

Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. Estudio clínico-patológico*

Drs. PABLO GUZMÁN G.^{1,2}, MIGUEL VILLASECA H.^{1,2}, LILIA ANTONIO P.^{1,2}, JUAN ARAYA O.^{1,2}, PAOLA ARAVENA M.³, CARLA CRAVERO P.³, PILAR PINO M.³, JUAN ROA S.^{1,2}

¹ Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.

² Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Hernán Henríquez Aravena. Scientific and Technological Bioresources Nucleus (BIOREN).

³ Odontólogos Hospital Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile.

Abstract

Oral and oropharyngeal squamous cells carcinoma. Clinico-pathological study

Introduction: Oral cancer is a common disease in many parts of the world, in Chile only accounts for 1.6% of all cancers. The majority is squamous cell carcinoma with important clinical, epidemiological and pathological differences between lip, oral and orofaringeal locations. **Objective:** To analyze clinical and pathological characteristics of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in Temuco, Chile. **Materials and Methods:** A descriptive, retrospective study of all diagnosed cases in 15 years (1994 and 2008). The patients were analyzed according to gender, age; and the tumors were classified based on anatomic location, size, macroscopical findings and degree of differentiation. **Results:** We found 93 carcinomas, with male to female ratio of 5:1, average age 67 years. Patients under 50 years accounted for only 8% of cases. The most common sites were lower lip, tongue and gingiva, with an average size of 28 mm, which increased towards orofarinx and more than half were moderately differentiated. **Conclusions:** In our region, this carcinoma most often affects the seventh decade of life and male population and has similar characteristics to those in other countries which is predominantly. The size at diagnosis is significant. The detection of some differences in the group with mapuche surnames warrants a study with a larger number of cases.

Key words: Oral cavity, squamous cell carcinoma, oral cancer, oropharyngeal cancer.

Resumen

Introducción: El cáncer oral es una enfermedad frecuente en muchas partes del mundo, en Chile corresponde al 1,6% del total de cánceres. La gran mayoría corresponde a carcinoma epidermoide, con importantes diferencias clínicas, epidemiológicas y patológicas entre las localizaciones labial, intraoral y orofaríngea. **Objetivo:** Analizar las características clínicas y patológicas del carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo

*Recibido el 21 de julio de 2010 y aceptado para publicación el 28 de agosto de 2010.

Trabajo financiado por Proyecto DI10-0055, de la Dirección de Investigación y Desarrollo de la Universidad de La Frontera, quien no tuvo influencia en el estudio.

Correspondencia: Dr. Pablo Guzmán G.
Manuel Montt 112, 3er piso, of. 315, Temuco, Chile.
pguzman@ufro.cl

en Temuco, Chile. **Material y Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo de todos los casos diagnosticados en 15 años (1994 y 2008), en el Hospital Regional de Temuco. Los pacientes fueron analizados de acuerdo a género, edad, y los tumores fueron clasificados basados en su localización anatómica, tamaño, características macroscópicas y grado de diferenciación. **Resultados:** Se encontraron 93 carcinomas, con relación hombre:mujer de 5:1, edad promedio 67 años. Pacientes menores a 50 años correspondían sólo al 8% de los casos. Las localizaciones más frecuentes fueron labio inferior, lengua y encía, con un tamaño promedio de 28 mm, el que aumentó hacia la orofarinx, más de la mitad eran moderadamente diferenciados. **Conclusiones:** En nuestra región, este carcinoma afecta con mayor frecuencia a la séptima década de la vida y a población masculina y posee características similares a las descritas en otros países donde predomina la raza blanca. El tamaño al diagnóstico es considerable. La detección de algunas diferencias en el grupo con apellidos mapuches amerita un estudio con un mayor número de casos.

Palabras clave: Cavidad oral, carcinoma epidermoide, cáncer oral, cáncer orofaríngeo.

Introducción

El cáncer oral ocupa, a nivel mundial, el octavo lugar de incidencia en hombres y decimocuarto en mujeres, representando el 3% de todos los cánceres en el mundo¹. La tasa mundial de mortalidad es de 8,3 por 100.000². En Chile la incidencia de cáncer oral, es baja, alcanzando sólo a un 1,6% del total de cánceres³, con una tasa de mortalidad cercana al 1%, la que se ha mantenido estable desde los últimos 30 años^{3,4}.

El cáncer oral corresponde, en un 94% a carcinoma epidermoide⁵, el cual también predomina en la vía aerodigestiva superior, desde un punto de vista oncológico se dividen en: cavidad oral, orofaringe, rinofaringe, hipofaringe y laringe. A su vez la cavidad oral se divide en los siguientes subsitios: labio, encía y reborde alveolar, paladar duro, piso de boca, mejilla intraoral y trígono retromolar. La orofaringe se subdivide en paladar blando, base de lengua, amígdala y pared faríngea. El carcinoma labial, desde el punto de vista patogénico, es más cercano al carcinoma epidermoide de la piel pues se ha asociado estrechamente a la exposición solar crónica⁶. El carcinoma intraoral y el orofaríngeo poseen como principales factores de riesgo el alcohol, el tabaco y la infección por virus papiloma humano, en especial los genotipos de alto riesgo oncogénicos 16 y 18. Todos estos factores pueden actuar por separado o en forma sinérgica^{5,7-11}.

El objetivo del trabajo es describir las características clínicas y patológicas del carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco, principal centro asistencial del Servicio de Salud Araucanía Sur.

Material y Método

Se revisaron, en forma retrospectiva, todos los casos de carcinoma epidermoide oral diagnosticados entre los años 1994 y 2008 a partir de fichas

clínicas y los registros de biopsia de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Para su análisis se obtuvieron los siguientes antecedentes: edad, sexo, apellidos mapuches, localización de la lesión, diagnóstico clínico y características patológicas macro (tamaño, aspecto) y microscópicas (grado de diferenciación) de la neoplasia.

La variable edad, fue agrupada en 6 categorías, desde 30 a 80 y más años. Para la localización de la lesión se consideró la Clasificación de American Joint Committee on Cancer (AJCC), la cual se basa en aspectos topográficos y biooncológicos y asigna los códigos C00 a C06 para labio y cavidad oral, y C01.9, C02.4, C05.1-2, C09 y C10 para orofaringe⁸. El aspecto y tamaño tumoral se obtuvo de la descripción clínica o de la biopsia escisional. El diagnóstico microscópico y grado de diferenciación se obtuvo de biopsias teñidas con hematoxilina eosina y se utilizó el sistema de gradación recomendado por la WHO⁹ que contempla las características microscópicas: grado de queratinización, actividad mitótica y pleomorfismo celular-nuclear para categorizar en grado I (carcinoma bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata 11. Las tablas de contingencia entre las variables fueron analizadas utilizando test exacto de Fisher y de Chi cuadrado. Se consideró como significativo a un valor de p menor a 0,05.

Resultados

En los 15 años revisados, se encontraron 93 carcinomas epidermoides, 78 en hombres y 15 mujeres, con una relación hombre: mujer de 5:1. El promedio de edad general fue de 67,6 años, con un rango de 39 a 92 años. El promedio de edad en hombres fue 66 años, 10 años menos que el promedio en mujeres (p = 0,0016). El motivo de consulta de la mayoría

de los casos fue la aparición de una lesión tumoral de centro exofítico o ulcerado y de bordes indurados.

La Tabla 1 muestra la distribución anatómica de las lesiones según género. El área más frecuente de localización fue labio (50%) con un promedio de edad de 69,6 años, luego cavidad oral (36%) y finalmente la zona orofaríngea (14%), estos dos últimos con un promedio de edad de 65,7 años. Dentro de los carcinomas labiales, el labio inferior fue la localización más frecuente (85%). Los intraorales registraron las mayores frecuencias en borde lingual (24%) y encía inferior (21%). Los carcinomas de la región orofaríngea, se encontraron exclusivamente en hombres y en cerca de la mitad de los casos, afectaban al área tonsilar.

La Tabla 2 presenta la distribución de los carcinomas según

localización, grupo etario y género. Para todas las localizaciones y grupos etarios, la neoplasia fue más frecuente en el sexo masculino. Bajo los 60 años, se registró 1 solo caso en mujeres y 23 casos (22%) en hombres. El 75% de los pacientes tenía sobre 60 años y a partir de esa edad se observa una tendencia creciente en mujeres y decreciente en hombres. El carcinoma labial se concentra en un 83% por sobre los 60 años, con una relación hombre mujer de 4:1. El 77% de los carcinomas intraorales y orofaríngeos, se concentran entre los 50 y 79 años, con una relación hombre mujer de 7:1.

Respecto al tamaño de las lesiones, el promedio general fue de 28 mm. Las lesiones en mujeres midieron en promedio 30,5 mm, 3 mm más que en hombres. La distribución del tamaño del carcinoma según localización anatómica, se muestra en la Tabla 3. Los carcinomas labiales, intraorales y orofaríngeos midieron en promedio 24, 29 y 39 mm, respectivamente ($p = 0,001$). Al momento del diagnóstico, el 75% de las neoplasias medía menos de 40 mm. Según el sistema de clasificación pTNM, 44 casos (47%) eran pT1 (hasta 2 cm) y 31 casos (33%) eran pT2 (mayor a 2 cm y hasta 4 cm).

Más de la mitad de las neoplasias tenían un grado moderado de diferenciación, el cual aumenta a un 94% si se suman los poco diferenciados, esto independiente de su localización (Tabla 4). No se encontró diferencias significativas entre grado de diferenciación y tamaño de la lesión.

No se registraron asociaciones significativas en incidencia, tamaño o la localización de la lesión a lo largo de los años incluidos en el estudio (1994-2008).

Se encontraron 11 (12%) pacientes con uno o más apellidos mapuches, de los cuales el 64% eran hombres. La edad de diagnóstico, en promedio, de este grupo fue 72 años (rango de 43 a 89 años), 5 años mayor que el resto de los pacientes. Respecto de la localización, no se registraron casos de cáncer orofaríngeo, 27% fueron labiales y 73% intraorales ($p = 0,034$). El tamaño de la lesión al momento del diagnóstico fue de 38,5 mm, es decir, 10 mm más que el promedio general y 12 mm mayor que el grupo sin apellido mapuche ($p = 0,05$). El 82% de las lesiones eran moderadamente diferenciadas.

Tabla 1. Distribución del carcinoma epidermoide en zona labial, intraoral y orofaríngea según género (% del total de casos)

Localización	Género		
	Masculino	Femenino	
Labiales	37	9	46 (49,5)
Labio superior	2	1	3 (3,2)
Labio inferior	32	7	39 (41,9)
Mucosa labio superior	1	0	1 (1,1)
Mucosa labio inferior	2	0	2 (2,2)
Labio*	0	1	1 (1,1)
Intraorales	28	6	34 (36,6)
Borde lingual	8	0	8 (8,6)
Lengua*	4	1	5 (5,4)
Encía superior	2	1	3 (3,2)
Encía inferior	5	2	7 (7,5)
Encía*	1	0	1 (1,1)
Piso boca lateral	1	1	2 (2,2)
Piso boca*	2	0	2 (2,2)
Paladar duro	2	0	2 (2,2)
Paladar*	1	0	1 (1,1)
Mucosa mejilla	2	1	3 (3,2)
Orofaringeos	13	0	13 (14)
Base lingual	3	0	3 (3,2)
Paladar blando	2	0	2 (2,2)
Pilar tonsilar	1	0	1 (1,1)
Tonsila*	5	0	5 (5,4)
Orofaringe*	2	0	2 (2,2)
Total	78 (84)	15 (16)	93

*no precisado.

Tabla 2. Distribución de los carcinomas según localización, grupo etario y género

Localización	39-49		50-59		60-69		70-79		80 y más		Total
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Labio	3	0	5	0	15	1	5	3	9	5	46
Lengua	1	0	5	0	1	0	4	0	1	1	13
Encía	1	0	2	0	1	0	3	2	1	1	11
Piso de boca	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	4
Paladar duro	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
Mucosa mejilla	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3
Base lingual	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
Paladar blando	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
Tonsila	0	0	0	0	3	0	1	0	2	0	6
Orofarinx	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Total	7	1	16	0	24	2	18	5	13	7	93

p > 0,05

M: masculino. F: femenino.

Tabla 3. Distribución del tamaño del carcinoma según localización

Localización	Tamaño de la lesión (mm)						Total
	hasta 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	más 50	
Labio	8	20	4	4	5	5	46
Lengua	2	3	3	3	0	2	13
Encía	1	2	3	4	0	1	11
Piso de boca	1	0	2	1	0	0	4
Paladar duro	0	0	2	0	0	1	3
Mucosa mejilla	0	2	1	0	0	0	3
Base lingual	0	1	0	1	0	1	3
Paladar blando	1	0	0	1	0	0	2
Tonsila	0	2	0	2	1	1	6
Orofarinx	0	1	0	0	0	1	2
Total	13	31	15	16	6	12	93

p < 0,05

Tabla 4. Distribución de los grados histológicos según localización de los carcinomas (%)

Localización	Grado de diferenciación			Total
	Bien	Moderado	Poco	
Labiales	3 (6)	26 (57)	17 (37)	46 (100)
Orales	2 (6)	25 (74)	7 (20)	34 (100)
Orofaríngeos	1 (8)	10 (77)	2 (15)	13 (100)
	6	61	26	93

p > 0,05

Discusión

El cáncer oral es una neoplasia de incidencia variable en el contexto mundial, con tasas relativamente bajas en países occidentales, y altas cifras en la India y otras regiones de Asia y Oceanía, en las que se ha mantenido como una de las formas más frecuentes de cáncer, representando un gran problema de salud². En Chile, la morbilidad por esta neoplasia es menor a la publicada en otros países americanos, con un aumento progresivo desde los últimos 40 años. Este último fenómeno, también se ha observado a nivel mundial³. No hay reportes de las características de esta neoplasia en la región de la Araucanía.

En nuestra investigación, el labio fue la localización más frecuente, lo que concuerda con las publicaciones realizadas en países mayoritariamente de raza blanca¹⁰. Este carcinoma se origina en la zona de unión de la mucosa oral y la piel, en donde el mayor factor de riesgo es la exposición crónica a radiación solar. El labio inferior concentra a más del 85% de los casos, lo que también apoya, desde el punto de vista anatómico, el rol carcinogénico de la radiación actínica⁶. El orden de frecuencia decreciente, que pudimos encontrar para los carcinomas intraorales –lengua, encía, piso de la boca, paladar duro y mucosa de mejilla– sigue una secuencia similar a la reportada en otros países americanos¹²⁻¹⁵ y presenta diferencias con otros continentes, de acuerdo a la prevalencia de los diversos factores de riesgo asociados a este tipo de neoplasia^{16,17}. Es importante señalar, que en ocasiones, el gran tamaño de la neoplasia impide determinar con precisión su sitio exacto de origen.

La distribución por edad y género del carcinoma epidermoide es similar a la publicada por otros autores principalmente occidentales. La edad más frecuente de diagnóstico es la segunda mitad de la adultez. En publicaciones recientes se alerta de la aparición de estas neoplasias en edades de 50 años o menos, y de pronóstico similar a los carcinomas orales de personas mayores^{18,19}. En nuestro reporte, los pacientes menores de 50 años sólo constituyeron el 8,5% de los casos. Respecto del género, en el carcinoma epidermoide labial encontramos una relación hombre mujer de 4:1, cifra similar a lo publicado, para lo cual se ha postulado que ellas desempeñan menos labores bajo la exposición directa de la radiación solar y además utilizan productos cosméticos labiales que tendrían efectos protectores²⁰. Resulta llamativo la alta relación hombre mujer de 7:1, para la incidencia de carcinoma epidermoide intraoral y orofaríngeo. Otros autores han publicado que esta relación se ha reducido progresivamente en las últimas décadas debido a la exposición más equitativa

de ambos sexos, a reconocidos carcinógenos como el alcohol, tabaco y a la disminución en el consumo de alimentos que tendrían un efecto protector, como frutas y verduras frescas, que aportarían folatos y antioxidantes²¹.

El motivo de consulta, de la mayoría de nuestros pacientes, fue una lesión tumoral indurada, de varios centímetros de diámetro, con ulceración central. Lo que confirma que el diagnóstico, se realiza en etapas avanzadas en un número importante de casos. Encontramos que los tamaños tumorales fueron mayores conforme se avanza en la cavidad oral, este hallazgo, también ha sido reportado por otros autores, que afirman que el retraso del diagnóstico, con la consecuente mayor proliferación neoplásica, es debida al difícil acceso a la zona para una revisión adecuada²², por lo que se aconseja un examen clínico minucioso de la región oral posterior, ya que esta además posee características anatómicas que aumentan el riesgo de desarrollo de una neoplasia, explicadas por la acumulación de saliva mezclada con diversos carcinógenos y la presencia de un delgado revestimiento mucoso no queratinizado menos resistente a estos agentes²³. Un gran tamaño tumoral de presentación, se asocia a alto riesgo de recurrencia local^{24,25}, metástasis en ganglios linfáticos cervicales^{24,26} y pobre sobrevida²⁶. Recientemente, ha cobrado importancia la profundidad máxima de infiltración del tumor, como factor predictivo en el porcentaje de metástasis cervicales, y por lo tanto, en la conducta terapéutica y sobrevida, sin embargo, los valores críticos varían de un reporte a otro y dependen del sitio anatómico²⁷. A pesar de ello, un “espesor crítico promedio” muy utilizado para cáncer intraoral y orofaríngeo es de 4 mm, en donde los tumores de espesor mayor a este valor, poseen 4 veces más riesgo de metástasis²⁸.

La mayoría de nuestros casos poseía un grado de diferenciación moderado. Hay publicaciones que han encontrado hasta un 90% de carcinomas orales y orofaríngeos moderadamente diferenciados²⁷. Esto ha hecho que el grado de diferenciación, que en los años 70 tenía una buena correlación con sobrevida²⁹, actualmente se dude su rol como un factor independiente de correlación pronóstica, respuesta a tratamiento y evolución del paciente³⁰ y sólo el tamaño tumoral y las metástasis regionales se consideren como los principales factores que se correlacionan sobrevida. La principal razón de este deterioro sería la determinación poco cuidadosa de la diferenciación microscópica, entre ellas la evaluación de fragmentos epiteliales neoplásicos sin estroma, tumores con heterogeneidad histológica y muestras no representativas²⁷.

A pesar de que el concepto de etnia es mucho más complejo que poseer apellidos de un determinado

origen, se decidió hacer un análisis a casos que tenían al menos un apellido mapuche. Las principales diferencias en este grupo fueron una menor frecuencia de cáncer labial y orofaríngeo, y mayor tamaño de la neoplasia al momento del diagnóstico. Se hace necesario estudiar un mayor tamaño muestral para validar estos hallazgos, hasta ahora no descritos en la literatura nacional.

En conclusión, el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo, en nuestra región, afecta con mayor frecuencia a hombres, en la séptima década de la vida y el labio inferior es el sitio de mayor ocurrencia. El tamaño al diagnóstico es de 3 cm, el que aumenta al avanzar en la cavidad oral. La detección de algunas diferencias en el grupo con apellidos mapuches amerita un estudio con un mayor número de casos.

Referencias

- De Camargo M, Voti L, Guerra M, Chapuis F, Mazuir M, Curado M. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. *Head Neck* 2010;32:357-67.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
- Riera P, Martínez B. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Rev Med Chile* 2005;133:555-63.
- Medina E, Kaempffer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Méd Chile* 2001;129:1195-202.
- Johnson N, Franceschi S, Ferlay J, Ramadas K, Schindl, Mac Donald D, et al. Tumours of the oral cavity and oropharynx-squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon, France: World Health Organization/IARC Press;2005. pp 168-75.
- Ochsenius G, Ormeño A, Godoy L, Rojas R. Estudio retrospectivo de 232 casos de cáncer y precáncer de labio en pacientes chilenos. Correlación clínico-histológica. *Rev Med Chile* 2003;131:60-6.
- Chaturvedi A, Engels E, Anderson W, Gillison M. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:612-9.
- Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. Chicago, Springer-Verlag;2002.
- Pindborg J, Reichart P, Smith C, van der Waal I. World Health Organisation histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd ed. New York: Springer;1997.
- Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Diseases* 1999;5:185-95.
- Rivera H, Nikitakis N, Correnti M, Maissi S, Ponce J. Oral and oropharyngeal cancer in a venezuelan population. *Acta Odontol Latinoam*. 2008;21:175-80.
- Gervasio O, Dutra R, Tartaglia S, Vasconcellos W, Barbosa A, Aguiar M. Oral squamous cell carcinoma: A retrospective study of 740 cases in a brazilian population. *Braz Dent J*. 2001;12:57-61.
- Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco M, Cabrini R, Lanfranchi H. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E544-8.
- Chen J, Ralph K, Krutchkoff D. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 2935 to 2985. *Cancer* 1990;66:1288-96.
- Howell R, Bruce W, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:205-12.
- Liu L, Kumar SK, Sedghizadeh PP, Jayakar AN, Shuler CF. Oral squamous cell carcinoma incidence by subsite among diverse racial and ethnic populations in California. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:470-80.
- Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Diseases* 2000;6:65-74.
- Sasaki T, Moles D, Imai Y, Speight P. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients < 40 years of age. *J Oral Pathol Med* 2005;34:129-33.
- Shiboski C, Schmidt B, Jordan R. Tongue and tonsillar carcinoma: increasing trends in the US population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843-9.
- Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles County women (California, United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:458-63.
- Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Diseases* 2009;15:388-99.
- Silverman S Jr. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc*. 2001;132 Suppl:7S-11S.
- Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I. Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 1993 ;22:459-62.
- Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol*. 1999;35:257-65.
- Sutton DN, 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.

26. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, Brown JS, West CR, Rogers S. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 ;77:325-31.
27. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42:229-39.
28. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995;17:473-9.
29. Arthur K, Farr HW. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of mouth and pharynx. *Am J Surg.* 1972;124:489-92.
30. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martínez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24:513-20.