

FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA DE LENGUA

JOSÉ FRANCISCO MATA 1,2, RAÚL LEÓN, ALEJANDRO CORDERO 1, RICHARD NODA, LORENA VILLARREAL 4, GUILLERMO VELÁSQUEZ, ENRIQUE LÓPEZ LOYO 2.

CLÍNICA ATÍAS 1, UROLÓGICO SAN ROMÁN 2, POLICLÍNICA MÉNDEZ GIMÓN 3, POLICLÍNICA LA ARBOLEDA 4

RESUMEN

El cáncer de cavidad oral constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad en cabeza y cuello. El compromiso ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes. Existen factores histopatológicos del tumor que se han asociado a las recaídas locoregionales y al compromiso ganglionar en pacientes N0. **MÉTODO:** Revisamos una serie de 44 pacientes con carcinoma de células escamosas de lengua, intervenidos quirúrgicamente en distintas instituciones privadas entre marzo de 2006 y mayo de 2024. **RESULTADOS:** Se encontraron ganglios positivos en 15 pacientes (34,1 %). Los pacientes con invasión linfovascular presente tuvieron un compromiso ganglionar del 88,8 % comparados con 11,5 % de los que no la presentaron. La invasión perineural estuvo presente en 17/41 (41,5 %) casos, de los cuales 10 (58,8 %) tuvieron compromiso ganglionar. Tres pacientes tuvieron recaída local. Ninguno de los tres recibió radioterapia adyuvante porque fue rechazada. Al calcular las curvas de supervivencia global y libre de recurrencia en relación con la invasión linfovascular, perineural y el *Depth of invasion* se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia global a 84 meses con el grupo con invasión linfovascular fue del 71,6 %, mientras que en el grupo

sin invasión fue del 100 % (P=0,014). **CONCLUSIÓN:** Podemos concluir que los factores histopatológicos estudiados tuvieron un alto valor pronóstico y predictivo de compromiso ganglionar, impacto significativo en la supervivencia global y libre de recurrencias.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de células escamosas, lengua, oral, factores pronósticos, recurrencia.

SUMMARY

The oral cavity cancer is the leading cause of morbidity and mortality in the head and neck. Nodal involvement is one of the most important prognostic factors. There are histopathological factors of the tumor that have been associated with locoregional relapses and lymph node involvement in patients who initially did not have pathological nodes. **METHOD:** We reviewed a series of 44 patients with squamous cell carcinoma of the tongue, who underwent surgery in different private institutions between March 2006 and May 2024. **RESULTS:** Positive nodes were found in 15 patients (34.1 %). Patients with lymphovascular invasion present had 88.8 % nodal involvement compared with 11.5 % of those without lymphovascular invasion. Perineural invasion was present in 17/41 (41.5 %) cases, of which 10 (58.8 %) had lymph node involvement. Three patients had local relapse. None of the three received adjuvant radiation therapy because it was rejected. When calculating the overall and recurrence-free survival curves in relation to lymphovascular invasion and perineural

ORCID

José Francisco Mata 0009-0002-3342-4902 jfmata55@gmail.com.
Alejandro Cordero: 0009-0002-3025-9534 drleonraul@gmail.com
Raúl León: 0009-0009-9676-1763
Richard Noda: 0000-0002-1028-4903
Lorena Villarreal: 0000-0002-9144-7048
Guillermo Velásquez 0009-0008-7162-0780
Enrique López Loyo: 0000-0002-3455-5894 lopezloyoe@gmail.com

Recibido: 22/02/2025 Revisado: 15/03/2025

Aceptado para publicación 28/03/2025

Autor de correspondencia: José Francisco Mata I.
E-mail: jfmata55@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia
[Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike
4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

invasion and depth of invasion, statistically significant differences were obtained. Overall survival at 84 months with the lymphovascular invasion group was 71.6 %, while in the lymphovascular non-invasion group it was 100 % (P=0.014). **CONCLUSION:** We can conclude that the histopathological factors studied had a high prognostic and predictive value of lymph node involvement, as well as a significant impact on the overall and recurrence-free survival.

KEY WORDS: Squamous cell carcinoma, oral tongue, prognostic factors, recurrence.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cavidad oral (CCO) ha ocupado entre la sexta y octava causa más frecuente de cáncer en el mundo de acuerdo con algunas publicaciones ^(1,2). Sin embargo, la última publicación de *Globocan (Global Cancer Observatory)* de 2022 con 182 países consultados, la coloca en el puesto número dieciséis. Cabe destacar que la distribución geográfica mundial varía significativamente. En algunas regiones como Melanesia (Papua y Nueva Guinea), Bangladesh el CCO es la causa más frecuente de neoplasia maligna mientras que en países del sur y centro de Asia, Australia y Nueva Zelanda hasta países de África y Centroamérica tienen una frecuencia bastante más baja ⁽³⁾.

Clásicamente, el CCO se presenta con mayor frecuencia en pacientes masculinos mayores de 60 años y se ha asociado principalmente al consumo del tabaco, alcohol y nuez de betel, sin embargo, la disminución en forma global del consumo del cigarrillo ha disminuido su incidencia, a excepción del cáncer de lengua (CL) y orofaringe, cuya frecuencia se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas y se presenta en personas más jóvenes. Aunque el incremento del cáncer de orofaringe se debe a su asociación con el Virus de Papiloma humano (VPH), en el caso del CL actualmente este factor

menos importante y resulta controversial ^(1,2,4,5).

El CCO constituye la neoplasia maligna más frecuente de cabeza y cuello. La cavidad oral contiene diferentes subsitios anatómicos que incluyen la lengua (oral), el piso de la boca, el paladar óseo, los rebordes alveolares superior e inferior y la mucosa yugal o del carrillo. La lengua constituye el sitio más frecuente de CCO ^(2,5-7).

Los CL se pueden originar en desórdenes de potencial maligno como la leucoplasia, la eritroplasia, eritroleucoplasia, estomatitis nicotínica, entre otras, o pueden originarse de novo ^(8,9).

El tipo histológico más frecuente (> 90 %) lo constituye el carcinoma de células escamosas (CCE), con algunas de sus variantes ^(5,6). Con menor frecuencia están los carcinomas originados en las glándulas salivales menores.

Entre los factores pronósticos más importantes del CCO se encuentran el tipo y grado histológico, el estadio de la enfermedad, siendo el compromiso ganglionar un factor pronóstico determinante. En los últimos años se han evaluado factores histopatológicos del tumor primario y su asociación con la presencia de metástasis ganglionares, así como el riesgo de recurrencia y por lo tanto como factores pronósticos. Entre ellos están: el tamaño tumoral, el grado histológico, la invasión linfovascular (ILV), la invasión perineural (IPN), la profundidad de invasión (DOI por sus siglas en inglés), el peor patrón de invasión (WPOI, por sus siglas en inglés), gemaciones tumorales (*budding*), la respuesta estromal y linfocitaria y los márgenes de resección ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

La ILV se ha relacionado con el compromiso ganglionar mientras que la IPN se asocia con un mayor porcentaje de recaídas locales.

El DOI es considerado un factor relevante, tanto así, que se incluye como determinante en la T de la clasificación TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en su octava edición del 2017 ⁽¹⁵⁾ (Cuadro 1).

Cuadro 1. TNM AJCC 8ª edición.

Tumor primario (T)

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm DOI ≤ 5 mm
T2	Tumor >2 cm pero ≤ 4 cm y DOI ≤ 10 mm o tumor ≤ 2 cm y DOI >5 mm ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm o tumor de cualquier tamaño y DOI >10 mm
T4a	Tumor localmente avanzado
T4b	Tumor localmente muy avanzado

AJCC/UICC *staging system for head and neck cancer*. 8ª edition, 2017 ⁽¹⁵⁾.

MÉTODO

Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de CL, operados por los autores en el ejercicio privado, en distintas instituciones, entre marzo de 2006 y mayo de 2024. De ellos, fueron seleccionadas las que tenían al menos uno de los parámetros a investigar, es decir, ILV, IPN y DOI en el estudio histopatológico del tumor primario. Se excluyeron los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Es un estudio de revisión de casos, descriptivo, transversal. Se ubicaron los bloques de parafina de los casos en cuyos informes de patología no estaban reportados los datos mencionados, recuperando solo algunos de ellos. Dichos bloques fueron procesados en cortes histológicos debidamente coloreados con hematoxilina eosina y evaluados por alguno de los patólogos coautores de este estudio y sus hallazgos reportados en un informe adicional.

Se definió ILV como la presencia de células neoplásicas en los vasos linfáticos o sanguíneos (Figura 1), y la IPN como la presencia de células neoplásicas en el espacio perineural o epineuro (Figura 2).

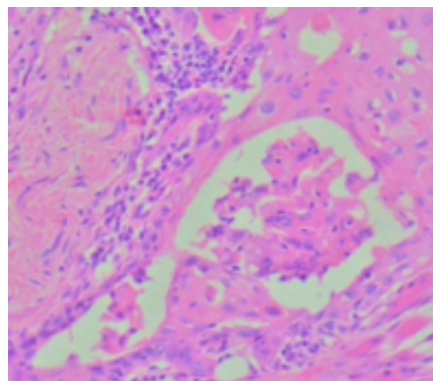


Figura 1. ILV. Microfotografía. Cortesía Villarreal L.

Para la medición de la profundidad de invasión (DOI) se utilizaron los lineamientos de la octava edición de la AJCC, para lo cual, en un corte perpendicular a la zona de mayor profundidad del tumor, se traza una línea horizontal de un extremo a otro a nivel de la membrana basal de la mucosa escamosa sana más próxima al tumor y desde allí una línea vertical al sitio de mayor invasión del estroma. Se expresa en milímetros (Figura 3). En los casos que originalmente fueron clínicamente Tx (referidos con biopsia escisional), el DOI se evaluó en la muestra de la biopsia inicial o en el tumor residual según su disponibilidad.

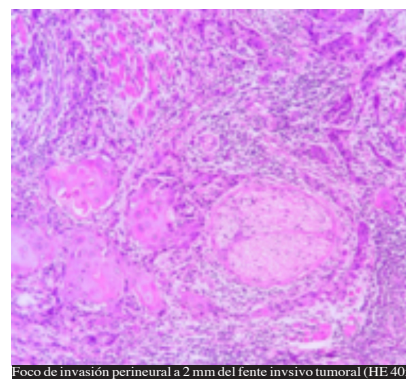


Figura 2. IPN. Microfotografía. Cortesía Villarreal L.

Se realizó una base de datos que incluyó: edad y género, hábitos tabáquicos, estadio clínico previo a la cirugía, tipo y grado histológico, ILV, IPN, DOI, clasificación TNM y pTNM según la séptima y octava edición de la AJCC, márgenes quirúrgicos, manejo quirúrgico del cuello y resultado del estudio histopatológico de los ganglios linfáticos. El procedimiento quirúrgico para tratar el tumor primario consistió en: glosectomía parcial, hemiglosectomía o glosectomía total según la extensión del tumor. A partir de 2015 los márgenes fueron evaluados por parte del patólogo en forma intraoperatoria y se ampliaron cuando estos eran menores a 3 mm. Se analizaron los datos y se estableció la correlación entre los factores histopatológicos en estudio y el grado de compromiso ganglionar, así como la extensión extracapsular (EEC) y la indicación de tratamiento adyuvante basada en los factores de riesgo y, finalmente, su relación con las recaídas locorregionales o a distancia.

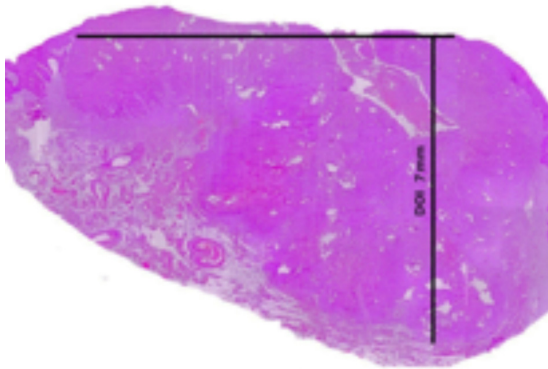


Figura 3. Medición del DOI. Microfotografía. Cortesía Villarreal L.

Los pacientes clasificados inicialmente con la séptima edición de la AJCC se reclasificaron según la octava considerando el resultado del DOI. Se establece la influencia de los factores de riesgo para la indicación del tratamiento adyuvante y se calcula la tasa de supervivencia

global (SG) y libre de recaída (SLR) en base a dichos factores.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado y de *Log-Rank* y para la SG y SLR se utilizó el método de Kaplan-Meier, considerándose $P < 0$, estadísticamente significativa.

RESULTADOS

De un total de 55 casos intervenidos quirúrgicamente, 9 fueron excluidos por no tener la información de patología de al menos uno de los tres factores a estudiar (ILV, IPN o DOI) y dos por haber recibido quimioterapia neoadyuvante. En el Cuadro 2, se describe la distribución de la muestra según las características basales. Se incluyeron 44 pacientes con una edad media de 61 ± 17 años. El género femenino estuvo representado por 27 pacientes (61,4 %) y el masculino por 17 pacientes (38,6 %). En cuanto al hábito tabáquico, 18 pacientes (40,9 %) indicaron que sí tenían hábito tabáquico, mientras que 26 pacientes (59,1 %) no lo tenían. Para aquellos que fumaban, la mediana de cigarrillos por día fue de 20 (rango: 2 - 80).

Cuadro 2. Distribución según características basales.

Variables	Estadísticos	
Nº	44	
Edad (años) (*)	61 ± 17	
Género	Nº	%
Femenino	27	61,4
Masculino	17	38,6
Hábito tabáquico		
Sí	18	40,9
No	26	59,1
Cajetillas/día (**) (n = 18)	20 (2 - 80)	

(*) media \pm desviación estándar. (**) mediana (mínimo-máximo).

Fuente. Registro personal de historias médicas.

El Cuadro 3 presenta la distribución según características clínico-patológicas y el compromiso ganglionar. El tipo histológico fue CCE en todos los pacientes (100 %). Dos de ellos (4,5 %) fueron carcinomas verrugosos y uno (2,3 %) tenía un componente sarcomatoide. En cuanto al grado de diferenciación, 14 (31,8 %) casos fueron bien diferenciados, 25 (56,8 %) moderadamente diferenciados y 5 (11,4 %) poco diferenciados.

Cuadro 3. Distribución según características clínico-patológicas y compromiso ganglionar

Variables	Estadísticos	
Tipo histológico	Nº	%
CCE	42	95,4
CCE / Ca verrugoso	2	4,5
CCE / Ca sarcomatoso	1	2,3
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	14	31,8
Moderadamente diferenciado	25	56,8
Poco diferenciado	5	11,4
Tamaño de lesión (cm)		
(*)	2,62 ± 1,33	
ILV	18	40,9
IPN (n = 41)	17	41,5
DOI (mm) (*) (n = 36)	8,0 ± 5,9	
Márgenes (cm) (**) (n = 29)	2,5 (0,7 - 20)	
Ganglios positivos	15	34,1
EEC (n = 17)	3	17,6

(*) media ± desviación estándar. (**) mediana (mínimo-máximo).

Fuente: Registro personal de historias médicas.

En relación al estadio clínico, 10 pacientes (22,7 %) fueron estadio I (T1N0), 10 pacientes (22,7 %) fueron estadio II (T2N0), 12 pacientes (27,27 %) fueron estadio III (7 pacientes T2N1, 2 pacientes T3N0 y 3 T3N1), 5 pacientes (11,3 %) fueron estadio IVA (3 T2N3; 1 T3N2 y 1 T4aN0) y 7 pacientes (15,9 %) fueron TxN0. El tamaño de la lesión fue de 2,62 ± 1,33 cm. Todos los pacientes fueron M0 al momento del diagnóstico.

El manejo quirúrgico del cuello consistió en: biopsia de ganglio centinela en 6 pacientes (13,6 %), disección selectiva I-III en 13 casos (29,5 %), disección selectiva I-IV en 18 casos (40,9 %), 6 disecciones bilaterales (13,6 %), de ellas, 4 selectivas bilaterales y dos con radical modificada ipsilateral y selectiva contralateral. En una paciente con cuello clínicamente positivo se le hizo solo una glosectomía parcial sin disección cervical por la edad (94 años) y comorbilidades.

La ILV fue reportada en todos los pacientes y estuvo presente en 18 (40,9 %) casos, de los cuales 16 (88,88 %) tuvieron compromiso ganglionar en el estudio patológico de la disección cervical. De los 26 casos sin invasión sin ILV, solo tres casos (11,5 %) tuvieron compromiso ganglionar. En el Cuadro 4, se observó la relación entre la presencia de ILV y el compromiso ganglionar. En los casos con compromiso ganglionar, 16 (84,2 %) presentaron ILV, mientras que 3 (15,8 %) no presentaron ILV. Por otro lado, en los casos sin compromiso ganglionar, 23 (92,0 %) no presentaron ILV y solo 2 (8,0 %) presentaron ILV. El análisis estadístico de la prueba de Chi-cuadrado mostró un valor $\chi^2 = 22,881$ ($P < 0,001$), indicando una asociación significativa entre la presencia de IVL y el compromiso ganglionar.

La IPN estuvo presente en 17 (41,5 %) de los 41 casos reportados. De los 17 casos con IPN positiva, 10 (58,8 %) tuvieron compromiso ganglionar.

Cuadro 4. Relación de presencia de ILV y compromiso ganglionar.

ILV	Compromiso ganglionar			
	Presente	%	Ausente	%
Presente	16	84,2	2	8,0
Ausente	3	15,8	23	92,0
Total	19	100,0	25	100,0

$\chi^2 = 22,881$ ($P < 0,001$)

Fuente. Registro personal de historias médicas.

En el Cuadro 5, se mostró la relación entre la presencia de ILV y la IPN. De los casos con ILV presente, 10 (58,8 %) también presentaron IPN, mientras que 6 (25,0 %) no la presentaron. En contraste, de los casos con ILV ausente, 7 (41,2 %) presentaron IPN y 18 (75,0 %) no la presentaron. En total, se analizaron 17 casos con ILV presente y 24 con ILV ausente. La prueba estadística $\chi^2 = 4,784$ ($P = 0,029$), indicando una asociación significativa entre la presencia de ILV y la IPN.

Cuadro 5. Relación de presencia de ILV e IPN.

ILV	IPN			
	Presente	%	Ausente	%
Presente	10	58,8	6	25,0
Ausente	7	41,2	18	75,0
Total	17	100,0	24	100,0

$\chi^2 = 4,784$ ($P = 0,029$)

Fuente. Registro personal de historias médicas.

El DOI fue de $8,0 \pm 5,9$ mm en los 35 casos donde fue reportada. Fue menor de 5 mm en 10 casos (28,5 %), de 5 mm a 10 mm en 12 casos (34,2 %) y mayor de 10 mm en 13 casos (37,1 %). El compromiso ganglionar según el DOI fue como sigue: de 5 mm a 10 mm, 5 de 12 casos (41,6 %) con ganglios positivos y mayor de 10 mm, 6 de 13 de casos con ganglios positivos (46,1 %). Si consideramos más de 15 mm de DOI, 6 de 7 pacientes (85,7 %) tuvieron compromiso ganglionar. Ningún caso con DOI menor de 5 mm tuvo compromiso ganglionar.

En el Cuadro 6, se evaluó la relación de presencia de ILV y DOI mostró que, para un DOI de ≤ 5 mm, 2 (13,3 %) casos tuvieron ILV presente y 13 (86,7 %) casos tuvieron ILV ausente. Para un DOI de 5 mm a 10 mm, 5 (50,0 %) casos tuvieron ILV presente y 5 (50,0 %) casos tuvieron ILV ausente. Para un DOI de > 10 mm, 6 (54,5 %)

casos tuvieron ILV presente y 5 (45,5 %) casos tuvieron ILV ausente. La prueba estadística arrojó un $\chi^2 = 5,830$ ($P = 0,054$), lo cual indica que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre la ILV y DOI.

Cuadro 6. Relación de presencia de ILV y DOI.

ILV	DOI		
	≤ 5 mm	5 mm - 10 mm	> 10 mm
Presente	2 (13,3 %)	5 (50,0 %)	6 (54,5 %)
Ausente	13 (86,7 %)	5 (50,0 %)	5 (45,5 %)
Total	15 (100,0 %)	10 (100,0 %)	11 (100,0 %)

$X^2 = 5,830$ ($P = 0,054$)

Fuente. Registro personal de historias médicas.

Se encontraron ganglios positivos en 15 pacientes (34,1 %) incluyendo los casos de ganglio centinela y extensión extracapsular en 3 (20 %). Treinta pacientes (68,1 %) fueron clínicamente N0, de los cuales solo 2 (6,66 %) resultaron con enfermedad ganglionar subclínica. Se realizó biopsia de ganglio centinela en 6 pacientes (13,9 %). La localización se obtuvo en todos los casos (100 %). Todos los casos resultaron negativos para metástasis (100 %), tanto en la biopsia por congelación como en la definitiva y, en todos los casos el DOI fue menor de 3 mm.

Considerando las clasificaciones de la AJCC en la séptima y octava edición, el DOI incrementó el estadio (T) en 9 casos (20 %). En un caso de pT1 a pT3, en cinco casos de pT2 a pT3 y en 3 casos de pT3 a pT4a. Los márgenes quirúrgicos fueron negativos en el reporte final en todos los pacientes, con una mediana de 2,5 cm (rango: 0,7 cm - 2,0 cm).

A todos los pacientes N0 con alguno de los factores de riesgo estudiados presentes, se les indicó radioterapia adyuvante.

El Cuadro 7, muestra lo relativo al tratamiento, supervivencia y seguimiento. Veintiún pacientes (47,7 %) recibieron radioterapia adyuvante. En 8 pacientes T1 y T2, con ganglios negativos se indicó radioterapia por la presencia de, al menos, uno de los factores de riesgo presentes, es decir, ILV, IPN o DOI mayor de 10 mm. Siete pacientes recibieron quimioterapia concurrente con la radioterapia.

Cuadro 7. Distribución según tratamiento y resultados.

Variables	Estadísticos	%
Radioterapia		
Sí	21	47,7
No	23	52,3
Quimioterapia (n = 41)		
Sí	7	17,1
No	34	82,9
Estatus		
SLE	34	77,3
Sin seguimiento	6	13,6
Fallecido con enfermedad	3	6,8
Supervivencia con enfermedad	1	2,3
Tiempos de seguimiento (meses) (*)		
SLE	30,5	(4 - 192)
Fallecido con enfermedad	12	(9 - 14)
Supervivencia con enfermedad	12	(12 - 12)

Fuente. Registro personal de historias médicas.

Veintiún pacientes tuvieron seguimiento por al menos 24 meses y 9 pacientes fueron seguidos por 5 o más años. Cinco pacientes tuvieron recaída local antes de los doce meses (tres con recaída local y dos en el cuello) y uno a distancia (metástasis pulmonares) a los 14 meses. Los tres pacientes (100 %) con recaída local tenían invasión IPN en el tumor, mientras

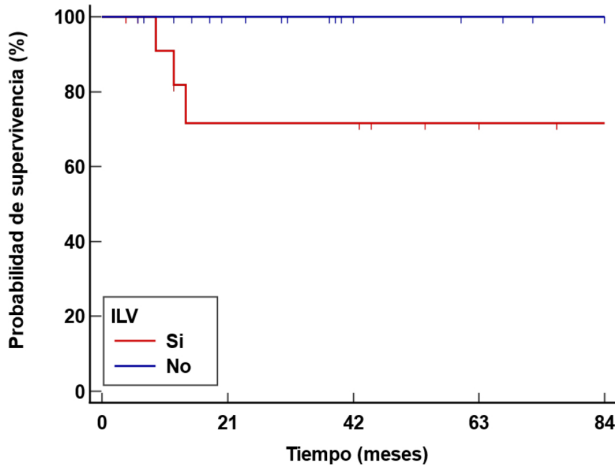
que solo uno tenía ILV. Ninguno aceptó la radioterapia indicada. Dos de ellos están libres de enfermedad luego de cirugía de rescate sin radioterapia con seguimiento de nueve y tres años, respectivamente. El tercero presentó una recaída irreseable, con progresión de la enfermedad durante quimio y radioterapia paliativa. De los dos casos con recaída en el cuello, ambos tenían ILV y solo uno IPN. Ambos fallecieron con enfermedad.

En cuanto al estatus de los pacientes, 34 (77,3 %) presentaron SLE, 6 (13,6 %) no tuvieron seguimiento, 3 (6,8 %) fallecieron con enfermedad y 1 (2,3 %) tuvo supervivencia con enfermedad. Los tiempos de seguimiento tuvieron una mediana de 30,5 meses (rango: 4 - 192) para SLE, 12 meses (rango: 9 - 14) para fallecidos con enfermedad y 12 meses (rango: 12 - 12) para supervivencia con enfermedad.

Análisis de supervivencia

La Figura 4, ilustra la curva de SG según Kaplan-Meier en pacientes con CL con y sin ILV. Las medias de supervivencia para los pacientes con ILV fueron de 114 meses (IC-95 %: 114 - 114 meses) y para los pacientes sin ILV fueron de 141 meses (IC-95 %: 91 - 190 meses). En el tiempo inicial de 0 meses, ambos grupos presentaron una probabilidad de supervivencia del 100 %. A los 21 meses, el grupo con ILV mostró 71,6 % en comparación con el 100 % en el grupo sin ILV. Esta tendencia se mantuvo constante en los intervalos de 42, 63 y 84 meses, con el grupo con ILV manteniendo una supervivencia del 71,6 % en cada punto, mientras que el grupo sin ILV mantuvo una supervivencia del 100 % en los mismos periodos. La prueba de *Log-Rank* indicó una significancia estadística con $\chi^2 = 6,048$ ($P = 0,014$), sugiriendo una diferencia significativa en las probabilidades de supervivencia entre los pacientes con y sin ILV.

Figura 4. SG según Kaplan-Meier en pacientes con CL con y sin ILV.



Medias de supervivencia:

Con ILV: 114 meses (IC-95 %: 114-114 meses)

Con ILV: 128 meses (IC-95 %: 91-190 meses)

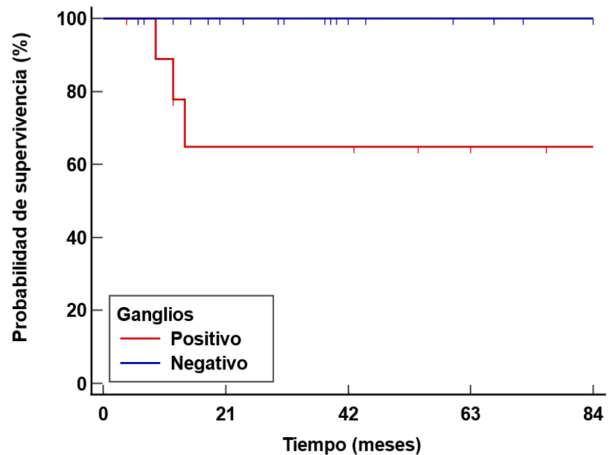
Tiempo (meses)	Con ILV	Sin LIV
0	100,0	100,0
21	71,6	100,0
42	71,6	100,0
63	71,6	100,0
84	71,6	100,0

Prueba de *Log-Rank*: = 6,048 (P= 0,014)

La Figura 5, muestra la curva de SG según Kaplan-Meier de la condición ganglionar en pacientes con CL. La media de supervivencia para los pacientes con ganglios negativos fue de 128 meses (IC-95 %: 70 -187 meses), mientras que para los pacientes con ganglios positivos fue de 114 meses (IC-95 %: 114-114 meses). Al inicio del estudio, tanto los pacientes con ganglios positivos como negativos presentaron una probabilidad de supervivencia del 100 %. A los 21 meses, los pacientes con ganglios positivos presentaron una probabilidad de supervivencia del 64,8 %, mientras que los pacientes con ganglios negativos mantuvieron una probabilidad de supervivencia del 100 %. Esta tendencia se

mantuvo constante a lo largo de los siguientes períodos evaluados, donde a los 42, 63 y 84 meses, los pacientes con ganglios positivos mantuvieron una probabilidad de supervivencia del 64,8 % y los pacientes con ganglios negativos mantuvieron una probabilidad de supervivencia del 100 %. La prueba de *Log-Rank* arrojó un valor de $\chi^2 = 8,451$ (P = 0,004), indicando una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de supervivencia entre los dos grupos de pacientes evaluados.

Figura 5. SG según Kaplan-Meier de la condición ganglionar en pacientes con CL.



Medias de supervivencia:

Ganglios negativos:

128 meses (IC-95 %: 70-187 meses)

Ganglios positivos:

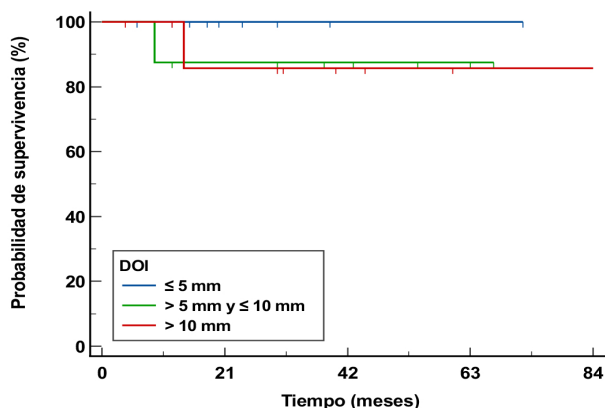
114 meses (IC-95 %: 114-114 meses)

Tiempo (meses)	Ganglios positivos	Ganglios negativos
0	100,0	100,0
21	64,8	100,0
42	64,8	100,0
63	64,8	100,0
84	64,8	100,0

Prueba de *Log-Rank*: = 8,451 (P= 0,004)

El análisis de la Figura 6, muestra que la curva de SG según Kaplan-Meier del DOI en pacientes con CL reveló diferentes probabilidades de supervivencia en función del grosor del DOI. La media de supervivencia para pacientes con un DOI ≤ 5 mm fue de 100 meses (IC-95 %: 74 -126 meses), mientras que para aquellos con un DOI > 5 mm y ≤ 10 mm fue de 72 meses (IC-95 %: 72 -72 meses), y para los pacientes con un DOI > 10 mm fue de 60 meses (IC-95 %: 46 -73 meses). Al inicio del estudio, las probabilidades de supervivencia fueron 100 % para todos los grupos. A los 21 meses, las probabilidades de supervivencia para el grupo con DOI ≤ 5 mm se mantuvieron en 100 %, mientras que para el grupo con DOI entre 5 mm y 10 mm fueron 87,5 % y para el grupo con DOI > 10 mm fueron 85,7 %. A los 42 meses, estas probabilidades se mantuvieron constantes en 100 % para el grupo con DOI ≤ 5 mm, y en 87,5 % y 85,7 %

Figura 6. SG según Kaplan-Meier del DOI en pacientes con CL.



Medias de supervivencia:

DOI ≤ 5 mm: 100 meses (IC-95 %: 74-126 meses)

DOI > 5 mm y ≤ 10 mm: 72 meses (IC-95 %: 72-72 meses)

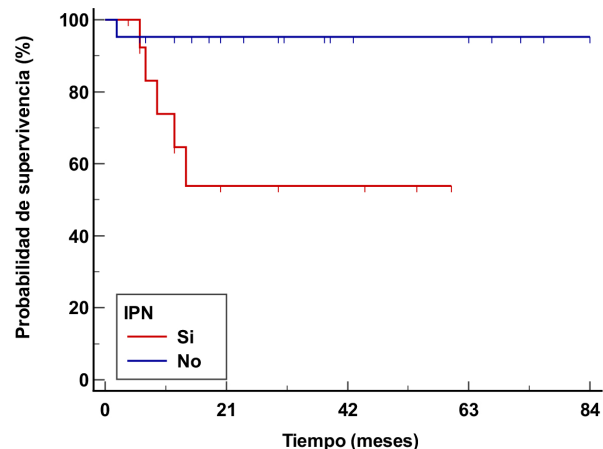
DOI > 10 mm: 60 mm (IC-95 %: 46 -73 meses)

Prueba de *Log-Rank*: $c2 = 1,182$ ($P = 0,554$)

para los grupos con DOI entre 5 mm y 10 mm y DOI > 10 mm, respectivamente. A los 63 meses, las probabilidades continuaron en 100 % para el grupo con DOI ≤ 5 mm, y en 87,5 % y 85,7 % para los otros dos grupos. A los 84 meses, las probabilidades de supervivencia se mantuvieron invariables, siendo 100 % para el grupo con DOI ≤ 5 mm, y 87,5 % y 85,7 % para los grupos con DOI entre 5 mm y 10 mm y DOI > 10 mm, respectivamente. La prueba de *Log-Rank* arrojó un $\chi^2 = 1,182$ ($P = 0,554$), indicando que las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

El análisis de la Figura 7, muestra la curva de SLE según Kaplan-Meier del IPN en pacientes con CL. Las medias de supervivencia fueron 37 meses (IC-95 %: 22-52 meses) para pacientes con IPN presente y 81 meses (IC-95 %: 73 - 88 meses) para aquellos con IPN ausente. Al inicio del estudio, la probabilidad de supervivencia

Figura 7. SLE según Kaplan-Meier del IPN en pacientes con CL.



Medias de supervivencia:

IPN presente: 37 meses (IC-95 % : 22 - 52 meses)

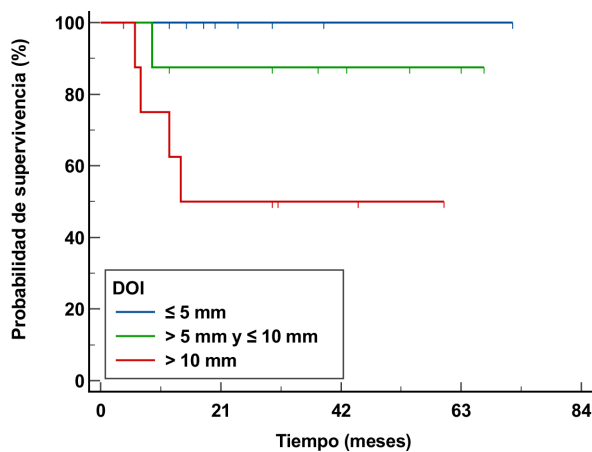
IPN ausente: 81 meses (IC-95 % : 73 - 88 meses)

Prueba de *Log-Rank*: $c2 = 5,962$ ($P = 0,015$)

para ambos grupos fue 100 %. A los 21 meses, las probabilidades de supervivencia fueron 53,8 % para IPN presente y 85,7 % para IPN ausente. Esta tendencia se mantuvo constante en los siguientes puntos de tiempo, con 53,8 % y 85,7 % a los 42, 63 y 84 meses para IPN presente y ausente, respectivamente. La prueba de *Log-Rang* arrojó un valor $c^2 = 5,962$ ($P = 0,015$), indicando una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre los dos grupos.

El análisis de la Figura 8, que mostró la curva de SLE según Kaplan-Meier del DOI en pacientes con CL, reveló las siguientes medias de supervivencia: para pacientes con DOI ≤ 5 mm, la supervivencia media fue de 72 meses (IC-95 %: 72 - 72 meses); para aquellos con DOI > 5 mm y ≤ 10 mm, la supervivencia media fue de 60 meses (IC-95 %: 46 - 43 meses); y para los pacientes con DOI > 10 mm, la supervivencia media fue de 35 meses (IC-95 %:

Figura 8. SLE según Kaplan-Meier del DOI en pacientes con CL.



Medias de supervivencia:

DOI ≤ 5 mm: 72 meses (IC-95 %: 72 - 72 meses)

DOI > 5 mm y ≤ 10 mm: 60 meses (IC-95 %: 46 - 43 meses)

DOI > 10 mm: 35 meses (IC-95 %: 17 - 52 meses)

Prueba de *Log-Rank*: $c^2 = 7,362$ ($P = 0,025$)

17 - 52 meses). Inicialmente, todos los grupos presentaron una probabilidad de supervivencia de 100 %. A los 21 meses, los pacientes con DOI ≤ 5 mm mantuvieron una probabilidad de supervivencia de 100 %, los pacientes con DOI > 5 mm y ≤ 10 mm tuvieron una probabilidad de 87,5 % y aquellos con DOI > 10 mm tuvieron una probabilidad de 62,5 %. A los 42 meses, los pacientes con DOI ≤ 5 mm continuaron con una probabilidad de supervivencia de 100 %, mientras que los pacientes con DOI > 5 mm y ≤ 10 mm permanecieron en 87,5 %, y los pacientes con DOI > 10 mm disminuyeron a 50,0 %. A los 63 meses, las probabilidades se mantuvieron constantes con 100 % para DOI ≤ 5 mm, 87,5 % para DOI > 5 mm y ≤ 10 mm, y 50,0 % para DOI > 10 mm. Finalmente, a los 84 meses, los resultados no mostraron cambios significativos, con las probabilidades de supervivencia manteniéndose en 100 % para DOI ≤ 5 mm, 87,5 % para DOI > 5 mm y ≤ 10 mm, y 50,0 % para DOI > 10 mm. La prueba de *Log-Rank* resultó en un $\chi^2 = 7,362$ ($P = 0,025$), indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

DISCUSIÓN

El CCO constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad en cabeza y cuello y está entre la sexta y octava causa de cáncer en el mundo. Aunque tradicionalmente se presenta con mayor frecuencia en pacientes masculinos mayores de 60 años con hábitos tabáquicos en cualquiera de sus formas, asociados al consumo de alcohol, la tendencia actual es presentarse en pacientes más jóvenes aún en ausencia de dichos hábitos. A pesar del fácil acceso al examen físico, la mayoría de los centros hospitalarios reciben muchos pacientes con enfermedad en estadios avanzados y al menos el 45 % con enfermedad en el cuello, lo que reduce la supervivencia más del 50 % ^(1,2,6,16).

En nuestro estudio el promedio etario fue de

61 años, con un predominio del sexo femenino en una relación 2:1. El 61,3 % de los pacientes fueron estadios tempranos (I y II). Esto puede obedecer a que todos los casos fueron tratados en centros privados, con un nivel socio cultural promedio más elevado. El hábito tabáquico fue reportado en el 40,9 %, lo que coincide con una tendencia general a disminuir el hábito de fumar. Por otra parte, existe un incremento de la incidencia de cáncer de orofaringe asociado al VPH en pacientes más jóvenes, estando este factor en menor proporción en el cáncer de lengua, siendo su rol controversial.

Todos los pacientes evaluados presentaron CCE y con relación al grado de diferenciación, en el 56,8 % de los pacientes el tumor fue moderadamente diferenciado, lo que coincide con la literatura.

Está bien establecido que el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con CCO están relacionados con el estadio de la enfermedad (tamaño tumoral y compromiso del cuello), grado de diferenciación, estado de los márgenes quirúrgicos, entre otros factores. En los estadios I y II (T1-T2 N0), la probabilidad de compromiso ganglionar oculto puede llegar al 20 %. En nuestro estudio, solo el 6,66 % de los pacientes N0 tuvieron compromiso ganglionar.

En los últimos años se han ido estudiado características histopatológicas del tumor primario y su relación con el compromiso ganglionar, recaída local y su influencia en la SG y SLE. Estos factores incluyen la ILV, la IPN, el DOI, el peor patrón de invasión, gemaciones tumorales (*budding*) y la respuesta estromal y linfocitaria.

En nuestro estudio nos limitamos a analizar la ILV, la IPN y el DOI, como factores pronósticos, tanto de forma independiente como multivariado. Los otros factores fueron reportados en un número no significativo de pacientes.

En relación con la ILV, esta se ha asociado con una mayor frecuencia de compromiso ganglionar

y porcentaje de enfermedad microscópica en pacientes N0.

Mascitti y col.,⁽¹⁷⁾ en su amplia revisión de la literatura, concluye que la ILV es un factor pronóstico independiente determinante de compromiso ganglionar y de recaída locorregional, con un impacto negativo en la SG y su valor pronóstico se incrementa cuando se asocia a IPN⁽¹⁸⁾. Puede, además, tener un papel influyente en la decisión de terapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos⁽¹⁷⁾. En nuestra casuística el 40,9 % tuvieron ILV presente. De ellos, el 88,88 % tuvieron compromiso ganglionar, a diferencia de los pacientes que no presentaron ILV, cuyo compromiso ganglionar estuvo presente en solo el 11,5 % ($P < 0,001$). En relación con la SG y SLR en nuestro estudio la prueba de *Log-Rank* indicó una diferencia significativa ($P = 0,014$), en las curvas de supervivencia entre los pacientes con y sin ILV.

La IPN es otro factor pronóstico de valor en el carcinoma de lengua y su presencia se asocia con un mayor porcentaje de recaídas locales y en menor proporción con compromiso ganglionar, teniendo un impacto negativo en la SG y SLE^(10,11, 19-22).

Su valor como factor pronóstico se incrementa cuando está asociado a la ILV y la radioterapia está indicada cuando éstos están presentes, aún en pacientes con ganglios negativos. La NCCN recomienda considerar la radioterapia en presencia de alguno de estos factores⁽²¹⁾. En nuestra casuística, la IPN estuvo presente en el 41,5 % de los 41 casos reportados. Se presentaron 3 casos de recaída locorregional y todos tenían IPN, mientras que solo uno tuvo ILV. Los tres casos con recaída se negaron a recibir radioterapia, dos fueron a cirugía de rescate y están vivos sin evidencia de enfermedad sin radioterapia luego de la segunda cirugía. El tercer caso tuvo una recaída locorregional irsecable y progresó en tratamiento con quimio y radioterapia paliativa.

El DOI ha sido evaluado como factor

predictivo de enfermedad ganglionar⁽¹²⁾ y como resultado ha sido incluido como determinante para establecer la T de la TNM/AJCC en su octava edición. Se han dividido en tres grupos: ≤ 5 mm, entre 5 mm y 10 mm y > 10 mm. Tam y col.,⁽¹²⁾ en una revisión de 212 casos encontraron 26 % de enfermedad ganglionar cervical y como punto de corte un DOI de 7,5 mm para el riesgo de metástasis ocultas en los linfonodos y de 8 mm para la SG y SLR.

En nuestra serie el compromiso ganglionar según el DOI fue del 41,6 % y 46,1 % en los subgrupos de 5 mm a 10 mm y mayor de 10 mm, respectivamente. Ningún caso con DOI menor de 5 mm tuvo ganglios positivos. En relación con la SG, los pacientes tuvieron una supervivencia media de 100, 75 y 60 meses para un DOI de DOI ≤ 5 mm, > 5 mm y ≤ 10 mm y > 10 mm, respectivamente, con una SLR de 72, 60 y 35 meses para un DOI ≤ 5 mm, > 5 mm y ≤ 10 mm y DOI > 10 mm, respectivamente, lo que resultó estadísticamente significativo ($P = 0,025$).

Cramer y col.,⁽²³⁾ en una revisión en la *National Cancer Data Base* desde 2009 al 2013 con 39 361 pacientes evaluados y al reclasificarlos de la séptima a la octava edición al incorporar el DOI, obtuvieron un paso a un estadio mayor en el 10 % de los casos. En nuestra casuística este hecho ocurrió en el 20 % de los pacientes.

Como se comentó en párrafos anteriores, cuando se asocian la ILV, la IPN y a mayor profundidad del DOI, aumenta la probabilidad de ganglios positivos y recaídas locorregionales con una disminución de la SG y SLR. En nuestra casuística, la ILV se asoció con IPN en el 58,8 % de los casos ($P = 0,029$). Al asociar la ILV con el DOI obtuvimos, la presencia de ILV en 13,3 %, 50 % y 54,5 % para un DOI ≤ 5 mm, 5 mm - 10 mm y > 10 mm, respectivamente.

Estos factores, solos o en conjunto, pueden influir en la decisión de agregar tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos^(17,19,20).

Conocida esta relación del DOI con los otros factores y su valor como posible predictor de enfermedad ganglionar, se ha tratado de medir en forma preoperatoria para decidir el manejo del cuello en base a su valor. Algunos sostienen que con la palpación puede estimar un DOI bastante aproximado, sin embargo, estudios de imagen como el ultrasonido y la resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado tener una buena correlación con el DOI patológico. Iida y col.,⁽²⁴⁾ en un estudio de 56 pacientes a quienes realizaron ultrasonido intraoral obtuvieron una alta correlación entre el DOI ecográfico y el patológico, con una sensibilidad y especificidad del 92,3 % y 70,6 %, respectivamente. Nilsson y col.,⁽²⁵⁾ en un estudio comparativo entre palpación, ultrasonido intraoral y RMN, el ultrasonido tuvo una mayor correlación con el DOI patológico, seguido por la palpación. La RMN sobrestimó el DOI en hasta 3,8 mm. Filauro y col.,⁽²⁶⁾ compararon el ultrasonido y la RMN encontrando resultados similares con ambos métodos con una diferencia de 0,2 mm a 0,3 mm con el DOI patológico. Todos los autores coinciden con indicar una disección de cuello cuando el DOI es mayor de 4 mm.

El estado de los márgenes quirúrgicos es un factor pronóstico de recaída conocido y, aunque se ha aceptado un margen mínimo de 5 mm⁽²⁷⁾, es todavía un punto controversial. Fowler y col.,⁽²⁸⁾ en su análisis de 412 pacientes con un seguimiento de 3,3 años observaron que con un margen mayor a 1 mm obtuvieron iguales resultados de SG y SLE que con 5 mm. Sultania y col.,⁽²⁹⁾ en un análisis de 280 pacientes estudiaron la relación entre el DOI y el margen del tumor establecieron que este último debe calcularse multiplicando el DOI por 0,5. En nuestra serie todos los casos tuvieron márgenes negativos, siendo el menor de 3 mm.

Otro factor pronóstico tumoral que ha sido estudiado es el *budding*, que se define como grupos de 4 o menos células tumorales en el

frente de invasión, el cual, asociado al DOI tiene un valor pronóstico significativo ⁽¹⁴⁾. En nuestra casuística no fue analizado por estar reportado en un número no significativo de casos.

El WPOI, describe la infiltración del tejido por células tumorales en la interfase tumor/huésped y es considerado un factor crítico, con un sistema gradación del tipo 1 al tipo 5 de menor a mayor invasividad, donde se ha demostrado que los tumores con WPOI 4 y 5 tienen peor SG y SLR que los que tienen WPOI 1 y 2 ⁽³⁰⁾. Hurnik y col., ⁽³¹⁾ en su análisis establecieron una asociación entre el WPOI y el DOI, encontrando una correlación significativa entre el patrón infiltrativo tipo 4 y 5 con un mayor DOI y una menor SG y SLR.

En relación con el manejo del cuello en pacientes N0, existen tres opciones: disección selectiva, biopsia de ganglio centinela y observación. Hakeem y col., ⁽¹⁸⁾ en un estudio donde incluyeron 176 pacientes con estadio I y II (N0) en los que solo se trató el tumor primario, manteniendo bajo observación el cuello, tuvieron una recurrencia regional del 33 %. De las recaídas en el cuello tuvieron un rescate quirúrgico exitoso en 91 % de los casos, pero el procedimiento consistió en una disección radical modificada de los niveles I al V, con sacrificio del músculo esternocleidomastoideo, lo que acarrea mayor morbilidad. La recaída ganglionar fue mayor en los pacientes con ILV e IPN presentes y DOI > 5 mm. No mencionan si recibieron radioterapia o no, luego de la disección. Una alternativa válida para los pacientes estadio I y II es la biopsia de ganglio centinela, incluida en las guías del NCCN, la cual permite conocer el estado ganglionar con alta sensibilidad y especificidad y mínima morbilidad ⁽²¹⁾.

En todos nuestros casos, excepto en uno, se realizó algún tipo de procedimiento quirúrgico. La biopsia de ganglio centinela se realizó en 6 pacientes (13,6 %) con detección del 100 %, resultando todos negativos para metástasis. Se realizó disección cervical, de al menos, tres

niveles, en el resto de los casos. La media de supervivencia para los pacientes con ganglios positivos fue de 128 meses mientras que para los pacientes con ganglios negativos fue de 114 meses. Los pacientes con ganglios positivos mantuvieron una supervivencia del 64,8 % mientras que en los pacientes con ganglios negativos la supervivencia fue del 100 % (P= 0,004).

Como conclusión podemos decir que los factores histopatológicos estudiados, es decir, la ILV, la IPN y el tener un alto valor pronóstico y predictivo de compromiso ganglionar, así como impacto significativo en la SG y SLR. En tal sentido, son útiles para decidir el tratamiento adyuvante y conociéndolos en el preoperatorio, podría influir en el tratamiento quirúrgico del cuello. Los pacientes con ganglios positivos tienen una supervivencia significativamente menor que los pacientes con ganglios negativos.

REFERENCIAS

1. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck*. 2016;39(2):297-304.
2. Tranby EP, Heaton LJ, Tomar SL, Kelly AL, Fager GL, Backley M, et al. Oral cancer prevalence, mortality, and costs in Medicaid and Commercial Insurance Claims Data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(9):1849-1857.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
4. Katirachi SK, Grønlund MP, Jakobsen KK, Grønhoj C, von Buchwald C. The Prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *Viruses*. 2023;15(2):451.
5. Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: Current management, controversies, and future directions. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3269-3276.
6. Liuzzi J, Estanga N, Núñez C, Pacheco C, Gardie J. Factores pronósticos en el carcinoma de células

- escamosas de cavidad oral. *Rev Venez Oncol*. 2007;19(2):129-134.
7. Mohamad I, Glaun MDE, Prabhaskar K, Busheri A, Lai SY, Noronha V, et al. Current treatment strategies and risk stratification for oral carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e389810.
 8. Tovío EG, Carmona MC, Díaz AJ, Harris J, Lanfranchi HE. Expresiones clínicas de los desórdenes potencialmente malignos en cavidad oral. Revisión integrativa de la literatura. *Univ Odontol* [Internet]. 5 de octubre de 2018 [citado 14 de diciembre de 2024]. Disponible en: URL:<https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/23643>
 9. Menditti D, Santagata M, Guida D, Magliulo R, D'Antonio GM, Staglianò S, et al. State of the Art in the diagnosis and assessment of oral malignant and potentially malignant disorders: Present insights and future outlook-an overview. *Bioengineering* (Basel). 2024;11(3):228.
 10. Rodrigues RM, Bernardo VG, Da Silva SD, Camisasca DR, Faria PAS, Dias FL, et al. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci*. 2019;28:e20190198.
 11. Huang Q, Huang Y, Chen C, Zhang Y, Zhou J, Xie C, et al. Prognostic impact of lymphovascular and perineural invasion in squamous cell carcinoma of the tongue. *Sci Rep*. 2023;13(1):3828.
 12. Tam S, Amit M, Zafereo M, Bell D, Weber RS. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2019;41(1):177-184.
 13. Van Lanschot CGF, Klazen YP, de Ridder MAJ, Mast H, Ten Hove I, Hardillo JA, et al. Depth of invasion in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: The optimal cut-off value for elective neck dissection. *Oral Oncol*. 2020;111:104940.
 14. Bjerkli IH, Laurvik H, Nginamau ES, Sjøland TM, Costea D, Hov H, et al. Tumor budding score predicts lymph node status in oral tongue squamous cell carcinoma and should be included in the pathology report. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239783.
 15. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122-137.
 16. Ow TJ, Myers JN. Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011;4(1):1-10.
 17. Mascitti M, Togni L, Caponio VCA, Zhurakivska K, Bizzoca ME, Contaldo M, et al. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022;51(1):1-9.
 18. Hakeem AH, Pradhan SA, Kannan R, Tubachi J. Clinical outcome of surgical treatment of T1-2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue with observation for the neck: Analysis of 176 cases. *Ann Maxillofac Surg*. 2016;6(2):235-240.
 19. Kim MG, Choi YS, Youn SM, Ko JH, Oh HJ, Lee JH, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in oral tongue cancer: A 20-year retrospective study at the National Cancer Center, South Korea. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2022;48(4):192-200.
 20. Da Silva SD, Kowalski LP. Perineural invasion in oral cancer: Challenges, controversies and clinical impact. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(S1):S5.
 21. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and neck cancers. Version 4.2024. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
 22. Jatin P, Shah A, Pablo H, Montero. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Rev Med Clin Condes*. 2018;29(4):397-404.
 23. Cramer JD, Reddy A, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Comparison of the seventh and eighth edition American Joint Committee on cancer oral cavity staging systems. *Laryngoscope*. 2018;128(10):2351-2360.
 24. Iida Y, Kamijo T, Kusafuka K, Omae K, Nishiya Y, Hamaguchi N, et al. Depth of invasion in superficial oral tongue carcinoma quantified using intraoral ultrasonography. *Laryngoscope*. 2018;128(12):2778-2782.
 25. Nilsson O, Knutsson J, Landström FJ, Magnuson A, von Beckerath M. Ultrasound accurately assesses depth of invasion in T1-T2 oral tongue cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022;7(5):1448-1455.
 26. Filauro M, Missale F, Marchi F, Iandelli A, Carobbio ALC, Mazzola F, et al. Intraoral ultrasonography in the assessment of DOI in oral cavity squamous cell carcinoma: A comparison with magnetic resonance and histopathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(8):2943-2952.
 27. Park H. Surgical margins for the extirpation of oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(6):325-326.

-
28. Fowler J, Campanile Y, Warner A, Laxague F, Fnais N, Fung K, et al. Surgical margins of the oral cavity: Is 5 mm really necessary? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;51(1):38.
29. Sultania M, Chaudhary I, Jain P, Ghalige H, Rajan D, Sudhakar G, et al. Margin to depth of invasion ratio: A significant predictor of survival in patients with oral cancer. *JCO Glob Oncol.* 2023;9:e2300144.
30. Binmadi N, Mohamed Y. Impact of worst pattern of invasion on prognosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2023;51(10):3000605231206260.
31. Hurník P, Režnarová J, Chyra Z, Motyka O, Putnová BM, Čermáková Z, et al. Enhancing oral squamous cell carcinoma prediction: The prognostic power of the worst pattern of invasion and the limited impact of molecular resection margins. *Front Oncol.* 2023;13:1287650.