

CÁNCER DE HIPOFARINGE. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

M. J. FERRER RAMÍREZ, F. GUALLART DOMÉNECH, S. BROTONS DURBAN, M. CARRASCO LLATAS, E. ESTELLÉS FERRIOL, R. LÓPEZ MARTÍNEZ

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET. VALENCIA.

RESUMEN

O *objetivo:* El cáncer de hipofaringe es un cáncer muy agresivo que generalmente se diagnostica en estadios muy avanzados, siendo su pronóstico desalentador y la tasa de supervivencia muy baja. El objetivo de este estudio es presentar la evolución y los resultados postoperatorios de pacientes tratados en nuestro servicio por cáncer de hipofaringe. *Material y Método:* Realizamos un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes intervenidos quirúrgicamente entre los años 1980-1999. En su mayoría se trataba de estadios avan-

zados (III-IV) y el 75% presentaban adenopatías palpables en el momento del diagnóstico. *Resultados:* La supervivencia a los 5 años fue de 38,4%. Encontramos una incidencia de metástasis a distancia y segundos tumores de un 12,5% y un 10,4% respectivamente. *Conclusiones:* El carcinoma de hipofaringe continúa siendo el cáncer de cabeza y cuello de peor pronóstico. La tasa de supervivencia parece estar relacionada primeramente con el estadio tumoral de presentación y particularmente con el estatus de los ganglios linfáticos cervicales.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de hipofaringe. Tratamiento quirúrgico. Supervivencia.

ABSTRACT

HYPOPHARYNGEAL CANCER: ANALYSIS OF THE EVOLUTION AND SURGICAL RESULTS

O *Objective:* Hypopharyngeal carcinoma is an aggressive malignancy that usually presents at a late stage, thereby resulting in an overall poor prognosis for these patients. The aim of this study is to determine the evolution and postoperative results of patients treated in our department for hypopharyngeal cancer. *Methods:* We retrospectively reviewed 60 patients who had undergone surgery followed by radiation therapy between 1980-1999. Most of them were advanced

stage (III-IV) and 75% patients showed regional metastases at presentation. *Results:* The 5-year survival rate was 38.4%. The overall incidence of distant metastases and second neoplasms was 12.5% and 10.4%. *Conclusions:* Hypopharyngeal cancer remains one of the most lethal ones in head and neck cancer. The poor survival rate is related primary to advanced stage disease and particularly to lymph node metastases.

KEY WORDS: Hypopharyngeal carcinoma. Surgical treatment. Survival.

Correspondencia: M.^ª José Ferrer Ramírez. Paseo Alameda 38, Torre II, Piso 11, Pta 22. 46023 Valencia. E-mail: mferrerr@comv.es

Fecha de recepción: 21-10-2003

Fecha de aceptación: 24-1-2004

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hipofaringe es un cáncer muy agresivo que generalmente se diagnostica en estadios muy avanzados, siendo su pronóstico desalentador y la tasa de supervivencia muy baja. En la mayoría de los casos hay un retraso importante en el diagnóstico ya que en los estadios iniciales pueden ser asintomáticos o bien los síntomas son ignorados o mal interpretados, alcanzando el tumor tamaños significativos en el momento del diagnóstico.

Además, el cáncer de hipofaringe tiene capacidad de extensión submucosa así como de dar lesiones a distancia, lo que se conoce como "skip lesions". Estas lesiones no son objetivadas macroscópicamente y llevan a diagnosticar al tumor por debajo de su estadio real, planteándose resecciones quirúrgicas inadecuadas¹.

No existen barreras efectivas para prevenir la diseminación del carcinoma de hipofaringe en los tejidos blandos del cuello. Existe una alta tasa de metástasis regionales, ganglionares y a distancia en el curso de su evolución que nos indica su naturaleza agresiva².

Se considera que el tratamiento de estos pacientes requiere una amplia resección quirúrgica, que generalmente incluye laringuectomía total con faringuectomía parcial o laringofaringuectomía total asociada a técnicas de reconstrucción, seguido en la mayoría de los casos de radioterapia.

A pesar del tratamiento la tasa de supervivencia de estos pacientes es baja, entre un 26%-34,6% según series revisadas³⁻⁷, siendo la causa más frecuente de fracaso la recurrencia local.

El objeto de nuestro estudio es presentar la evolución y los resultados terapéuticos de los pacientes intervenidos en nuestro centro por cáncer de hipofaringe y así mismo relacionar, si ello fuera posible, parámetros clínicos y patológicos con la tasa de recidiva y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Presentamos un estudio retrospectivo, analizando un periodo de años comprendido entre 1980-1998. Durante este intervalo, de un total de 1025 carcinomas faringolaríngeos intervenidos, 60 eran de localización hipofaríngea (5,8% del total). Dentro de la hipofaringe 57 (95%) afectaban al seno piriforme y 3 (5%) a la pared posterior faríngea.

La edad media de los pacientes estudiados es de 56,5 años con un rango de 38-81; 59 pacientes eran del sexo masculino y sólo 1 del femenino.

Tabla 1: Clasificación TN

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
T1	1	0	0	0	0	0
T2	3	6	2	1	2	1
T3	8	8	6	9	3	1
T4	3	1	1	1	2	1

La asociación de este tipo de cáncer con tabaco y alcohol es muy llamativa; así encontramos que el 94% de los pacientes eran fumadores y el 65% bebedores, estando presentes ambos tóxicos en el 63% de los casos.

Los pacientes fueron estudiados según la clasificación TNM de la UICC de 1997. En su mayoría se trataba de estadios avanzados, T3 58,3% y T4 15% (Tabla 1).

El 75% presentaban adenopatías palpables en el primer examen, siendo en su mayoría N2 (45,7%). Todos los pacientes eran M0.

En cuanto a la cirugía sobre el tumor primario, en la mayoría de los casos (95%) se practicó faringuectomía parcial más laringuectomía total (fonatoria en el 30%), se hizo faringolaringuectomía total circular en el 3,3% de los casos, y en un caso (1,66%) faringuectomía parcial con laringuectomía subtotal. En los casos de cirugía total circular, la reconstrucción se hizo en un caso con colgajo miocutáneo de pectoral mayor y en otro con colgajo libre microvascular de yeyuno.

En casi todos los casos (91,6%) se practicó cirugía ganglionar, siendo la técnica más empleada el vaciamiento radical homolateral (38,3%) y el vaciamiento radical homolateral con vaciamiento funcional contralateral (26%). Únicamente en 5 pacientes N0, no se realizaron vaciamentos por cirugía previa o factores de edad.

Se administró radioterapia postoperatoria en el 71,6% de los casos. No se administró en el resto de los pacientes por las siguientes causas: 7 pacientes recidivaron antes del inicio de la RT, 2 habían recibido RT previa por otro tumor primario, en un caso se descubrieron metástasis y se decidió tratamiento paliativo, 3 murieron en el postoperatorio inmediato, 1 por la edad avanzada del paciente, 3 pN0 (se decidió no RT).

Utilizamos el programa estadístico SPSS 6.13 para el análisis de los resultados. Trabajamos con la prueba χ^2 de Pearson, el Test exacto de Fisher y las Curvas de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia.

RESULTADOS

Tras el estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, encontramos que el tipo anatomopatológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide (92,5%). Desde el punto de vista del grado de diferenciación, 43% eran bien diferenciados, 35% moderadamente diferenciados, 17,6% poco diferenciados y 3,9% indiferenciados.

En cuanto al estadiaje pTN (Tabla 2), en su mayoría eran estadios avanzados pT3-4 (38%-47% respectivamente). Fueron N0 el 20,75% de los pacientes y N+ el 79,25%, en su mayoría pN2 (60,4%). Encontramos un 33% metástasis ganglionares ocultas. En la tabla 3 se muestra la distribución T-pT.

El anatomopatólogo informó de la existencia de márgenes afectos en el 18,3% de los casos. Encontramos afectación extrafaríngea en el 67,3% siendo la laringe la localización más frecuente (44,2%), seguida de la orofaringe y de ambas. El 10% eran de localización multicéntrica.

De los 78 vaciamientos realizados, el 65,38% fueron positivos; de éstos 84,3% homolaterales y 15,6% contralaterales (hay que decir que en estos casos el homolateral también fue positivo). Son pocos los casos en los que se nos informó acerca de la rotura capsular (17 casos) e invasión perineural (12 casos). La media de ganglios encontrados por vaciamiento realizado fue de 20,61, siendo la media de ganglios colonizados en los vaciamientos positivos de 3,6.

Estudiaremos la evolución a 5 años de los pacientes de nuestro estudio. En cuanto al índice de recidivas a los 5 años fue del 42% siendo equiparable la del T y del N en un 21%. El intervalo medio entre la cirugía y la recidiva fue de 14 meses (rango entre 2-48). En 5 casos la recidiva apareció antes de la administración de la RT (3 del N, 2 del T).

Aparecieron metástasis a distancia en el 12,5% (2 pulmonares, 2 óseas, 1 cerebral, 1 hepática) y la incidencia de segundo tumor fue del 10,4% (1 lengua, 2 pulmón, 1 estómago, 1 páncreas). El intervalo medio entre la cirugía y la aparición del segundo tumor fue de 3,5 años (rango 1,5-4,5 años).

La supervivencia a los cinco años fue del 38,4%. De los pacientes fallecidos lo fueron por causa diferente al tumor un 33% (consideramos la metástasis como causa de muerte debida al cáncer de hipofaringe y el segundo tumor como otra causa), 1 en el postoperatorio inmediato, 2 ACV, 3 segundos tumores (estómago, páncreas, pulmón). El intervalo medio entre la cirugía y el fallecimiento

Tabla 2: Clasificación pT-pN

	PN0	PN1	PN2a	PN2b	PN2c	PN3
PT1	0	1	0	0	0	0
PT2	4	0	0	1	2	0
PT3	3	3	2	9	2	1
PT4	4	3	2	11	3	2

Tabla 3: Relación T-pT

	PT1	PT2	PT3	PT4
T1	0	1	0	0
T2	0	7	3	5
T3	0	0	19	14
T4	1	0	0	8

por causa específica fue de 2,5 años (rango 2 meses-5 años).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando relacionamos la afectación de los bordes con la recidiva y supervivencia. Tampoco encontramos relación estadísticamente significativa entre la afectación extrafaríngea y la recidiva.

No podemos encontrar relaciones estadísticamente significativas entra distintas variables como pN y RT con recidiva del N y supervivencia o de pT con recidiva del T y supervivencia, probablemente debido a que nuestra muestra es pequeña.

Por último estudiamos la media de ganglios colonizados a partir de la cual hay un mayor porcentaje de recidiva del N, siendo ésta de 4,3 ganglios colonizados (1,69 ganglios más de los pacientes que no recidivaron). No podemos hablar de diferencias significativas por el tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

Es característico de este tipo de tumores su gran tamaño y extensión en el momento del diagnóstico. En nuestra serie el 73,3% de los tumores eran estadios T3 oT4 en el momento de su diagnóstico. Si nos fijamos en la distribución T-pT (Tabla 3), nos damos cuenta de que alrededor de 39,6% de los casos fueron infraestadiados probablemente debido a la extensión submucosa de es-

te tipo de tumores, así como a las "skip lesions" o lesiones a distancia.

El tamaño del tumor y el estadio clínico se consideran como un factor de mal pronóstico relacionado con la supervivencia⁸; cuanto mayor sea el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico menor serán las posibilidades de supervivencia a los cinco años. En nuestro estudio, aunque no hemos podido encontrar relaciones estadísticamente significativas entre variables como pT con recidiva del T y supervivencia debido a que nuestra muestra es pequeña, es muy probable que sí exista.

La otra característica básica de estos tumores es la elevada incidencia de adenopatías clínicas en el momento de su diagnóstico. Coincidiendo con otras serie revisadas, en nuestra serie el 75% de los pacientes presentaban adenopatías palpables en el momento del diagnóstico. En cuanto al grado de invasión ganglionar el 79,25% eran pN+, siendo en su mayoría pN2 (60,4%).

Según bibliografía revisada^{9,10}, la rotura capsular parece que no influye en la recidiva o supervivencia de modo que no será factor pronóstico en este tipo de tumores. Sin embargo, la invasión perineural si parece ser factor pronóstico de supervivencia, influyendo en la recidiva del T y del N.

Parece existir cierta correlación entre el número de ganglios colonizados por vaciamiento y la incidencia de recurrencia ganglionar¹¹, Leemans y cols.¹² en un estudio realizado, observaron que pacientes con 1 ó 2 ganglios positivos tenían la misma tasa de recurrencia que aquellos pacientes con una afectación ganglionar mayor. En nuestro estudio nos propusimos averiguar la media de ganglios colonizados a partir de la cual hay un mayor porcentaje de recidiva del N, siendo ésta de 4,3 ganglios colonizados (1,69 ganglios más de los pacientes que no recidivaron).

Un aspecto bastante debatido es el posible papel que sobre la supervivencia representa la invasión de los bordes quirúrgicos. En la experiencia de algunos autores¹³ este fue el factor predictivo más importante en la supervivencia de los enfermos. Sin embargo, en otras series no se ha comprobado dicha influencia^{5,14}. En nuestra serie este factor no tuvo ninguna relevancia pronóstica, bien por la influencia de la radioterapia postoperatoria administrada en estos casos o por mala interpretación de los bordes de la pieza quirúrgica. Tampoco encontramos relación estadísticamente significativa entre la afectación extrafaríngea y la recidiva.

Una de las causas de fracaso en el tratamiento del cáncer de hipofaringe aún cuando se ha conseguido un control locorregional, es la aparición de metástasis a distancia o segundos tumores pri-

marios. En nuestro estudio aparecieron metástasis a distancia en el 12,5% de los pacientes (2 pulmonares, 2 óseas, 1 cerebral, 1 hepática) y segundos primarios en el 10,4% (1 lengua, 2 pulmón, 1 estómago, 1 páncreas), lo que coincide con otros estudios revisados que han demostrado una incidencia de metástasis a distancia del 5% al 17% y de segundos primarios del 8,9% al 16%¹⁵⁻¹⁷. La incidencia en el cáncer de hipofaringe es tres veces superior a la del cáncer de laringe y está estrechamente relacionado con el estadio avanzado del T y del N.

La dificultad para realizar un exéresis tumoral y linfática que evite las recidivas y consiga elevadas tasas de supervivencia hace que existan múltiples combinaciones terapéuticas. En nuestro servicio el tratamiento de elección ha sido el quirúrgico realizándose en la gran mayoría de los casos una laringuectomía total más faringuectomía parcial, a la que hemos asociado un vaciamiento ganglionar cervical, funcional o radical en función del grado de invasión ganglionar; completando el tratamiento con radioterapia postoperatoria. Con este tratamiento hemos conseguido una supervivencia global a los cinco años de un 38,4% con una tasa de recidivas del 42%. Esta combinación terapéutica de cirugía seguida de radioterapia, es la más utilizada y es con la que se consigue las mayores supervivencias, que según las series consultadas oscilan entre un 25% y un 40% a los cinco años^{4-5,18-20}. Las neoplasias de hipofaringe muchas veces precisan una resección quirúrgica extensa siendo preciso en estos casos la realización de técnicas reconstructivas. Son muchos los procedimientos que se emplean actualmente para reconstruir la continuidad de la vía digestiva: ascenso gástrico²¹, anastomosis microvascular de yeyuno^{22,24}, colgajo miocutáneo pectoral mayor²⁵, colgajo radial microvascular^{26,27}; en general los distintos estudios expresan bastantes buenos resultados para todas estas técnicas, aunque es la anastomosis microvascular la que tiene mayor número de defensores.

El empleo de la radioterapia como única modalidad de tratamiento queda reducida a los tumores en estadios iniciales, en los que se han observado resultados similares a los de la cirugía²⁸.

En los últimos años, en estadios avanzados (III-IV), se están realizando múltiples ensayos terapéuticos utilizando diferentes protocolos de radioterapia más quimioterapia²⁹⁻³³. En el cáncer de hipofaringe se están obteniendo resultados bastante favorables en cuanto al control locorregional, a expensas, en muchos casos, de una elevada toxicidad, pero sin mejorar el porcentaje de supervivencia.

CONCLUSIONES

El carcinoma de hipofaringe continúa siendo el cáncer de cabeza y cuello de peor pronóstico. Un porcentaje elevado de pacientes se presentan con tumores demasiado extendidos para procedimientos quirúrgicos de preservación de la voz o RT primaria; requiriéndose un abordaje mucho más agresivo tanto del tumor primario como del cuello.

Así mismo, estos pacientes asocian una alta ta-

sa de metástasis a distancia, segundos tumores primarios y tumores sincrónicos. Es importante plantear un estudio exhaustivo a todos aquellos pacientes que diagnostiquemos de un cáncer de hipofaringe incluyendo RX tórax, TC cabeza y cuello, evaluación endoscópica del tracto aéreo digestivo superior, e incluso TC cerebral y ECO hepática.

La tasa de supervivencia parece estar relacionada primeramente con el estadio tumoral de presentación y particularmente con el estatus de los ganglios linfáticos cervicales.

REFERENCIAS

- 1.- Ho CM, Wing FN, Lam KH, Wei WI, Yuen APW. Submucosal tumor extensión in hypopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 959-66.
- 2.- Czaja JM, Gluckman JL. Surgical management of early-stage hypopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 909-913.
- 3.- Pfister DG, Strong E, Harrison L, Haines IE, Pfister DA, Sessions R, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 850-859.
- 4.- Morant A, Marco J, Jiménez F, Orts M, Marco MC. Epitelioma de seno piriforme: Estudio retrospectivo y análisis de la supervivencia a los cinco años. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1992; 43: 407-412.
- 5.- Suárez C, Herrera F, Díaz C, Pérez P, García E, Baldo C. Factores pronósticos clinicopatológicos en los tumores laríngeos y faringolaringeos. I. Carcinoma de seno piriforme. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1993; 44: 25-30.
- 6.- Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, Shah JP, Spiro RH, Armstrong JG, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 31-37.
- 7.- Menaches MI, Hurtado JF, Cerdan J, Talavera J. Cirugía funcional versus cirugía radical en el carcinoma de hipofaringe. *Acta Otorrinolaringol. Esp* 1996; 47: 301-305.
- 8.- Wiernik G, Alcock CJ, Fowler JF, Haybittle JL, Hopewell JW, Rezvani M. The predictive value of tumor classification compared with results of the British Institute of Radiology fractionation trial in the treatment of laryngopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 1990; 100: 863-872.
- 9.- Pinsolle J, Pinsolle V, Majoufre C, Duroux S, Demeaux H, Siberchicot F. Prognostic value of histologic findings in neck dissections squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 145-148.
- 10.- Fagan JJ, Collins B, Barnes L, Dámico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 637-640.
- 11.- Sasaki T, Baker H, Yeager R, McConnell D, Vetto M. Aggressive surgical management of pyriform sinus carcinoma. *Am J Surg* 1986; 58: 590-592.
- 12.- Leemans CR, Tiwari R, Van der Waal I, Karim AB, Nauta JJ, Snow GB. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope* 1990; 100: 1194-1198.
- 13.- Martin SA, Marks JE, Lee JY. Carcinoma of the pyriform sinus: predictors of TNM relapse and survival. *Cancer* 1980; 46: 1974-1980.
- 14.- Soo K, Shah J, Gopinath K, Gerold F, Jaques D, Strong E. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. *Am J Surg* 1988; 156: 301-305.
- 15.- Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999; 21: 204-210.
- 16.- 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: 680-680.
- 17.- Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Clifford Chao KS, Simpson J, El Mofty S, Perez CA. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079-1087.
- 18.- El Badawi SA, Goepfert H, Fletcher GH. Squamous cell carcinomas of the pyriform sinus. *Laryngoscope* 1982; 92: 357-367.
- 19.- Marks JE, Smith PG, Sessions DG. Pharyngeal wall cancer. A reappraisal after comparison of treatment methods. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 79-85.
- 20.- Marks SC, Lolachi CM, Shamsa F, Robinson K, Aref A, Jacobs JR. Outcome of pyriform sinus cancer: A retrospective institutional review. *Laryngoscope* 1996; 106: 27-31.
- 21.- Sasaki CT, Salzer SJ, Cahow E, Son Y, Ward B. Laryngopharyngoesophagectomy for advanced hypopharyngeal and esophageal squamous cell carcinoma: The Yale experience. *Laryngoscope* 1995; 105: 160-163.
- 22.- Ayshford CA, Walsh RM, Watkinson JC. Reconstructive techniques currently used following resection of hypopharyngeal carcinoma. *J of Laryngol Otol* 1999; 113: 145-148.
- 23.- Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg* 2001; 136:1164-1170.
- 24.- Benazzo M, Ochini A, Rossi V, Aresi G, Alessiani M. Jejunum free flap in hypopharynx reconstruction: case series. *BMC Cancer* 2002; 2:13.
- 25.- Spriano G, Pellini R, Roselli R. Pectoralis major myocutaneous flap for hypopharyngeal reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1408-13.
- 26.- Disa JJ, Pusic AL, Hidalgo DA, Cordeiro PG. Microvascular reconstruction of the hypopharynx: defect classification, treatment algorithm, and functional outcome based on 165 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 652-663.
- 27.- Schwager K, Hoppe F, Hagen R, Brunner FX. Free flap reconstruction for laryngeal preservation after partial laryngectomy in patients with extended tumors of the oropharynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 280-282.
- 28.- Ahmad K, Fayos JV. High dose radiation therapy in carcinoma of the pyriform sinus. *Cancer* 1984; 53: 2091-2094.

- 29.-** Bensadoun RJ, Etienne MC, Dassonville O, Chauvel P, Pivot X, Marcy PY, et al. Concomitant B.I.D. Radiotherapy and Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil in unresectable squamous-cell carcinoma of the pharynx: Clinical and pharmacological data of a French multicenter phase II study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 42: 237-245.
- 30.-** Allal AS, Dulguerov P, Bieri S, Lehmann W, Kurtz JM. A conservation approach to pharyngeal carcinoma with advanced neck disease: optimising neck management. *Head Neck* 1999; 21: 217-222.
- 31.-** Magne N, Marcy PY, Chamorey E, Guardiola E, Pivot X, Schneider M, et al. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: A long-term quality of life analysis. *Head Neck* 2001; 23: 678-682.
- 32.-** Schuller DE, Grecula JC, Agrawal A, Rhoades CA, Orr DA, Young DC, et al. Multimodal intensification therapy for previously untreated advanced resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx. *Cancer* 2002; 94: 3169-3178.
- 33.-** Grabenbauer GG, Rodel C, Ernst-Stecken A, Brunner T, Hornung J, Kittel K, et al. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer for selected cases only? *Radiother Oncol* 2003; 66: 57-63.