %) и 3 (13,0 %) больных соответственно. Стабилизация процесса отмечена только в группе комбинированного лечения рецидивов – у 3 (13,0 %) больных. Прогрессирование отмечено у 2 (0,9 %) пациентов 1-й группы и у 1 (4,5 %) больного 2-й группы.

При последнем контрольном посещении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН у 102 (43,4 %) больных 1-й группы и у 14 (60,9 %) 2-й группы отмечалось наличие опухоли. У большинства больных обеих групп реализовался локальный рецидив – 57 (24,3 %) и 6 (26,1 %) больных соответственно. В группе хирургического лечения от рецидива умерло 200 (82,5 %) пациентов, живы 35 (14,9 %), не прослежено 6 (2,6 %). В группе комбинированного лечения от рецидива умерло 20 (87,0 %) больных, живы 3 (13,0 %). Отдаленные и внутрикожные метастазы реализовались у 14 (6,0 %) больных 1-й группы и у 1 (4,3 %) пациента 2-й группы. Живы и находятся под наблюдением 35 (14,9 %) и 3 (13,0 %) пациента соответственно, при медиане наблюдения 20,6 мес.

Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от вида лечения составила: при комбинированном методе лечения рецидивов $35 \pm 5,8$ %, при оперативном – $42 \pm 6,0$ % (рис. 2). При этом выживаемость в зависимости от сроков возникновения рецидива составила $35 \pm 2,0$ % при раннем (до 1 года) сроке возникновения рецидива и $63 \pm 7,1$ % при возникновении рецидива в сроки более 1 года.

Выводы

На основании проведенного исследования были получены следующие данные:

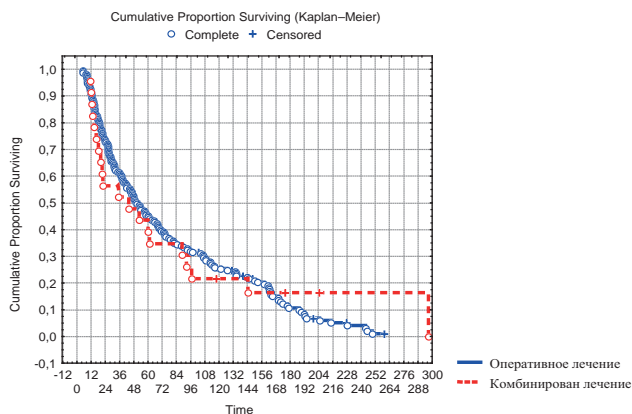


Рис. 2. Показатели общей 5-летней выживаемости в зависимости от метода лечения рецидива

1. При консервативном лечении 5-летняя выживаемость составила $8,0 \pm 6,2\%$, выживаемость в зависимо-

сти от времени возникновения рецидива — $17,5 \pm 5,1\%$ при раннем сроке возникновения рецидива и $55 \pm 6,3\%$ при возникновении рецидива в сроки более 1 года.

2. В группе комбинированного или хирургического метода лечения рецидивных опухолей 5-летняя выживаемость составила: при комбинированном методе лечения рецидивов $35 \pm 5,8\%$, при оперативном — $42 \pm 6,0\%$. При этом выживаемость в зависимости от сроков возникновения рецидива составила $35 \pm 2,0\%$ при раннем (до 1 года) сроке возникновения рецидива и $63 \pm 7,1\%$ при возникновении рецидива в срок более 1 года.

Таким образом, методом выбора лечения рецидивных опухолей являются хирургический или комбинированный методы лечения.

Реализация рецидива в сроки до 1 года значительно ухудшает прогноз и ограничивает выбор метода лечения рецидивной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матякин Е.Г., Уваров А.А., Матякин Г.Г., Парамонов В.А. Особенности хирургических вмешательств у больных раком полости рта и ротоглотки после радикального курса лучевой терапии. Медицинская радиология 1991;36(4) 33–6.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 490 с.
3. Liao C.T., Chang J.T., Wang H.M. et al. Salvage therapy in relapsed squamous cell carcinoma of the oral cavity: how and when? Cancer 2008 Jan 1;112(1):94–103.
4. Liu S.A., Wong Y.K., Lin J.C. et al. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;136(1):112–8.
5. Agra I.M., Carvalho A.L., Ulbrich F.S. et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. Head Neck 2006;28(2):107–13.
6. Liao C.T., Chang J.T., Wang H.M. et al. Survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity: differences between pT4 N0 and other stage IVA categories. Cancer 2007;110(3):564–71.