

Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients

O impacto do nível da metástase cervical no prognóstico dos pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral

Hugo Fontan Köhler¹, Luiz Paulo Kowalski²

Keywords:

head and neck neoplasms, mouth neoplasms, neck dissection, prognosis, survival rate.

Palavras-chave:

esvaziamento cervical, neoplasias bucais, neoplasias de cabeça e pescoço, prognóstico, taxa de sobrevida.

Abstract

Neck staging in oral cancer depends on the number of compromised nodes, their size and side of occurrence. **Objective:** This paper aims to evaluate risk factors for metastatic nodes in levels IV/V and their prognostic impact on patients with oral carcinoma. **Method:** Retrospective study. Inclusion criteria: pathologist's diagnosis of squamous cell carcinoma, primary tumor in the lower oral cavity, no extension into extraoral sites, no previous treatment, synchronous neck dissection and presence of metastatic nodes. Risk factors for metastasis were evaluated through logistic regression and disease-specific survival and recurrence by survival analysis. Classificatory analysis was performed through recursive partitioning. **Results:** 307 patients met the inclusion criteria. Univariate logistic regression identified pN stage, vascular invasion, and multiple metastatic nodes as risk factors for metastases in levels IV/V. Multivariate analysis found vascular invasion and multiple metastatic nodes were significant. Survival analysis revealed pT, pN, neural infiltration, vascular invasion, number of metastatic nodes, metastases in levels IV/V, and node ratio were significant factors. In multivariate survival analysis, pT, pN, vascular invasion and metastases in levels IV/V were significant. Classificatory analysis showed that pN is non-significant in patients with level IV/V metastases. **Conclusion:** The occurrence of metastases in levels IV/V was significant for disease-specific survival.

Resumo

Em pacientes com carcinoma epidermoide oral, classifica-se o pescoço pelo número, tamanho e lateralidade das metástases. **Objetivo:** Avaliar fatores de risco para metástase em nível IV/V e seu impacto no prognóstico do carcinoma epidermoide oral. **Método:** Estudo retrospectivo. Critérios de inclusão foram: diagnóstico de CEC, sítio primário em andar inferior da boca sem extensão para sítios extraorais, ausência de tratamento prévio, realização de EC e presença de metástases linfáticas. Por regressão logística, definiram-se fatores de risco e por análise de sobrevivência, fatores prognósticos de recorrência. Análise classificatória realizada por particionamento recursivo. **Resultados:** Foram incluídos 307 pacientes. Em regressão logística univariada, o estágio pN, embolização vascular, e múltiplos linfonodos comprometidos foram fatores de risco para metástases em nível IV/V. Embolização vascular e múltiplos linfonodos comprometidos permaneceram significativos em análise multivariada. A análise de sobrevivência demonstrou os estágios pT e pN, infiltração perineural, embolização vascular, número de linfonodos metastáticos, razão linfonodal e metástases em níveis IV/V como significativos. Na análise multivariada, pT, pN, embolização vascular linfática e metástases em níveis IV/V permaneceram significativas. Na análise classificatória, o estágio pN não foi significativo quando há metástases em níveis IV/V. **Conclusão:** A ocorrência de metástases em níveis IV/V foi significativa para sobrevivência doença-específica.

¹ Médico (Ex-residente do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo).

² Livre-docente (Diretor do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A. C. Camargo). Hospital A. C. Camargo, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Hugo Fontan Köhler. Hospital A. C. Camargo. Rua Professor Antonio Prudente, nº 211. Liberdade. São Paulo - SP. CEP: 015099-000. E-mail: hkohler75@gmail.com

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 24 de janeiro de 2012. cod. 9008.

Artigo aceito em 14 de setembro de 2012.

INTRODUÇÃO

Os pacientes com carcinoma epidermoide (CEC) de cavidade oral são incluídos em diferentes estádios a fim de agrupá-los em função do prognóstico e permitir a definição de estratégias terapêuticas padrão. Para tal agrupamento, utilizam-se características do tumor primário e das metástases linfonodais e sistêmicas¹. Os linfonodos cervicais são, usualmente, o primeiro sítio de metástase em pacientes com carcinoma epidermoide do trato aerodigestivo alto, sendo a presença destas, reconhecidamente, um dos principais fatores prognósticos em pacientes com CEC de cavidade oral².

O estadiamento do pescoço em pacientes com tumores do trato aerodigestivo alto é uniforme para a maioria dos sítios primários e depende do número de linfonodos metastáticos, do tamanho do maior nódulo e da sua lateralidade em relação ao tumor primário. Dependendo da combinação destes fatores, os pacientes são alocados em um de seis possíveis estágios³. Entretanto, tal sistema não cobre todos os fatores prognósticos reconhecidamente significativos, como a presença de extensão extracapsular ou a densidade linfonodal^{4,5}. A sua função prognóstica também tem sido alvo de críticas devido a limitações que ocorrem, principalmente, em pacientes submetidos a tratamento adjuvante, nos quais o seu poder discriminatório é significativamente diminuído⁶.

Os linfonodos cervicais são agrupados em níveis, correspondendo a regiões anatômicas bem definidas do pescoço. O acometimento tumoral dos linfonodos cervicais não ocorre de forma aleatória, mas é previsível em função do sítio primário, já tendo sido tal fato previamente descrito na literatura e servindo de suporte para o desenvolvimento dos Esvaziamentos Cervicais (EC) seletivos⁷. As metástases linfonodais do CEC de cavidade oral ocorrem inicialmente nos níveis I a III, sendo este o racional do EC seletivo envolvendo estes níveis e, posteriormente, atingindo os níveis IV e V⁸.

O objetivo deste artigo é avaliar fatores de risco para a presença de metástases linfonodais nos níveis IV/V e o impacto da sua presença na sobrevivência doença-específica dos pacientes com CEC de andar inferior da cavidade oral.

MÉTODO

Foram incluídos neste estudo os pacientes tratados de forma consecutiva em uma única instituição no período de janeiro de 1985 a dezembro de 2005. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico histopatológico de CEC, sítio primário em andar inferior da boca, ausência de extensão para sítios extraorais ou orofaringe, ausência de tratamento prévio, realização de EC sincrônico e presença de metástases linfáticas ao exame da peça cirúrgica. Foram excluídos os pacientes com tipo histológico diferente de CEC,

tumores com extensão para pele, orofaringe e/ou outros sítios, pacientes submetidos a tratamento prévio, cirurgia do primário apenas sem EC, pacientes sem metástases linfonodais ao exame anatomopatológico (pN0), pacientes que foram tratados por radioterapia/radioquimioterapia e pacientes com metástases sistêmicas ao diagnóstico. O estadiamento de todos os pacientes foi atualizado para o padrão descrito em 2009¹. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (protocolo 571/2007).

A análise estatística foi realizada pelo programa Stata 12.1 para MacOS. Variáveis categóricas estão descritas pelas suas frequências, enquanto as contínuas por média e desvio-padrão (DP). A regressão logística foi utilizada para correlacionar fatores de risco com a presença de metástases nos níveis IV/V. A análise de sobrevivência foi realizada pelas técnicas de Kaplan-Meier e Nelson-Aalen, associadas ao modelo de Cox. A análise classificatória foi realizada por particionamento recursivo, com divisões com número mínimo de cinco casos e valor de corte de 0,05. Percentagens foram arredondadas para duas casas decimais e variáveis contínuas para três. Valores de *p* iguais ou menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Incluíram-se 307 pacientes consecutivos nesta análise. Havia 266 pacientes masculinos (86,64%) e 41 femininos (13,36%). A idade ao diagnóstico variava de 22 a 85 anos (média, 56,13 anos e DP, 10,50 anos). A localização dos tumores primários está descrita na Tabela 1. Os tumores primários foram estagiados como pT1 em nove pacientes (2,93%), pT2 em 112 pacientes (34,68%), pT3 em 99 pacientes (32,25%) e pT4a em 87 pacientes (28,34%). O esvaziamento foi realizado em todos os pacientes simultaneamente à ablação do tumor primário. O EC dos níveis I-IV (supra-omo-hioideo ampliado para o nível IV) foi realizado em 177 pacientes (57,65%), o EC radical modificado em 85 pacientes (27,69%) e o EC radical clássico em 45 pacientes (14,66%). Em 93 pacientes (30,29%), realizou-se o EC bilateral. O número de linfonodos recuperados no esvaziamento ipsilateral variou de 4 a 116 (média, 45,71 linfonodos e DP, 16,42 linfonodos), enquanto no pescoço contralateral variou de 6 a 73 linfonodos (média, 29,28 e DP, 16,99). O número de linfonodos metastáticos variou de 1 a 47 no pescoço ipsilateral e de 0 a 9 no pescoço contralateral. A densidade linfonodal variou de 0,011 a 0,979 (média, 0,082 e DP, 0,011). O estadiamento clínico e patológico do pescoço, bem como sua distribuição está demonstrado na Tabela 2. A Tabela 3 demonstra o número e a porcentagem de pacientes com metástases em nível IV/V para cada estágio cN e pN. Nesta série, entre aqueles pacientes com metástase linfonodal única (pN1/pN2a), três (2,91%) apresentavam comprometimento dos níveis IV/V.

Tabela 1. Sítio dos tumores primários dos pacientes incluídos nesta série.

Sítio primário	Número de pacientes	Percentual
Língua oral	132	43,00%
Assoalhoa da boca	63	20,52%
Trígono retromolar	85	27,69%
Rebordo gengival inferior	23	7,49%
Mucosa jugal	4	1,30%
Total	307	100%

Tabela 2. Distribuição dos pacientes em função dos estádios clínico e patológico do pescoço.

	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Total
cN0	42	3	44	7	0	96
cN1	39	2	53	14	0	108
cN2a	4	1	17	1	2	25
cN2b	8	0	31	8	1	48
cN2c	2	0	1	12	0	15
cN3	1	1	8	4	1	15
Total	96	7	154	46	4	307

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com metástases em nível IV/V em função do estágio patológico do pescoço.

cN	Total de pacientes	Metástases em nível IV/V (%)	pN	Total de pacientes	Metástases em nível IV/V (%)
cN0	96	7 (7,29)	-	-	-
cN1	108	10 (9,25)	pN1	96	2 (2,08)
cN2a	25	3 (12,00)	pN2a	6	1 (16,67)
cN2b	48	9 (18,75)	pN2b	132	22 (16,67)
cN2c	15	1 (6,67)	pN2c	37	9 (24,32)
cN3	15	4 (26,67)	pN3	4	0 (0)

No tumor primário, embolização vascular foi detectada em 214 pacientes (72,79%) e infiltração perineural em 141 pacientes (49,13%). O tempo de seguimento variou de 6,3 a 298,2 meses (média, 44,9 meses e DP, 22,4 meses). Ao final deste período, 164 pacientes (53,42%) apresentaram óbito devido à sua doença neoplásica.

Foram identificados como fatores de risco para a presença de metástases em níveis IV/V em análise univariada: pN ($p = 0,002$), embolização vascular linfática ($p = 0,021$) e múltiplos linfonodos comprometidos ($p < 0,001$). Na análise multivariada, embolização vascular linfática ($p = 0,045$) e múltiplos linfonodos comprometidos ($p < 0,001$) permaneceram significativos (Tabela 4).

A análise de sobrevivência revelou os estágios pT e pN, presença de embolização vascular, infiltração perineural, número de linfonodos metastáticos, razão linfonodal e presença de linfonodos metastáticos em níveis IV e V como estatisticamente significativos em análise

Tabela 4. Análise multivariada por regressão logística dos fatores de risco para metástases em níveis IV/V.

Variável	Odds ratio	95% IC	valor de p
Embolização vascular	3,877	1,032-14,574	0,045
Linfonodos comprometidos	1,484	1,287-1,710	< 0,001

IC: Intervalo de Confiança.

univariada (Tabela 5). Estas variáveis foram incluídas de forma seriada (*stepwise*) na análise multivariada, que revelou o estágio pT, estágio pN, embolização vascular e metástases linfáticas nos níveis IV e V como significativas (Tabela 6). Pacientes com metástases nos níveis IV e V tiveram sobrevivência doença-específica significativamente pior que aqueles com doença metastática restrita aos níveis I/III (Figura 1).

Tabela 5. Variáveis significativas identificados em análise univariada de sobrevivência doença-específica.

Variável	Razão de risco	95% IC	valor de p
Estágio pT	1,618	1,342-1,950	< 0,001
Estágio pN	1,228	1,066-1,414	0,004
Metástases no nível IV/V	2,624	1,717-4,008	< 0,001
Embolização vascular	1,695	1,142-2,518	0,009
Infiltração perineural	1,613	1,165-2,232	0,004
Número de linfonodos metastáticos	1,037	1,013-1,061	0,002
Razão linfonodal	5,278	1,644-16,949	0,005

IC: intervalo de confiança.

Tabela 6. Análise multivariada de sobrevivência doença-específica.

Variável	Razão de risco	95% IC	valor de p
Estágio pT	1,618	1,326-1,975	< 0,001
Metastases em nível 4/5	1,962	1,249-3,080	< 0,001
Embolização vascular	1,458	1,087-2,191	0,037
pN	1,447	1,041-2,011	0,028

IC: intervalo de confiança.

Utilizando a ocorrência de metástase sistêmica como evento de interesse, pacientes com linfonodos metastáticos em níveis IV/V tiveram um risco significativamente maior que aqueles sem comprometimento neoplásico destes níveis (Razão de risco (RR): 3,182, 95% intervalo de confiança (IC): 1,472-6,877, $p = 0,003$, Figura 2). Entretanto, a recorrência cervical não foi afetada por metástases nos níveis IV/V (RR: 2,079, 95% IC: 0,879-4,915, $p = 0,096$, Figura 3).

Uma análise por particionamento recursivo incluindo a presença de metástases cervicais em níveis IV/V e o estágio pN demonstra que este último não é significativo para pacientes com metástases nos níveis IV/V, enquanto permanece significativo para os pacientes com compro-

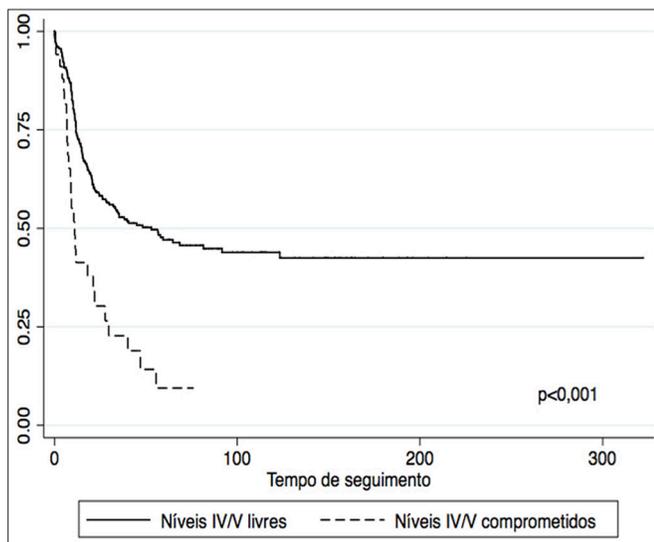


Figura 1. Função de sobrevivência de Kaplan-Meier para pacientes com e sem linfonodos metastáticos em nível IV/V.

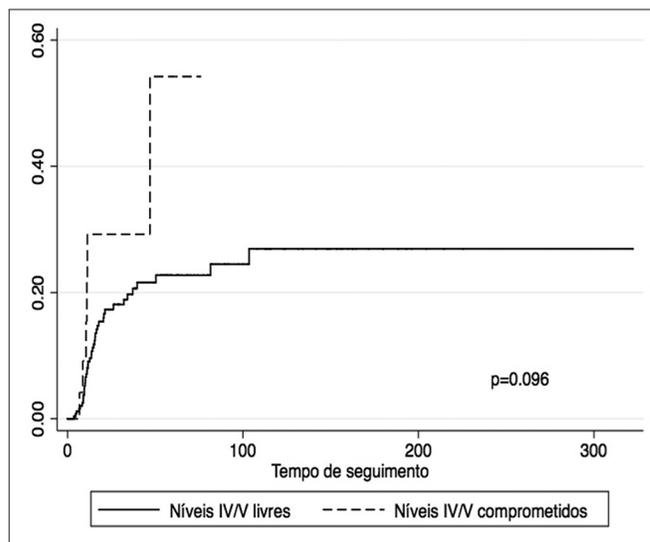


Figura 3. Curva de risco acumulativo de Nelson-Aalen para a ocorrência de recidiva cervical pela presença de linfonodos metastáticos em nível IV/V.

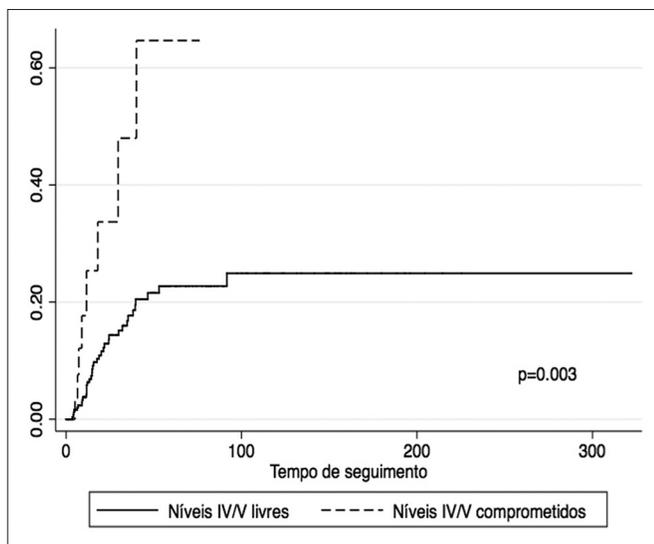


Figura 2. Curva de risco acumulativo de Nelson-Aalen para a ocorrência de metástases sistêmicas pela presença de linfonodos metastáticos em nível IV/V.

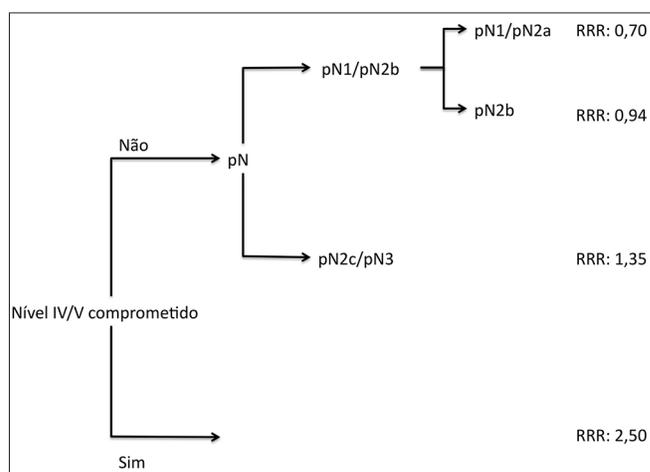


Figura 4. Gráfico da análise classificatória por particionamento recursivo dos pacientes (RRR: Razão de Risco Relativo). Todas as partições com $p < 0,05$.

metimento neoplásico dos níveis I/III (Figura 4). Quando estratificamos os pacientes em função da presença de metástases nos níveis IV/V, observamos que os fatores prognósticos diferem entre os grupos, não sendo possível determinar qualquer um para o grupo com comprometimento neoplásico dos níveis IV/V (Tabela 7).

DISCUSSÃO

O estadiamento dos pacientes oncológicos serve à dupla função de estimar o seu prognóstico, bem como ajudar a definir a necessidade de tratamento adjuvante em pacientes cirúrgicos. Em pacientes com CEC de cavidade oral, o estágio pN é altamente significativo para a sobre-

Tabela 7. Análise multivariada de sobrevivência após estratificação dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de metástases linfáticas nos níveis IV/V.

	Ausência de metástases nos níveis IV/V	Presença de metástases nos níveis IV/V
Variável	RR (95% IC), valor de p	RR (95% IC), valor de p
Estágio pT	1,654 (1,332-2,053), <math>< 0,001</math>	1,200 (0,555-2,591), 0,642
Estágio pN	1,325 (1,089-1,821), 0,015	0,870 (0,402-1,887), 0,725
Embolização vascular	1,583 (1,036-2,418), 0,034	0,872 (0,168-4,532), 0,870

vivência doença-específica e deveria ser utilizado para estratificação destes pacientes em estudos clínicos devido ao seu relevante impacto prognóstico⁹.

A extensão do EC seletivo em pacientes com CEC de cavidade oral com a inclusão dos níveis IV e V é motivo de discussão na literatura. Em um artigo comparando as taxas de recidiva cervical em pacientes submetidos a esvaziamento eletivo seletivo ou radical, observou-se taxa similar entre as técnicas, concluindo-se, portanto, que a remoção dos níveis I a III seria suficiente¹⁰. Em 81 pacientes submetidos a EC eletivo por CEC de boca, não foram encontrados casos de comprometimento isolado do nível IV, sugerindo os autores que sua remoção não é necessária em pacientes cN0. Porém, ressaltam que o padrão de distribuição de metástases é menos previsível em pacientes cN+, apesar de não terem identificados metástases isoladas em níveis IV e V. Quando comparados os pacientes cN0 e cN+, a taxa de metástases em nível IV foi de 0% e 9%, respectivamente¹¹. Tal achado não foi confirmado em nossa série, na qual, mesmo pacientes cN0 apresentaram comprometimento do nível IV/V em 7,29% dos casos.

Da mesma forma, em outra série retrospectiva, não foram encontradas metástases linfáticas isoladas no nível V em pacientes com CEC do trato aerodigestivo alto e, em pacientes pN+, um comprometimento de 15,1% do nível V. Na opinião dos autores, isto não justificaria o seu manejo eletivo¹². Entretanto, em uma análise de 119 esvaziamentos cervicais eletivos, houve aproximadamente 5% de metástases isoladas em nível IV, ou seja, sem comprometimento de outros níveis. Os autores sugerem que o nível IV seja rotineiramente incluso no campo de esvaziamento em pacientes cN0 e cN1, com extensão ao nível V nos demais pacientes¹³.

Tal dado é corroborado por outra série, que relata uma incidência de 4,6% de metástases em nível IV após EC eletivo em pacientes com CEC de cavidade oral, exceto língua oral, nos quais a incidência foi de 5,6%. Chama a atenção que não houve diferença significativa na taxa de recorrência cervical entre os pacientes submetidos à EC dos níveis I-III e I-IV quando se utilizou radioterapia pós-operatória. Desta forma, os autores sugerem que a remoção do nível IV não traria benefício aos pacientes¹⁴. Outra série, que incluía tumores primários em cavidade oral e orofaringe, considerava que o manejo do nível V era desnecessário em pacientes pN1/pN2a devido à baixa incidência de metástases nesta topografia. A ocorrência de metástases em nível V nesta série foi significativamente correlacionada com estágio N acima de pN2b e presença de metástases em múltiplos outros níveis¹⁵. Em nossa série, a incidência de metástases isoladas para os níveis IV/V foi em torno de 2,91%, considerando os pacientes com um linfonodo comprometido. Este número é pequeno quando comparado ao limite de 20% de risco de metástase tradicionalmente aceito como indicação de EC eletivo¹⁶. Além disso, observamos que os fatores de risco para a

presença de metástases em nível V relacionam-se com características patológicas disponíveis apenas pelo exame anatomopatológico final.

O impacto da presença de metástases na sobrevida destes pacientes é um tema pouco abordado na literatura. Em uma análise de pacientes submetidos a esvaziamento cervical seletivo, demonstrou-se baixa taxa de recorrência no nível V de pacientes. Evidenciou-se, nesta série, que a presença de extensão extracapsular e de múltiplos linfonodos metastáticos são os mais importantes fatores prognósticos no pescoço¹⁷. Em uma série retrospectiva de pacientes pN2, demonstrou-se que a presença de metástases linfonodais em nível IV/V é um fator prognóstico significativo para sobrevivência destes pacientes¹⁸. Em nossa série, pudemos avaliar este fator prognóstico também em pacientes pN1, e o mesmo foi estaticamente significativo. Observamos, também, que a presença de metástases nos níveis IV/V suplanta as demais características do estágio N quanto à informação prognóstica em uma análise classificatória. Desta forma, parece ser esta a principal característica prognóstica em pacientes com comprometimento linfonodal.

CONCLUSÃO

A ocorrência de metástases em níveis IV/V relaciona-se com as características patológicas do tumor primário. Sua ocorrência isolada é rara. O comprometimento neoplásico dos níveis IV e V é, por si só, um importante fator prognóstico em pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral, afetando a sobrevivência doença-específica, mas não a recidiva cervical. Desta forma, tal fato apresenta um importante impacto na ocorrência de metástases sistêmicas, devendo ser levado em consideração quando da indicação de tratamento adjuvante e, possivelmente, estadiamento destes tumores.

REFERÊNCIAS

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer; 2009.
2. Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P, et al. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg.* 1985;8(2):67-73.
3. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(4):242-58.
4. Köhler HF, Kowalski LP. How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. *Eur Arch Otolaryngol.* 2010;267(5):785-92.
5. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, Kraus DH, Shah JP, Shaha AR, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer.* 2009;115(24):5700-10.
6. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, et al. Impact of node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg.* 2003;185(3):278-84.
7. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66(1):109-13.

-
8. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Am J Surg.* 1998;176(5):422-7.
 9. Le Torneau C, Velten M, Jung GM, Bronner G, Flesch H, Borel C. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head Neck.* 2005;27(9):801-8.
 10. Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. *Head Neck.* 2002;24(10):921-4.
 11. Mishra P, Sharma AK. A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis. *Eur Arch Otolaryngol.* 2010;267(6):933-8.
 12. Naiboğlu B, Karapinar U, Agrawal A, Schuller DE, Ozer E. When to manage level V in head and neck carcinoma? *Laryngoscope.* 2011;121(3):545-7.
 13. De Zinis LO, Bolzoni A, Piazza C, Nicolai P. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *Eur Arch Otolaryngol.* 2006;263(12):1131-5.
 14. Bajwa SM, McMillan R, Khattak O, Thomas M, Krishnan OP, Webster K. Neck recurrence after level I-IV or I-III selective neck dissection in the management of the clinically N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011;33(3):403-6.
 15. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Choi EC. Level V lymph node dissection in oral and oropharyngeal carcinoma patients with clinically node-positive neck: is it absolutely necessary? *Laryngoscope.* 2006;116(7):1232-5.
 16. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7):699-702.
 17. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;124(2):180-7.
 18. Liao CT, Huang SF, Chen IH, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, et al. Outcome analysis of patients with pN2 oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):1118-26.