







Implicancias pronósticas de los márgenes quirúrgicos en el carcinoma oral

Prognostic implications of surgical margins in carcinoma of the oral cavity

Gisella Candelino , Victoria Santa María , Laura Leguina, Cristian Marteletti , Jorge González Calderón , Alejandro Rubino , Osvaldo González Aguilar 

Hospital de Oncología
María Curie. Buenos
Aires, Argentina

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia |
Correspondence:
Gisella Candelino
e-mail:
hcuries@intramed.net

RESUMEN

Antecedentes: sobre la base de la bibliografía revisada y los resultados de supervivencia global y libre de enfermedad con diferentes márgenes de resección, se plantea la hipótesis de que márgenes < 5mm son suficientes para lograr una tasa de supervivencia global y comparables a las obtenidas con márgenes mayores.

Objetivo: evaluar la supervivencia global y la supervivencia específica a 3 y 5 años de los pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral, en función de los márgenes quirúrgicos obtenidos.

Material y métodos: se reclutaron entre enero de 2010 y diciembre de 2017 81 pacientes operados, 57,1% hombres, con una edad media de 60,49 años.

Resultados: en el análisis multivariado en función de la supervivencia global y libre de enfermedad, resultaron variables pronósticas significativas el grado de diferenciación tumoral ($p = 0,033$), la invasión ganglionar extracapsular ($p = 0,001$) y la infiltración perineural ($p = 0,000$). Se pudo observar que no hay diferencias en la supervivencia libre de enfermedad de los diferentes grupos evaluados sobre la base de los márgenes quirúrgicos, pero se cree que la radioterapia posoperatoria estaría confundiendo la importancia real de los márgenes, debido a que la mayoría de los pacientes que presentaban márgenes cercanos fueron sometidos a radioterapia posoperatoria.

Conclusiones: las variables analizadas concuerdan con la bibliografía en el sentido de que los únicos factores pronósticos resultan las características histológicas. Si bien existen muchos trabajos que analizan los márgenes en el carcinoma escamoso de cavidad oral, todavía no hay consenso en cuanto al valor pronóstico de los márgenes cercanos (1-5 mm).

■ **Palabras clave:** márgenes quirúrgicos, carcinoma oral, pronóstico del cáncer oral.

ABSTRACT

Background: Based on the literature reviewed and the results of overall and disease-free survival with different surgical margins, we hypothesized that margins < 5mm are sufficient to achieve and overall survival rate and are comparable to those obtained with larger margins.

Objective: The primary outcome of the present study was to evaluate overall survival and specific survival at 3 and 5 years of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity according to the surgical margins obtained.

Material and methods: Between January 2010 and December 2017, 81 patients underwent surgery; 57.1% were men and mean age was 60.49 years.

Results: At multivariate analysis, tumor differentiation ($p = 0.033$), extracapsular lymph node invasion ($p = 0.001$) and perineural invasion ($p = 0.000$) were identified as significant predictors of overall survival and disease-free survival. There were no differences in disease-free survival in the different groups evaluated based on the surgical margins. Yet, postoperative radiotherapy may actually obscure the importance of margins since most patients with close margins underwent postoperative radiotherapy.

Conclusions: The variables analyzed in this paper are consistent with the literature in that only histological characteristics are prognostic factors. Although there are many studies analyzing the surgical margins in squamous carcinoma of the oral cavity, there is still no consensus regarding the prognostic value of close margins (1-5 mm).

■ **Keywords:** surgical margins, oral carcinoma, prognostic implications of oral cancer.

Recibido | Received
20-07-18
Aceptado | Accepted
04-11-18

ID ORCID: Gisela Candelino, 0000-0001-5934-5036; Victoria Santa María, 0000-0003-3910-8601; Cristian Marteletti, 0000-00010-8212-6050; Jorge González Calderón, 0000-0002-0984-2541; Alejandro Rubino, 0000-0001-5461-8090; Osvaldo González Aguilar, 0000-0003-0470-7188.

Introducción

Las implicancias pronósticas del cáncer bucal atraviesan 4 factores: el subsitio, la clasificación TNM del tumor, la invasión perineural y vascular, la ruptura capsular y los márgenes de resección.

Spiro¹ se ocupaba del tema en el siglo pasado dando cuenta de que los márgenes quirúrgicos (+) en el cáncer bucal E I/II favorecían la recurrencia local, pero no impactaban en la supervivencia, a diferencia de lo que ocurría en los E III/IV, los cuales favorecían el desarrollo de metástasis regionales y a distancia.

En el mismo sentido, Lin² señala que en los tumores T1/2, el pronóstico está determinado por las características histológicas del tumor y no por el tipo de tratamiento, por lo que sugiere evitar márgenes amplios y tratamientos adyuvantes.

El Colegio Real de Patólogos del Reino Unido definió los márgenes como libres a los > 5 mm, vecinos a los que se hallaban entre 1-5 mm y comprometidos a los < 1 mm. Dichas recomendaciones se basaban en el *Calman-Hine Report* utilizado para cáncer colorrectal en Yorkshire, ya sea independientes o asociados al subsitio y condición TNM³. Ya en este siglo, Woolgar y col. demostraban claras diferencias de supervivencia entre las 3 categorías³⁻⁵.

Sin embargo, la serie de 104 pacientes de Gokavarapu⁶ no hallaba diferencias significativas entre márgenes libres y escasos en pT1-2 N0. Por lo tanto, el tema es francamente controvertido.

Lo real es que no hay una definición universal sobre márgenes de resección; su rango varía entre 2-10 mm y hay un principio inalterable: márgenes libres o negativos no es igual que suficientes⁷⁻⁹.

El presente trabajo se propone evaluar la supervivencia global y específica a 3 y 5 años de los pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral (CECO), en función de los márgenes quirúrgicos obtenidos. Secundariamente, evaluar el impacto en la supervivencia de otros factores como edad, sexo, comorbilidades, tamaño tumoral, invasión vasculolinfática, perineural y capsular, tipo de vaciamiento, y tratamiento adyuvante.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo analizando la supervivencia global a 3 y 5 años en función de los márgenes quirúrgicos, en pacientes adultos con diagnóstico de CECO, vírgenes de tratamiento o recidivados, en el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2017, a los que se les realizó tratamiento quirúrgico con intención curativa. Se reclutaron 81 pacientes operados, 57,1% hombres, con una edad media de 60,49 años (Tablas 1-3).

Para el análisis estadístico se utilizó el Programa: SPSS Versión 20®. Se realizó el análisis descriptivo sumariado como: frecuencias, porcentajes, rangos, me-

■ TABLA 1

Datos poblacionales	
Variable	
Edad (media ±DE)	60,5 ± 11,8
Sexo masculino (%)	49,4
Tabaquismo (%)	42
Enolismo (%)	17,3
Radioterapia previa (%)	3,7
Diabetes (%)	13,6
Neoplasias previas (%)	6,2
Presentación como recidiva (%)	9,9
Subsitio (%)	
Lengua	50,6
Piso de boca	4,9
Reborde alveolar	4,9
Trígono retromolar	14,8
Mucosa yugal	7,4
Paladar	3,7
T (%)	
1	18,5
2	39,5
3	18,5
4	23,5
N (%)	
0	69,1
1	21
2	7,4
3	2,5

■ TABLA 2

Datos correspondientes al tratamiento realizado	
Variable	%
Cirugía	
Cuña	18,6
Hemiglosectomía	48,6
Glosectomía total	1,4
Mandibulectomía segmentaria	18,6
Mandibulectomía marginal	5,7
Maxilectomía	1,4
Vaciamiento	
Selectivo	71,4
Radical	28,6
Radioterapia	50
Quimioterapia	34,3

■ TABLA 3

Datos anatomopatológicos	
Variante	%
Grado de diferenciación	
Bien diferenciado	41,4
Moderadamente diferenciado	57,1
Indiferenciado	1,4
Invasión vasculolinfática	
Invasión perineural	27,1
Mortalidad	34
Recaída	23
Márgenes (media y de)	
Márgenes	4,1
Entre 0 y 3 mm	40
Entre 3 y 5 mm	45,7
Mayor a 5 mm	14,3

dianas, e intervalo intercuartil en continuas no normales y medias y desvíos estándar en continuas normales. Todos los factores identificados se analizaron en forma univariada y multivariada. Factores de riesgo independiente por Regresión de Cox. Supervivencia con intervalos del 95% por Kaplan–Meier y Log Rank Test. $p < 0,05$ fue estadísticamente significativa.

Resultados

La supervivencia global a los 5 años fue de 79,8 meses (IC 95% 64,7; 94,8) (Fig. 1), la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 51 meses (IC 95% 44; 59) (Fig. 2).

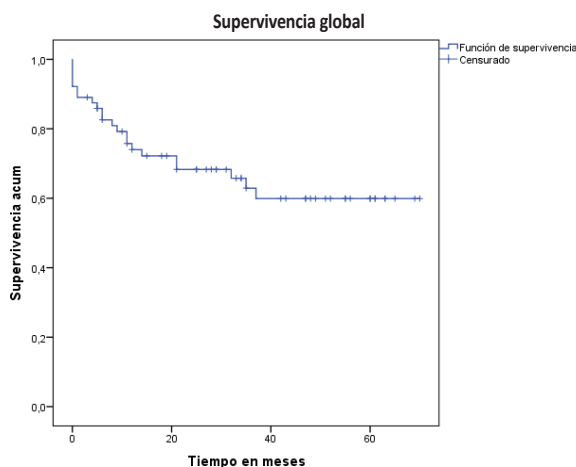
De las variables demográficas analizadas se desprende que la edad mayor de 60 años es un factor de riesgo estadísticamente significativo con un HR: 1,06 IC 95% (1,02; 1,1); el resto de las variables poblacionales, como neoplasias previas, enfermedades concomitantes, radioterapia previa, tabaquismo o enolismo no influyeron significativamente en la supervivencia.

Con respecto a los subsitios de la cavidad oral, la localización en reborde alveolar es la única que resultó estadísticamente significativa como factor de mal pronóstico con un HR 4,36 IC 95% (1,28; 14,83).

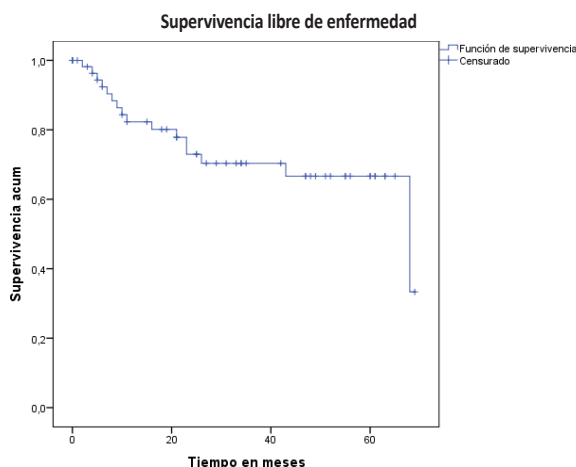
En cuanto al estadio tumoral, observando los gráficos del análisis univariado, podemos inferir que el mayor tamaño tumoral (estadios T3-T4) parecería tener un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global en los primeros 36 meses, pero no se pueden arrojar datos estadísticamente significativos debido al bajo n de la muestra.

Si bien el vaciamiento ganglionar electivo parece ser un factor protector sobre el vaciamiento

■ FIGURA 1



■ FIGURA 2



ganglionar terapéutico HR 2,39 (IC 95% 1,08; 5,28), al analizar el compromiso ganglionar cervical se observa un claro impacto en la supervivencia global de aquellos pacientes que presentaban metástasis cervicales sobre aquellos N0, $p = 0,012$ HR: 2,76 (IC 95% 1,25; 6,07) por lo que el verdadero factor protector es el estadio ganglionar. Cuando se evalúan los efectos de la terapia adyuvante, ya sea radioterapia, quimioterapia o ambas, el número de pacientes reclutados es demasiado pequeño como para llegar a una conclusión estadísticamente válida.

El análisis univariado de las variantes anatomopatológicas concuerda con la bibliografía en que las invasiones linfovascular HR 3,51 (IC 95% 1,37; 8,98), perineural HR 8,45 (IC 95% 3,69; 19,34) y ganglionar extracapsular HR 4,16 (IC 95% 1,58; 10,93) demostraron ser factores predictivos de mortalidad. En cambio, a mayor grado de diferenciación tumoral se observa un mejor pronóstico HR 0,26 (IC 95% 0,09; 0,69) (Figs. 3-5).

La media de margen de resección fue de 4,1 mm (DE 2,23); a su vez se subdividió la muestra en cuatro categorías: en contacto con el tumor, margen entre

FIGURA 3

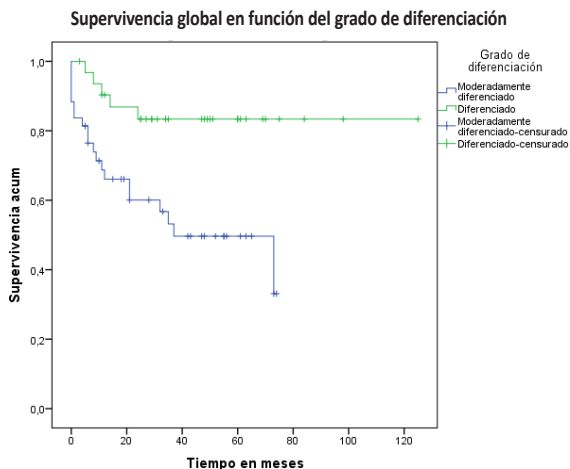


FIGURA 4

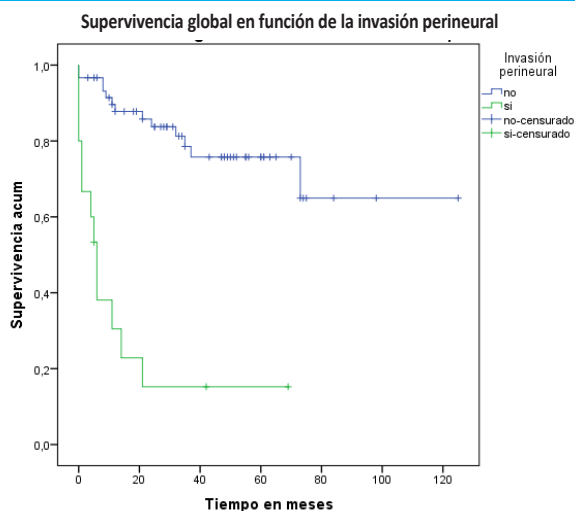
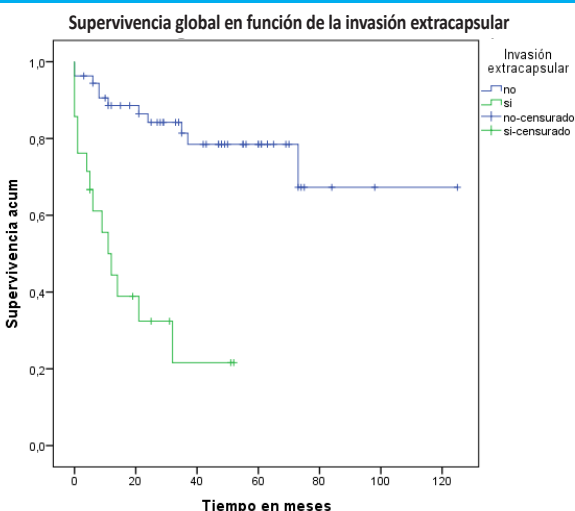


FIGURA 5



1-3 mm, entre 3,1-5 mm y mayores de 5 mm. Se puede observar una diferencia en la supervivencia entre aquellos pacientes que obtuvieron márgenes en contacto con la lesión y aquellos que presentaban al menos 1 mm de margen; pero no hay diferencias entre los otros grupos y ninguno resulta significativo en cuanto a valores pronósticos.

Al realizar el análisis multivariado en función de la supervivencia global resultan variables pronósticas significativas el grado de diferenciación tumoral ($p = 0,033$) y la invasión ganglionar extracapsular ($p = 0,001$) y perineural ($p = 0,000$) (Tabla 4).

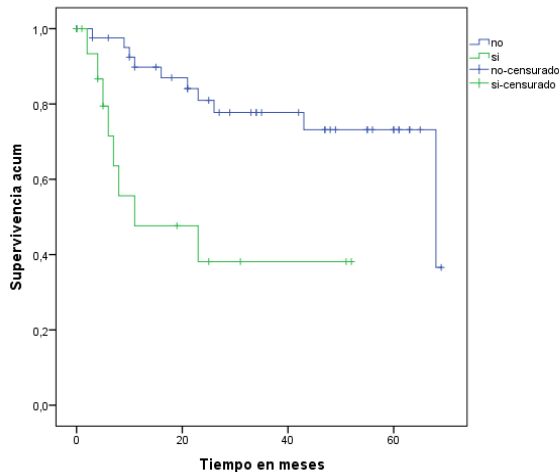
TABLA 4

Análisis univariado - Supervivencia global

	HR	IC 95%	p
Edad	1,06	(1,02; 1,1)	0,003
Sexo masculino	1,75	(0,75; 4,04)	0,192
Tabaquismo	1,04	(0,42; 2,55)	0,939
Enolismo	1,00	(0,33; 3,04)	0,989
Radioterapia previa	5,47	(1,58; 18,98)	0,007
Diabetes	1,31	(0,44; 3,89)	0,629
Neoplasias previas	2,61	(0,76; 9,01)	0,129
Presentación como recidiva	1,33	(0,39; 4,47)	0,641
Subsitió			
Lengua	0,75	(0,33; 1,69)	0,488
Piso de boca	0,82	(0,11; 6,11)	0,849
Reborde alveolar	4,36	(1,28; 14,83)	0,018
Trígono retromolar	1,24	(0,42; 3,64)	0,692
Mucosa yugal	1,85	(0,55; 6,26)	0,318
Paladar	1,30	(0,17; 9,71)	0,795
T			
1 y 2 vs 3 y 4			
1	0,72	(0,25; 2,12)	0,563
2	1,24	(0,39; 3,98)	0,709
3	1,08	(0,24; 4,87)	0,917
4	1,75	(0,53; 5,84)	0,357
N			
Positivo vs. negativo	2,76	(1,25; 6,07)	0,012
0	0,36	(0,17; 0,79)	0,012
1	2,09	(0,91; 4,80)	0,086
2	1,38	(0,32; 5,87)	0,660
3	10,85	(2,32; 50,72)	0,002
Tratamiento			
Vaciamiento			
Electivo vs. Terapéutico	2,39	(1,08; 5,28)	0,031
Radioterapia	1,23	(0,53; 2,83)	0,633
Quimioterapia	1,41	(0,61; 3,27)	0,420
Anatomía patológica			
Grado de diferenciación			
Diferenciado vs. Moderadamente diferenciado	0,26	(0,09; 0,69)	0,007
Invasión vasculolinfática	3,51	(1,37; 8,98)	0,009
Invasión perineural	8,45	(3,69; 19,34)	0,000
Invasión extracapsular	6,49	(2,81; 15,01)	0,000
Márgenes			
Como variable continua	1,07	(0,89; 1,29)	

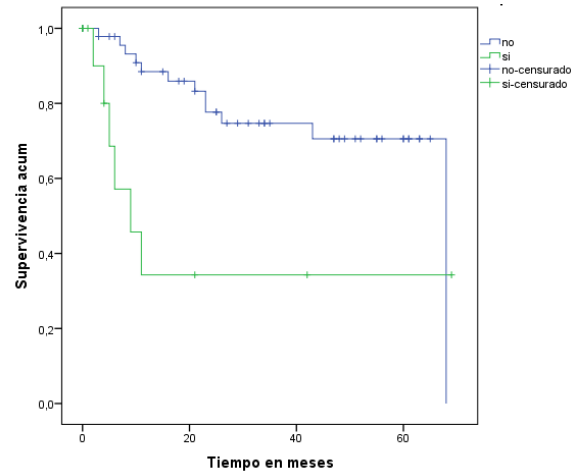
■ FIGURA 6

Supervivencia libre de enfermedad en función de la invasión extracapsular



■ FIGURA 7

Supervivencia libre de enfermedad en función de la invasión perineural



En el marco del estudio se realizó también el análisis en función de la supervivencia libre de enfermedad (Tabla 5) donde se encontró que la edad actúa como factor de mal pronóstico HR 1,05 (IC 95% 1,00; 1,10) y la localización en lengua aparece como un factor protector HR 0,04 (IC 95% 0,01; 0,22).

No hay diferencias en la supervivencia libre de enfermedad en los diferentes grupos evaluados sobre la base de los márgenes quirúrgicos, pero se cree que la radioterapia posoperatoria estaría confundiendo la importancia real de los márgenes, debido a que la mayoría de los pacientes que presentaban márgenes cercanos fueron sometidos a radioterapia posoperatoria. Se intentó evaluar esta variable de manera independiente pero el n de la muestra es muy bajo para lograr un resultado estadísticamente significativo.

En cuanto al estadio tumoral, los hallazgos fueron similares a los obtenidos para la supervivencia global; el tamaño tumoral no parece influir en la recidiva, pero sí el estadio ganglionar HR 4,42 (IC 95% 1,72; 11,37), por lo que nuevamente se observa un claro beneficio en el vaciamiento ganglionar electivo sobre el terapéutico HR 4,61 (IC 95% 1,79; 11,85). Analizando las variables histopatológicas, la invasión linfocelular HR 5,16 (IC 95% 1,79; 14,88), la perineural HR 3,86 (IC95% 1,38; 10,75) y la ganglionar extracapsular HR 4,16 (IC 95% 1,58; 10,93) demostraron ser factores predictivos de recidiva locorregional. En cambio, a mayor grado de diferenciación tumoral HR 0,59 (IC 95% 0,22; 1,62) se observa un mejor pronóstico (Fig.s 6-7).

Con las variables que resultaron significativas se realizó el análisis multivariado concluyendo que los factores que influyen en la supervivencia libre de enfermedad son la invasión extracapsular y la perineural. Otra observación obtenida es que, por cada año de edad que se suma, el riesgo de recurrencia aumenta en 1,085 veces y que la localización en lengua actúa como factor protector HR 0,165 IC 95% (1,03; 1,14) $p = 0,004$.

Discusión

Hay consenso en que los márgenes quirúrgicos son cruciales en la evolución de esta enfermedad, como lo confirman entre otras, la serie de Eldeeb⁴. Pero 2 factores son esenciales para alcanzar el objetivo: desarrollar una definición universal o al menos propia de cada Centro y adecuarla al manejo conjunto con los patólogos.

Varias series recientes comunicadas por Loozer⁸ y Smits⁹ confirman la diferente evolución entre márgenes adecuados e inadecuados, la cual se ve ratificada por Varvares¹⁰ al señalar que –a mayor distancia radial del tumor– < es la tasa de recurrencia y > la supervivencia.

Es sabido que, como bien señalan Maxwell y col.¹¹, las muestras obtenidas del lecho quirúrgico evidencian peor control local debido a los estrechos márgenes y el subtratamiento de la enfermedad. Pero las muestras sobre la pieza quirúrgica siempre deben ser tomadas antes de la fijación, para evitar el fenómeno de retracción de los tejidos o “shrinkage”, que en los casos de cavidad oral se comprobó que oscila entre el 21 y el 75%¹², y que la cirugía como único tratamiento es suficiente para aquellos pacientes con márgenes cercanos, con una tasa de supervivencia específica de 84% a los 5 años.

No obstante, algunos autores¹³ distinguen márgenes diferentes según el tamaño del tumor, aceptando en estadios tempranos un margen de 0,5 cm como suficiente a cambio de estadios avanzados en que se prefiere un margen periférico $\geq 0,95$ cm y profundo $\geq 0,80$ cm confirmando que no hay reglas universales al respecto y el tema acopia diversas opiniones.

Por su lado Nason y col.¹⁴ analizaron una cohorte de 277 pacientes operados de CECO y concluyeron que márgenes > 5 mm demostraron una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años (73% $p < 0,001$) comparados con márgenes comprome-

■ TABLA 5

Análisis univariado sobre la sobrevida libre de enfermedad

	HR	IC 95%	p
Edad	1,05	(1,00; 1,105)	0,039
Sexo masculino	0,46	(0,17; 1,28)	0,139
Tabaquismo	0,45	(0,16; 1,24)	0,123
Enolismo	0,57	(0,16; 2,02)	0,38
Radioterapia previa	1,75	(0,23; 13,32)	0,59
Diabetes	1,57	(0,50; 4,94)	0,44
Neoplasias previas	1,83	(0,406; 8,18)	0,43
Presentación como recidiva	1,79	(0,51; 6,24)	0,36
Subsitio			
Lengua	0,04	(0,01; 0,22)	0,0001
Piso de boca	0,11	(0,01; 1,34)	0,083
Reborde alveolar	0,16	(0,01; 1,91)	0,148
Trígono retromolar	0,15	(0,03; 0,88)	0,036
Mucosa yugal	0,19	(0,03; 1,39)	0,103
Paladar	0,71	0,11; 4,34)	0,771
T			
1 y 2 vs. 3 y 4	1,23	(0,48; 3,19)	0,66
1	1,08	(0,35; 1,08)	0,89
2	0,77	(0,30; 2,00)	0,60
3	0,45	(0,06; 3,41)	0,44
4	1,73	(0,64; 1,73)	0,27
n			
Positivo vs. negativo	4,42	1,72; 11,37	0,002
0	0,23	0,08; 0,58	0,002
1	3,85	1,48; 9,99	0,006
2	1,29	0,17; 9,77	0,803
3	26,82	2,43; 295,85	0,007
Tratamiento			
VAC			
Electivo vs. terapéutico	4,61	1,79; 11,85	0,002
Rdt	2,74	0,88; 8,54	0,08
Qt	2,49	0,88; 7,05	0,084
Anatomía patológica			
Grado de diferenciación			
Diferenciado vs. Moderadamente diferenciado	0,59	0,22; 1,62	0,31
Invasión vasculolinfática	5,16	1,79; 14,88	0,002
Invasión perineural	3,86	1,38; 10,75	0,010
Invasión extracapsular	4,16	1,58; 10,93	0,004
Márgenes			
En contacto	2,39	0,68; 8,39	0,172
Entre 0 y 3 mm	0,91	0,32; 2,59	0,85
Entre 3 y 5 mm	0,83	0,31; 2,24	0,72
Mayor de 5 mm	0,84	0,27; 2,58	0,764

tidos (39%), pero que no había diferencias en cuanto a la supervivencia global o recurrencia local en pacientes con márgenes de 3 mm vs. 5 mm, asegurando que se debían redefinir los márgenes histológicos mayores de 3 mm como libres. De la misma manera sugieren que, teniendo en cuenta un "shrinkage" de aproximadamente el 50% de la pieza durante su procesamiento, se debería tomar un margen de resección intraoperatorio de 6-8 mm. Gokavarapu y col.⁶, en sus estudios, tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a recu-

rrencia locorregional o supervivencia entre las muestras con márgenes libres vs. cercanos.

En un intento por redefinir los márgenes con mayor precisión, Zanoni y col.¹⁵ llegan este año a establecer que 0,02-2,2 mm es el corte para redefinir márgenes escasos de comprometidos realizando un estudio de 381 pacientes con carcinoma escamoso de lengua y evaluando la supervivencia global a los 2 años y la supervivencia libre de enfermedad. Concluyeron que aquellos márgenes presentan resultados similares a los mayores de 5 mm, por lo que redefinieron los márgenes negativos como los mayores de 2,2 milímetros,

Por su lado, Brandwein-Gensle¹⁶ propone 3 grupos de riesgo bajo, intermedio y alto de recurrencia y supervivencia en función de márgenes > 5 mm con congelación intraoperatoria (-), < 5 mm con congelación intraoperatoria (-) o < 5 mm o margen (+).

En el análisis presentado no se encuentran diferencias en la supervivencia con respecto al margen de resección. Se reconoce el bajo número de casos incluidos como limitante de este trabajo, y se cree que para realizar un análisis más exhaustivo y evaluar eventuales sesgos, como la supervivencia estratificada por tratamiento concomitante (radioquimioterapia), es necesario un mayor número de casos.

Un escenario diferente plantea la cirugía láser y robótica transoral (TOLS-TORS), en la cual se muestran buenos resultados en lengua como comunican Hinni y col.¹⁷, así como también los márgenes más cercanos, que no serían de peor pronóstico en la creciente incidencia del carcinoma HPV(+)¹⁸.

Se cree además que nuevas tecnologías diagnósticas intraoperatorias como la visualización bajo fluorescencia¹⁹, la espectroscopia²⁰, o por "narrow band imaging" (NBI)^{21,22} permitirán ofrecer diagnósticos de mayor precisión. Entre estas tecnologías, la última, implementada por Farah en 2014²¹, consiste en reseca la lesión tumoral basando los márgenes del tumor en la observación endoscópica de alta resolución con luz verde (longitud de onda 400-430 nm) o azul (longitud de onda 525-555 nm) en vez de luz blanca. En el trabajo realizado por Farah y col. se evaluaron los cambios moleculares en los márgenes tumorales de muestras resecaadas con luz blanca vs. NBI. Se demostró que la resección con NBI dejaría un lecho con menor potencial de malignidad, disminuyendo el riesgo de recurrencia local. Todos los trabajos analizados contaron con pocos pacientes.

No menos trascendente es el uso de quimioterapia neoadyuvante que podría modificar el límite correcto de la resección. Loree y col.²³ realizaron un estudio en 82 pacientes donde el margen tumoral fue tatuado antes de comenzar la quimioterapia neoadyuvante. Pese a que los pacientes presentaban una remisión tumoral macroscópica superior al 90%, en el análisis histopatológico posterior de la pieza hallaron enfermedad submucosa residual hasta el área tatuada. Por esto sugieren establecer el límite de resección previo al inicio de la neoadyuvancia.

Como síntesis final corresponde señalar que se requiere un consenso internacional y estudios con mayor grado de evidencia, más aún teniendo en cuenta que la NCCN es la única entidad que define los márgenes²⁴.

Conclusiones

Si bien existen muchos trabajos que analizan los márgenes en el carcinoma escamoso de cavidad oral, todavía no hay consenso en cuanto al valor pronóstico de los márgenes cercanos (1-5 mm) en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, obligando muchas veces a realizar resecciones amplias o tratamientos adyuvantes innecesarios, que no mejoran la supervivencia ni disminuyen la recurrencia, pero sí generan innecesarias secuelas que alterarán la calidad de vida de los pacientes.

Las variables analizadas en este trabajo concuerdan con la bibliografía en el sentido de que los únicos facto-

res pronósticos resultan las características histológicas.

La mayoría de los pacientes con márgenes cercanos fueron sometidos a RT adyuvante, que actuaría como un sesgo de los resultados. En este estudio se evaluó también el beneficio de la RT adyuvante en la supervivencia global pero no se encontraron beneficios en ella. Aunque, como sucede en nuestra investigación, al subdividir la muestra, el n disminuye notablemente y no permite obtener valores significativos estadísticamente.

De cara al futuro corresponde ampliar el estudio de manera prospectiva y generar las bases para desarrollar un consenso adecuado para el mejor tratamiento de estos pacientes y Guías nacionales para estandarizarlo.

Asimismo quedan pendientes varios temas por ser analizados que influyen a la hora de decidir los márgenes quirúrgicos, como por ejemplo la neoadyuvancia. Se deberá analizar asimismo la implementación de nuevas tecnologías y evaluar la manera en que estas influyen en el pronóstico de los pacientes.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

The prognostic implications of carcinoma of the oral cavity depend on 4 factors: subsite, TNM classification, perineural, vascular and capsular invasion, and surgical margins.

In the past century, Spiro et al.¹ reported that the positive margins in grade 1 or 2 oral cancer increased the likelihood of local recurrence, but did not impact on survival, whereas grade 3 or 4 tumors were associated with an increased incidence of regional and distant metastasis.

In the same line, Lin et al.² indicated that in grade 1 or 2 oral cancer, the prognosis was determined by the histological characteristics of the tumor and not by the type of treatment, and suggested avoiding wide margins and adjuvant treatments.

The Royal College of Pathologists of the United Kingdom divided surgical margins in clear when the distance from the carcinoma was > 5 mm, close when it was 1–5 mm and involved when the distance was < 1 mm. These recommendations were based on the Calman-Hine Report used for colorectal cancer in Yorkshire, whether independent or associated with the subsite and TNM stage³. In this century, Woolgar et al. demonstrated clear differences in survival between the 3 categories³⁻⁵.

However, Gokavarapu et al.⁶ evaluated 104 patients and did not find significant differences between clear margins and close margins in pT1-2 N0 tumors. Therefore, the issue is truly controversial. The fact is that there is no universal definition of surgical margins; their range varies between 2 and 10 mm and an unalte-

rable principle states that clear or negative margins are not the same as sufficient margins⁷⁻⁹.

The primary outcome of this study was to evaluate overall survival and specific survival at 3 and 5 years of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity (SCCOC) according to the surgical margins obtained. The secondary outcome was to evaluate the impact on survival of other factors, as age, sex, comorbidities, tumor size, lymphovascular perineural and capsular invasion, type of resection, and adjuvant treatment.

Material and methods

We conducted an observational and retrospective cohort study on adult patients with diagnosis of SCCOC who had not received previous treatment or had recurrent disease and underwent curative resection between January 2010 and December 2017. A total of 81 patients were recruited, 57.1% were men and mean age was 60.49 years (Tables 1-3).

All the statistical calculations were performed using SPSS 20.0 software package. A descriptive analysis was performed. Continuous variables with non-Gaussian distribution were expressed as frequencies, percentages, ranges, median and interquartile range and as mean with standard deviation for continuous variables with normal distribution. Then, all the factors identified underwent univariate and multivariate analysis. A Cox regression analysis was performed to analyze independent risk factors. Survival curves with 95%

■ TABLE 1

Patient characteristic	
Variable	
Age (mean ± SD)	60.5 ± 11.8
Male gender, n (%)	49.4
Smoking habits (%)	42
Alcohol abuse (%)	17.3
Previous radiotherapy (%)	3.7
Diabetes (%)	13.6
Previous neoplasm (%)	6.2
Recurrence at presentation (%)	9.9
Subsite (%)	
Tongue	50.6
Floor of the mouth	4.9
Alveolar ridge	4.9
Retromolar trigone	14.8
Buccal mucosa	7.4
Palate	3.7
T (%)	
1	18.5
2	39.5
3	18.5
4	23.5
N (%)	
0	69.1
1	21
2	7.4
3	2.5

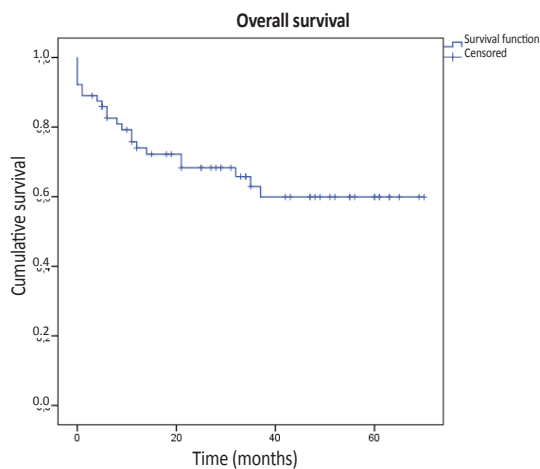
■ TABLE 2

Data according to treatment performed	
Variable	%
Surgery	
Wedge resection	18.6
Hemiglossectomy	48.6
Total glossectomy	1.4
Segmental mandibulectomy	18.6
Marginal mandibulectomy	5.7
Maxillectomy	1.4
LYMPH NODE DISSECTION	
Elective	71.4
Therapeutic	28.6
Radiotherapy	
Chemotherapy	34.3

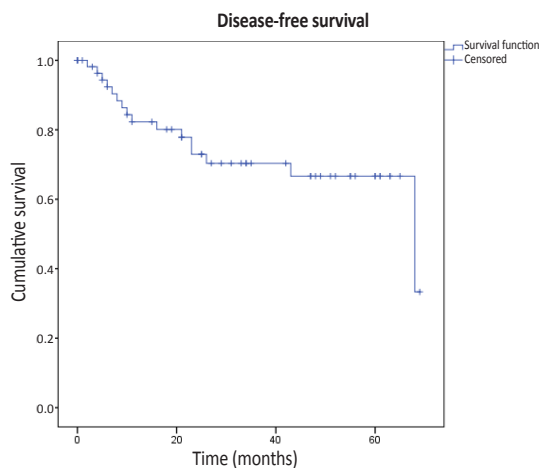
■ TABLE 3

Histopathology	
Variable	%
Grade of differentiation	
Well-differentiated	41.4
Moderately differentiated	57.1
Undifferentiated	1.4
Lymphovascular invasion	15.7
Perineural invasion	27.1
Mortality	34
Recurrence	23
Margins (mean and SD)	
Margins	4.1
0 – 3 mm	40
3 – 5 mm	45.7
> 5 mm	14.3

■ FIGURE 1



■ FIGURE 2



confidence intervals were built using the Kaplan-Meier method and were compared with the log-rank test. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

At 5 years, overall survival was 79.8 months (95% CI, 64.7 - 94.8) (Figure 1) and disease-free survival was 51 months (95% CI, 44 - 59) (Figure 2).

Among the demographic variables analyzed, age > 60 years was a statistically significant risk factor with an HR of 1.06 (95% CI, 1.02 - 1.1); the other variables, as previous neoplasms, concomitant diseases, previous radiotherapy, smoking or alcoholism did not have significant influence on survival.

Alveolar ridge was the only subsite significantly associated with an adverse outcome (HR, 4.36; 95% CI, 1.28 - 14.83).

The results of univariate analysis are shown. Large tumor size (stages T3-T4) had a trend toward lower overall survival during the first 36 months, but did not reach statistical significance due to the small sample size.

Overall survival of patients undergoing elective lymph node dissection seems to be higher than those with therapeutic node dissection (HR 2.39; 95% CI, 1.08 - 5.28); yet, overall survival was higher in patients without cervical lymph node involvement vs. those with cervical lymph node metastases ($p = 0.012$; HR, 2.76; 95% CI, 1.25 - 6.07) reflecting that lymph node stage is the real predictor of survival. When the effects of adjuvant therapy, either radiotherapy, chemotherapy or both, were evaluated, the number of patients recruited was too small to reach a statistically significant conclusion.

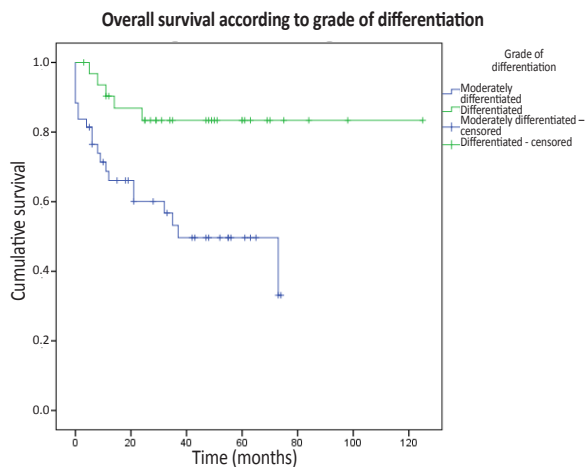
Univariate analysis of the pathological variants was consistent with the published literature in that lymphovascular invasion (HR 3.51; 95% CI, 1.37 - 8.98), perineural invasion (HR 8.45; 95% CI, 3.69 - 19.34) and extracapsular lymph node invasion (HR 4.16; 95% CI 1.58 - 10.93) were predictors of mortality. On the contrary, the outcome was better in tumors with well-differentiated cancer cells (HR 0.26; 95% CI, 0.09 - 0.69) (Figures 3-5).

Mean resection margin was 4.1mm (SD 2.23). The sample was subdivided into four categories: in contact with the tumor, between 1-3 mm, between 3.1-5 mm, an > 5 mm from the tumor. Survival was significantly different in patients with margins close to the tumor versus those with margin of at least 1 mm from the tumor. There were no differences in the other groups and none of them was significant in terms prognosis,

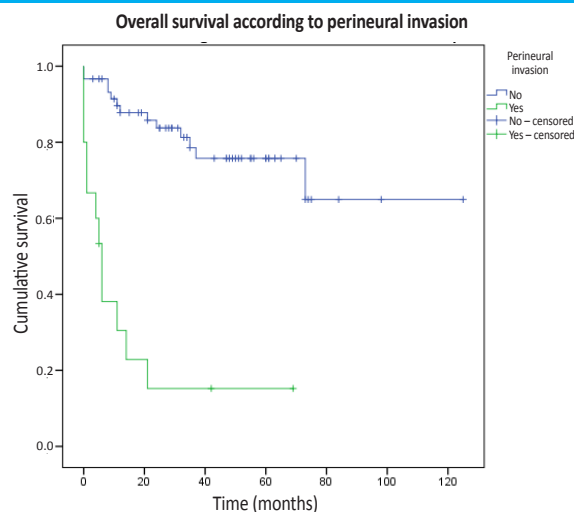
At multivariate analysis, tumor differentiation ($p = 0.033$), extracapsular lymph node invasion ($p = 0.001$) y perineural invasion ($p = 0.000$) were the significant predictors of overall survival (Table 4).

Table 5 shows disease-free survival, demonstrating that age (HR 1.05, 95% CI, 1.00 - 1.10) was asso-

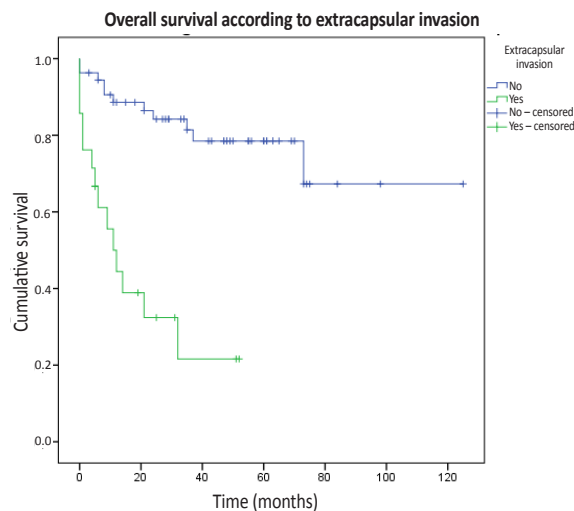
■ FIGURE 3



■ FIGURE 4



■ FIGURE 5



ciated with poor prognosis and tongue cancer (HR 0.04; 95% CI, 0.01 - 0.22) was a protective factor.

There were no differences in disease-free survival in the different groups evaluated, based on the surgical margins. Yet, postoperative radiotherapy could actually obscure the importance of margins, since most patients with close margins underwent postoperative radiotherapy. We tried to analyze this variable in an independent fashion, but the sample size was too small to obtain a statistically significant result.

Tumor size did not seem to affect cancer recurrence. On the contrary, lymph node stage was as-

sociated with tumor recurrence (HR 4.42; 95% CI, 1.72 - 11.37), suggesting a clear benefit of elective vs. therapeutic lymph node dissection (HR .61; 95% CI, 1.79 - 11.85). The analysis of the histopathological variables revealed that lymphovascular invasion (HR 5.16 95% CI, 1.79 - 14.88), perineural invasion (HR 3.86; 95% CI, 1.38 - 10.75) and extracapsular lymph node invasion (HR 4.16, 95% CI, 1.58 - 10.93) were predictors of local or regional recurrence. On the contrary, the outcome was better in tumors with well-differentiated cancer cells (HR 0.59; 95% CI, 0.22 - 1.62) (Figures 6-7).

Of those significant variables on univariate analysis which underwent multivariate analysis, only extracapsular lymph node invasion and perineural invasion were found to be associated with free-disease survival. Another finding was that for each additional year of age, the risk of recurrence increased 1.085 times, and that cancer of the tongue was a protective factor (HR 0.165, 95% CI, 1.03 - 1.14; p = 0.004).

TABLE 4

Univariate analysis: overall survival

	HR	95% CI	p
Age	1.06	(1.02 - 1.1)	0.003
Male sex	1.75	(0.75 - 4.04)	0.192
Smoking habits	1.04	(0.42 - 2.55)	0.939
Alcohol abuse	1.00	(0.33 - 3.04)	0.989
Previous radiotherapy	5.47	(1.58 - 18.98)	0.007
Diabetes	1.31	(0.44 - 3.89)	0.629
Previous neoplasm	2.61	(0.76 - 9.01)	0.129
Recurrence at presentation	1.33	(0.39 - 4.47)	0.641
Subsite			
Tongue	0.75	(0.33 - 1.69)	0.488
Floor of the mouth	0.82	(0.11 - 6.11)	0.849
Alveolar ridge	4.36	(1.28 - 14.83)	0.018
Retromolar trigone	1.24	(0.42 - 3.64)	0.692
Buccal mucosa	1.85	(0.55 - 6.26)	0.318
Palate	1.30	(0.17 - 9.71)	0.795
T			
1 and 2 vs. 3 and 4			
1	0.72	(0.25 - 2.12)	0.563
2	1.24	(0.39 - 3.98)	0.709
3	1.08	(0.24 - 4.87)	0.917
4	1.75	(0.53 - 5.84)	0.357
N			
Positive vs. negative	2.76	(1.25 - 6.07)	0.012
0	0.36	(0.17 - 0.79)	0.012
1	2.09	(0.91 - 4.80)	0.086
2	1.38	(0.32 - 5.87)	0.660
3	10.85	(2.32 - 50.72)	0.002
Treatment			
Cervical lymph node dissection			
Elective vs. therapeutic	2.39	(1.08 - 5.28)	0.031
Radiotherapy	1.23	(0.53 - 2.83)	0.633
Chemotherapy	1.41	(0.61 - 3.27)	0.420
Histopathology			
Grade of differentiation			
Differentiated vs. moderately differentiated	0.26	(0.09 - 0.69)	0.007
Lymphovascular invasion	3.51	(1.37 - 8.98)	0.009
Perineural invasion	8.45	(3.69 - 19.34)	0.000
Extracapsular invasion	6.49	(2.81 - 15.01)	0.000
Margins			
As continuous variable	1.07	(0.89 - 1.29)	

FIGURA 7

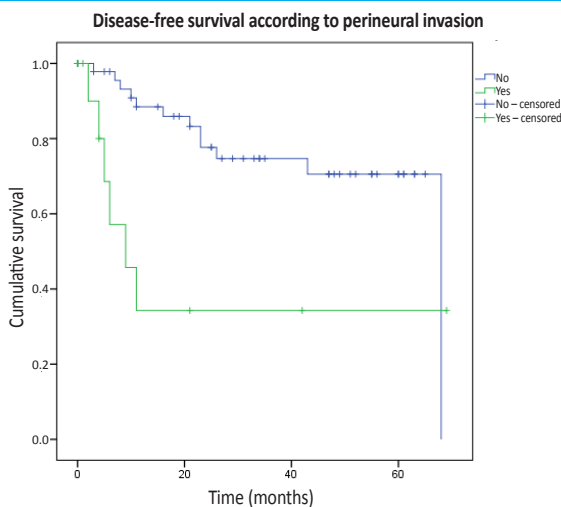
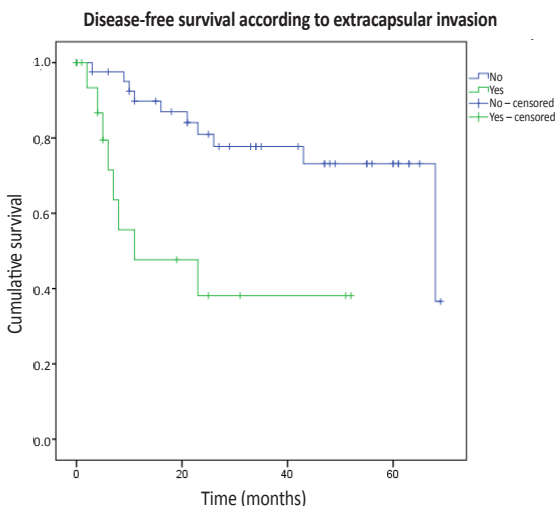


FIGURA 6



Discussion

There is agreement that surgical margins are crucial in the outcome of this disease, as Eldeeb et al. reported⁴. Two factors are essential to reach this target: to develop a universal definition or at least one definition for each center and to adapt it so that it can be managed together with pathologists.

Meany recent series reported by Looser et al.⁸ and Smits et al.⁹ confirm the different outcome bet-

ween adequate margins and inadequate margins. Varvares et al.¹⁰ reported longer disease-free survival and overall survival with increasing radial margin distance from the tumor.

As Maxwell et al.¹¹ concluded in their publication, relying on tumor bed margins is associated with worse local control, most likely owing to narrower margin clearance and may lead to undertreatment. Samples of the surgical specimen should also be taken before fixation to avoid shrinkage, which occurs between 21% and 75% of oral cavity carcinomas¹². Surgery alone is sufficient in patients with close margin status, with a disease-specific survival rate of 84% at 5 years.

However, some authors¹³ identified different surgical margin cutoff values depending on the tumor size, accepting a margin of 0.5 cm in early stages. For advanced stage tumors, a peripheral margin ≥ 0.95 cm and a deep margin ≥ 0.80 cm may be sufficient, confirming the lack of universal rules and the different opinions in this matter.

Nason et al.¹⁴ analyzed a cohort 277 patients with SCCOC and concluded that patients with margins > 5 mm had a 5-year survival rate of 73% ($p < 0.001$) compared to those with involved margins (39%), but they did not find differences in overall survival or local recurrence in patients with margins of 3 mm vs. 5 mm, suggesting that clear margins should be redefined as those > 3 mm. In the same sense, they suggested a minimum intraoperative resection margin of at least 6 to 8 mm, considering that surgical specimens shrinkage is about 50% when fixed in formalin. In addition, Gokavarapu et al.⁶ did not find significant differences in local or regional recurrence or in survival between samples with clear margins vs. close margins.

In an attempt to better redefine margins, Zanoni et al.¹⁵ evaluated overall survival at 2 years and disease-free survival in 381 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and established a cutoff value of 0.02 to 2.2 mm to redefine clear margins. They concluded that as these surgical margins had results similar to margins > 5 mm, negative margins had to be redefined as those with a clearance > 2.2 mm.

Brandwein-Gensle et al.¹⁶ classified patients into low-, intermediate-, or high-risk of recurrence and survival depending on margin status: clearance > 5 mm with negative intraoperative frozen section, < 5 mm with negative intraoperative frozen section or > 5 mm with positive intraoperative frozen section.

In our analysis, we did not find differences in survival depending on the resection margin. The low number of cases included is a limitation of this study, and a larger sample size could be necessary to perform a more thorough analysis and evaluate any possible biases as survival stratified by concomitant treatment (radiochemotherapy).

Hinni et al.¹⁷ reported good results using transoral laser or robotic microsurgery in tongue

■ TABLE 5

Univariate analysis: disease-free survival

	HR	95% CI	p
Age	1.05	(1.00 - 1.105)	0.039
Male sex	0.46	(0.17 - 1.28)	0.139
Smoking habits	0.45	(0.16 - 1.24)	0.123
Alcohol abuse	0.57	(0.16 - 2.02)	0.38
Previous radiotherapy	1.75	(0.23 - 13.32)	0.59
Diabetes	1.57	(0.50 - 4.94)	0.44
Previous neoplasm	1.83	(0.406 - 8.18)	0.43
Recurrence at presentation	1.79	(0.51 - 6.24)	0.36
Subsite			
Tongue	0.04	(0.01 - 0.22)	0.000
Floor of the mouth	0.11	(0.01 - 1.34)	0.083
Alveolar ridge	0.16	(0.01 - 1.91)	0.148
Retromolar trigone	0.15	(0.03 - 0.88)	0.036
Buccal mucosa	0.19	(0.03 - 1.39)	0.103
Palate	0.71	0.11 - 4.34)	0.771
T			
1 and 2 vs. 3 and 4	1.23	(0.48 - 3.19)	0.66
1	1.08	(0.35 - 1.08)	0.89
2	0.77	(0.30 - 2.00)	0.60
3	0.45	(0.06 - 3.41)	0.44
4	1.73	(0.64 - 1.73)	0.27
N			
Positive vs. negative	4.42	1.72 - 11.37	0.002
0	0.23	0.08 - 0.58	0.002
1	3.85	1.48 - 9.99	0.006
2	1.29	0.17 - 9.77	0.803
3	26.82	2.43 - 295.85	0.007
Treatment			
Cervical lymph node dissection			
Elective vs. therapeutic	4.61	1.79 - 11.85	0.002
Radiotherapy	2.74	0.88 - 8.54	0.08
Chemotherapy	2.49	0.88 - 7.05	0.084
Histopathology			
Grade of differentiation			
Differentiated vs. moderately differentiated	0.59	0.22 - 1.62	0.31
Lymphovascular invasion	5.16	1.79 - 14.88	0.002
Perineural invasion	3.86	1.38 - 10.75	0.010
Extracapsular invasion	4.16	1.58 - 10.93	0.004
Margins			
Close	2.39	0.68 - 8.39	0.172
0 - 3 mm	0.91	0.32 - 2.59	0.85
3 - 5 mm	0.83	0.31 - 2.24	0.72
> 5 mm	0.84	0.27 - 2.58	0.764

cancer. In the same line, close margins would not be associated with adverse outcome in HPV-related carcinoma¹⁸.

Probably, new intraoperative diagnostic technologies as fluorescence visualization¹⁹, spectroscopy²⁰, or narrow band imaging (NBI)^{21,22} could offer more accurate diagnoses. Narrow band imaging was implemented by Farah et al in 2014²¹, and consists on the endoscopic observation of the tumor to identify tumor margins using selective wavelength reflectance magnifying endoscopy with green light (wavelength 400-430 nm) or blue light (wavelength 525-555 nm) instead of white light. In their study, they evaluated the molecular changes in surgical margins determined by white light vs. NBI. Resection with NBI-defined margins would leave less malignant residual tissue and thereby reduce the risk of local recurrence. All the studies evaluated included few patients.

The use of neoadjuvant chemotherapy could modify the correct limit of resection. Loree et al.²³ evaluated 82 patients in whom tumor margins were tattooed before starting neoadjuvant chemotherapy. Despite macroscopic remission was more than 90%, the subsequent histopathological analysis of the specimen showed residual submucosal disease up to the tattooed area. Therefore, the resection limit should be established before starting neoadjuvant therapy.

Finally, an international consensus and studies with greater level of evidence are required, considering that the NCCN is the only entity that defines surgery margins.

Conclusions

Although there are many studies analyzing the surgical margins in squamous carcinoma of the oral cavity, there is still no consensus regarding the prognostic value of close margins (1-5 mm) in terms of overall survival and disease-free survival. Therefore, extensive resections are often made or unnecessary adjuvant treatments are indicated without improving survival or reducing recurrence, resulting in unnecessary consequences that will affect patients' quality of life.

The variables analyzed in this paper are consistent with the literature in that only histological characteristics are predictive factors.

Most patients with close margins underwent adjuvant radiotherapy which could bias the results. We also evaluated the benefit of adjuvant RT on overall survival, but we failed to find any association. This can be attributed to the fact that when we subdivided the cohort, the sample size decreases considerably and does not allow obtaining statistically significant results.

For the future, a prospective study will be necessary to generate the foundations to develop an adequate consensus for the best treatment of these patients and for standardization of the international guidelines.

There are many issues to analyze, as neoadjuvant treatment, which affect when deciding surgical margins. The implementation of new technologies and how they will impact on patients' outcome should also be evaluated.

Referencias bibliográficas | References

1. Spiro RH, Guillaumondegui O. Jr, Paulino AF, Huvos A G. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck*. 1999; 21(5):408-13.
2. Lin ChJ, Grandis JR, Carey TE, Gollin SM, Whiteside TL, Koch WM, et al. Head and neck squamous cell carcinoma cell lines: established models and rationale for selection. *Head Neck*. 2007;29:16388.
3. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol*. 2005; 41:103443.
4. Eldeeb H, Macmillan C, Christine Elwell C, Abdulla Hammod A. The Effect of the Surgical Margins on the Outcome of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Single Institution Experience. *Cancer Biol Med*. 2012; 9(1):29-33.
5. Sutton N, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32:30-4.
6. Gokavarapu S, Chander R, Parvataneni N, Puthamakula S. Clinical Study Close Margins in Oral Cancers: Implication of Close Margin Status in Recurrence and Survival of pT1N0 and pT2N0 Oral Cancers. *International Journal of Surgical Oncology*. 2014; 17: 6-11.
7. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, Boccia S. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head and Neck*. 2014; 36(10):1391-5.
8. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1978; 1(2):107-11.
9. Smits RWH, Koljenovic S, Hardillo JA, Hove IT, Meeuwis CA, Sewnaik A, et al. Resection margins in oral cancer surgery: Room for improvement. *Head Neck*. 2016 38:E2197-E2203.
10. Varvares MA, Poti S, Kenyon B, Christopher K, Walker RJ. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. *Laryngoscope*. 2015; 125:2298-307.
11. Maxwell JH, Thompson LDR, Brandwein-Gensler M, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al. Early oral tongue squamous cell carcinoma sampling of margins from tumor bed and worse local control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 141(12):1104-110.
12. Ch'Ng S, Corbett-Burns S, Stanton N, Gao K, Shannon K, Clifford A, Clark J R. Close margin alone does not warrant postoperative adjuvant radiotherapy in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2013; 119(13): 2427-37.
13. Lee DY , Kang SH, Kim JH, |Kim MS, Ho K , Woo JS, Kwon SY, Jung KY Seung, Baek K. *Head Neck*. 2017; 40(1):1-9. Falta título.
14. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107:625-9.
15. Zaroni DK, Migliacci JC, Bin Xu, Katabi N, Montero PH, Ganly I, Shah JP. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143(6):555-60.
16. Brandwein-Gensle M. Oral Squamous Cell Carcinoma. Histologic Riskassessment, but Not Margin Status, Is Strongly Predictive of Local Disease-free and Overall Survival. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(2): 82-6.
17. Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin Mapping in Transoral Surgery for Head and Neck Cancer. *Laryngoscope*. 2013; 123:1190-88.
18. Molony P, Kharytaniuk N, Boyle S, Woods RSR, O'Leary G, Werner R, et al. Impact of positive margins on outcomes of oropharyngeal squamous cell carcinoma according to p16 status. *Head & Neck*.

- 2017; 39:1680-8.
19. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham S, Williams PM, Priddy RW, et al. Fluorescence Visualization Detection of Field Alterations in Tumor Margins of Oral Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(22): 6716-22.
 20. Grillone GA, Wang Z, Krisciunas GP, Tsai AC, Kannabiran VR, Pistey RW, Zhao Q, et al. The Color of Cancer: Margin Guidance for Oral Cancer Resection Using Elastic Scattering Spectroscopy. *Laryngoscope*, 00:Month, 2017
 21. Farah CS. Improved surgical margin definition by narrow band imaging for resection of oral squamous cell carcinoma: A prospective gene expression profiling study. Wiley online library. October 2014.
 22. Vilaseca I, Valls-Mateus M, Nogues A, Lehrer E, López-Chacon M, Avilés-Jurado FX, et al. Usefulness of office examination with narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma and follow-up of premalignant lesions. *Head & Neck.* 2017; 39:1854-63.
 23. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margin in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*, 1990; 160(4):410-4.
 24. NCCN-Principles of surgery-Margins SURG-A v1.2015, National Comprehensive Cancer Network Inc. *Head and Neck Cancers.*