



ARTIGO ORIGINAL

Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma[☆]

Renato Fortes Bittar*, Homero Penha Ferraro, Marcelo Haddad Ribas,
Carlos Neutzling Lehn

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 30 de junho de 2015; aceito em 18 de setembro de 2015

KEYWORDS

Head and neck
neoplasms;
Oral neoplasms;
Survival outcomes;
Lymph node
metastasis;
Prognosis;
Squamous cell
carcinoma

Abstract

Introduction: It is well established that cervical lymph node metastasis is the most important prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. The definition of parameters and classifications that could separate patients in groups of low, intermediate and high-risk is being attempted for several years.

Objective: The objective of this study was to determine possible predictive factors related to the occurrence of occult cervical lymph node metastasis through the analysis of histopathological reports of surgical specimens obtained after oral squamous cell carcinoma resection and selective neck dissections of patients initially classified as N0.

Methods: This was a primary, retrospective, observational, case-control study. Histopathological reports were reviewed to determine if some findings were related to the occurrence of occult lymph node metastasis. The events analyzed were oral cavity subsites, pT-stage, muscular infiltration, desmoplasia, vascular emboli, perineural infiltration, tumor thickness and compromised margins.

Results: Occult cervical metastasis accounted for 19.10 percent of the cases. Desmoplasia, perineural infiltration, tumor thickness and pT4a stage are predictive factors of occult neck metastasis (p -value = 0.0488, 0.0326, 0.0395, 0.0488, respectively).

Conclusion: The accurate definition of predictive factors of occult cervical metastasis may guide the selection of patients that should be referred to radiotherapy, avoiding the unnecessary exposure of low-risk patients to radiation and allowing a better regional control of the disease in those of moderate or high risk.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.09.005>

* Como citar este artigo: Bittar RF, Ferraro HP, Ribas MH, Lehn CN. Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:543-7.

* Autor para correspondência.

E-mails: renatobittar@yahoo.com, rfbittar@gmail.com (R.F. Bittar).

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias de cabeça e pescoço;
Neoplasias orais;
Resultados de sobrevida;
Metástase linfática;
Prognóstico;
Carcinoma espinocelular

Fatores preditivos de metástases cervicais ocultas em pacientes com carcinoma epidermóide de boca

Resumo

Introdução: Já é bem estabelecido que a metástase oculta em linfonodo cervical é o fator prognóstico mais importante em pacientes com Carcinoma epidermóide de boca (CEB) do trato aerodigestivo superior. Há anos pesquisadores tentam definir parâmetros e classificações que poderiam separar os pacientes em grupos de baixo, médio e alto risco.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar possíveis fatores preditivos relacionados com a ocorrência de metástase oculta em linfonodo cervical, por meio da análise de laudos histopatológicos de espécimes cirúrgicos obtidos após ressecção de CEB e disseções seletivas do pescoço em pacientes inicialmente classificados como N0.

Método: Este foi um estudo primário, retrospectivo, observacional e de caso-controle. Laudos histopatológicos foram revisados para determinar se alguns resultados estavam relacionados com a ocorrência de metástases em linfonodos oculto. Os eventos analisados foram: subsítios dentro da cavidade oral, estágio-pT, infiltração muscular, desmoplasia, embolia vascular, infiltração perineural, espessura do tumor e margens comprometidas.

Resultados: Metástases cervicais ocultas foram responsáveis por 19,10% dos casos. Desmoplasia, infiltração perineural, espessura do tumor e estágio pT4a foram fatores preditivos de metástase cervical oculta ($p = 0,0488, 0,0326, 0,0395, 0,0488$, respectivamente).

Conclusão: A definição precisa dos fatores preditivos de metástase cervical oculta pode orientar a seleção de pacientes que devem ser submetidos a radioterapia, evitando a exposição desnecessária dos pacientes de baixo risco à radiação, e melhorar o controle regional da doença em pessoas de risco moderado ou alto.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Está bem estabelecido que a metástase cervical é o fator prognóstico mais importante em pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) do trato aerodigestivo superior.¹⁻⁴

Há uma clara relação entre o número, nível dos linfonodos cervicais comprometidos, existência de ruptura capsular e margens positivas com a sobrevida em cinco anos.¹⁻⁵

A palpação cervical durante o exame clínico tem um valor importante, no entanto, tem sido demonstrado que essa prática pode resultar em uma taxa de falso-negativo em torno de 28,9%.² A sensibilidade da palpação foi estimada em 75% e a especificidade em 83%, contra 81% de sensibilidade e 83% de especificidade, demonstrados pela tomografia computadorizada. Outros autores tem estimado a sensibilidade da palpação em 82% e a especificidade em 80%, não encontrando diferenças significativas em relação a ultrassonografia cervical.^{6,7}

O esvaziamento cervical é bem aceito quando há evidência definida de metástase cervical; no entanto, ainda há muita controvérsia sobre o tipo e a extensão do tratamento no pescoço clinicamente negativa.²⁻⁵

Há muitos anos tenta-se definir os parâmetros e classificações que poderiam separar os pacientes em grupos de baixo, médio e alto risco. Alguns estudos tem apontado fatores como grau histológico, infiltração muscular, desmoplasia, embolia vascular, infiltração perineural, espessura do tumor e comprometimento das margens.^{5,8-11}

A presença dessas múltiplas variáveis de recorrência tem sido um indicador preciso de mau prognóstico.^{5,12,13} Outros

estudos mostraram a invasão linfática ou vascular como fatores de risco independentes.^{14,15}

O objetivo deste estudo foi determinar possíveis fatores preditivos relacionados com a ocorrência de metástases cervicais ocultas, por meio da análise de laudos histopatológicos de espécimes cirúrgicos obtidos após ressecção de carcinomas epidermóide de boca (CEB) e esvaziamentos cervicais eletivos em pacientes inicialmente classificados como N0.

Método

Este foi um estudo primário, retrospectivo, observacional e do tipo caso-controle.

Os dados foram obtidos de uma única instituição. A pesquisa incluiu casos atendidos a partir de uma única instituição entre 1995 a 2014.

Os dados histopatológicos foram obtidos a partir dos números dos prontuários. Nenhuma intervenção foi realizada e também não houve tentativa de contato com os pacientes para obter qualquer tipo de informação adicional. Os nomes dos pacientes ou quaisquer outros meios de identificação não foram usados. Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

A pesquisa teve início com a coleta de todos os laudos que envolviam câncer oral. Após eliminar as entradas duplicadas, todos os prontuários dos pacientes foram revisados, tendo sido selecionados os que foram inicialmente classificados como N0.

Os critérios de exclusão foram: entradas duplicadas, informação incompleta no prontuário, pacientes sem condi-

ções cirúrgicas ou que recusaram o tratamento cirúrgico, pacientes que tiveram o estadiamento cervical alterado no período pré-operatório, e pacientes com tumores inferiores a 1 cm que não foram submetidos ao esvaziamento cervical eletivo.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

Grupo A: pacientes N0 que foram submetidos a ressecção de CEB com esvaziamento cervical eletivo (níveis I, II e III) e ausência de metástases cervicais ocultas.

Grupo B: pacientes N0 que foram submetidos a ressecção de CEB com esvaziamento cervical eletivo (níveis I, II e III) e presença de metástases cervicais ocultas.

Os laudos histopatológicos foram analisados para determinar se havia relação entre os resultados e a ocorrência de metástase cervical oculta. Os eventos avaliados foram: subsítios dentro da cavidade oral, estágio-pT, infiltração muscular, desmoplasia, embolia vascular, infiltração perineural, espessura do tumor e margens comprometidas. Esses eventos foram analisados individualmente, para determinar se podiam estar relacionados com metástases cervicais ocultas com significância estatística e se poderiam ser usados como preditivos para determinar a presença de comprometimento cervical em pescoço clinicamente negativo.

Resultados

Inicialmente, obtivemos os laudos de 183 pacientes, porém, após os critérios de exclusão, restaram 157 pacientes. Cento e vinte e sete pacientes não apresentavam metástase cervical oculta e foram incluídos no Grupo A. Os 30 pacientes restantes foram incluídos no Grupo B. A metástase cervical oculta representou 19,10% dos casos (30/157).

No Grupo A, a média de idade foi de 65,4 anos (47-88 anos), com 104 homens e 23 mulheres. No Grupo B, a média de idade foi de 63,7 anos (44-91 anos), com 26 homens e quatro mulheres.

Os subsítios dentro da cavidade oral comprometidos foram: língua em 54,14% dos casos (68 no Grupo A e 17 no Grupo B); assoalho em 29,93% dos casos (39 no Grupo A e 8 no Grupo B); área retromolar em 11,46% dos casos (15 no Grupo A e 3 no Grupo B); e mucosa jugal/lábios com extensão para a mucosa jugal em 4,45% dos casos (5 no Grupo A e 2 do Grupo B). Todos os casos envolvendo a gengiva eram menores que 1 cm e foram submetido a ressecção local com margem de segurança sem esvaziamento cervical eletivo e, portanto, não foram incluídos (tabela 1).

Odds ratio (OR), intervalo de confiança e valor de p de acordo com os subsítios dentro da cavidade oral estão apresentados na tabela 2.

A análise dos níveis comprometidos revelou que o nível I foi positivo em 23,33% (7/30), nível II em 53,3% (16/30) e nível III em 23,33% (7/30). Cinco pacientes foram submetidos a esvaziamentos bilaterais dos níveis I, II, III, pois o tumor já havia ultrapassado a linha média.

Dos eventos analisados, a infiltração muscular esteve presente em 49,04% dos casos, desmoplasia em 7,64%, embolia vascular em 12,73%, infiltração perineural em 27,38%, espessura do tumor (≥ 4 mm) em 66,87%, margens comprometidas em 20,38%, pT1 em 17,19%, pT2 em 34,39%, pT3 em 40,76% e pT4a em 7,64% dos casos. Todos os casos de pT4b estavam entre os excluídos.

Tabela 1 Demografia e subsítios de ocorrência

	Grupo A	Grupo B
<i>Gênero</i>		
Masculino/Feminino	104/23	26/4
<i>Idade</i>		
Média (variação)	64,4 (47-88)	63,7 (44-91)
<i>Subsítio na cavidade oral</i>		
Língua	68	17
Assoalho	39	8
Área retromolar	15	3
Mucosa jugal / lábios com extensão para mucosa jugal	5	2

Tabela 2 Odds ratio, intervalo de confiança e valor de p , de acordo com os subsítios no interior da cavidade oral

	RC	IC 95%	p
Língua	1,1346	0,5088-2,5300	0,7576
Assoalho	0,8205	0,3360-2,0035	0,6641
Área retromolar	0,8296	0,2241-3,0714	0,7797
Mucosa jugal / lábios com extensão para mucosa jugal	1,7429	0,3214-9,4502	0,5195

Dentre as variáveis, desmoplasia, infiltração perineural, espessura do tumor (≥ 4 mm) e pT4 apresentaram uma associação positiva com metástase cervical oculta, com significância estatística ($p < 0,05$) (tabela 3).

Discussão

Este estudo de caso-controle foi composto por 157 pacientes com CEB, inicialmente diagnosticados como N0. A amostra foi selecionada de 1995 a 2014.

O principal objetivo foi tentar determinar fatores preditivos em laudos histopatológicos que apresentassem uma relação positiva com a ocorrência de metástase cervical oculta.

A taxa de metástase oculta em linfonodos é estimada em torno de 15%-34%, de acordo com alguns estudos.¹⁶⁻¹⁸ Em nosso estudo, dos 157 pacientes, 30 apresentavam metástase cervical oculta após a cirurgia, o que corresponde a 19,10%.

Este foi um estudo abrangente, realizado com um número significativo de casos de CEBs e com análise multivariada.

A maior parte dos tumores estava localizada na língua e assoalho da boca e, de acordo com a literatura, esses subsítios estão mais relacionadas a um risco maior de metástase cervical oculta; no entanto, nossa análise (tabela 2) não permitiu uma correlação clara de um determinado subsítio dentro da cavidade oral como fator preditivo.

Em relação aos fatores avaliados, a infiltração muscular esteve presente em 60 casos no Grupo A, contra 17 casos no Grupo B. O Odds ratio calculado (1,4603 - IC: 0,6550-3,2556)

Tabela 3 Incidência dos fatores estudados em ambos os grupos, Odds ratio, intervalo de confiança e *p*

n = 157	Grupo A (127)	Grupo B (30)	OR	IC 95%	<i>p</i> -valor
Infiltração muscular	60	17	1,4603	0,6550-3,2556	0,3547
Desmoplasia	7	5	3,4286	1,0063-11,6818	0,0488
Embolia vascular	13	7	2,6689	0,9602-7,4182	0,0598
Infiltração perineural	30	13	2,4725	1,0780-5,6712	0,0326
Espessura do tumor ^a	80	25	2,9375	1,0534-8,1915	0,0395
Margens comprometidas	27	5	0,7407	0,2592-2,1170	0,5754
pT1	25	2	0,2914	0,0650-1,3058	1,611
pT2	48	6	0,4115	0,1569-1,0787	1,806
pT3	47	17	2,2259	0,9932-4,9885	0,0520
pT4a	07	5	3,4286	1,0063-11,6818	0,0488

^a ≥ 4 mm.

não permite determiná-la como um fator de risco para metástase cervical oculta ($p > 0,005$). Na verdade, a infiltração muscular continua sendo um fator obscuro, com alguns autores discutindo um aumento do risco quando a invasão excede 4 mm.^{2,11,19,20}

Alguns autores relacionaram desmoplasia e embolia vascular com a presença de metástase cervical. Neste estudo, a desmoplasia ocorreu em sete pacientes no Grupo A e cinco no Grupo B, com um Odds ratio de 3,4286 (IC: 1,0063-11,6818), sendo um fator de risco para metástase cervical oculta com significância estatística ($p = 0,0488$).^{10,11}

Brandwein-Gensler et al. não observaram significância estatística em relação à presença de invasão vascular. Encontramos 13 casos no Grupo A e sete no Grupo B, com Odds ratio de 2,6689 (IC: 0,9602-7,4182), com valor de p de 0,0598.²¹

Em relação à infiltração perineural, vários estudos a mostraram como um fator de risco independente para a ocorrência de metástase cervical oculta.²¹⁻²³ Em nosso estudo, encontramos 30 casos no Grupo A e 13 no Grupo B. O Odds ratio foi de 2,4725 (IC: 1,0780-5,6712), com p de 0,0326; portanto, com significância estatística e em concordância com estudos anteriores

Outro fator bem estudado é a espessura do tumor. Ainda não está bem definido qual deve ser o parâmetro correto a se considerar. Diferentes medidas podem ser encontradas na literatura, algumas com ponto de corte de 3 mm e outras de 4 mm.²³⁻²⁵

Adotou-se o parâmetro de 4 mm por ser o mais usado na literatura atual. Observamos 80 casos no Grupo A e 25 no Grupo B. O Odds ratio calculado foi de 2,9375 (IC: 1,0534-8,1915), com p de 0,0395. Esse resultado parece ser bastante intuitivo para explicar sua relação com metástase cervical oculta.

O comprimento do tumor também foi analisado com base na classificação pTNM, e pT4a apresentou-se como fator de risco, com Odds ratio de 3,4286 (IC: 1,0063-11,6818), com p de 0,0488. Os demais estágios não demonstraram uma associação positiva com metástases cervicais ocultas. No entanto, vale ressaltar que pT3 com odds ratio de 2,2259 (IC: 0,9932-4,9885) e p de 0,0520 mostrou uma tendência possível, bem como a embolia vascular mencionada anteriormente.

Por fim, analisou-se se as margens foram comprometidas. Encontrou-se 27 casos no Grupo A e cinco no Grupo B. O Odds ratio estimado foi de 0,7407 (IC: 0,2592-2,1170) e o p de 0,5754.

A constante evolução do tratamento dos carcinomas espino-celulares de boca tem possibilitado uma melhor seleção dos pacientes que serão submetidos a esvaziamento cervical eletivo. Quando corretamente indicado, o tratamento cirúrgico oferece grande resultado na sobrevida em cinco anos. No entanto, esta cirurgia envolve possíveis complicações, como lesão do nervo espinhal e comprometimento estético significativo.

O uso de mapeamento do linfonodo sentinela é uma técnica que há muito vem sendo estudada em cânceres de cabeça e pescoço. Essa técnica demonstrou seu valor em melanomas e cânceres de mama, e vários centros ao redor do mundo a estão usando, com resultados satisfatórios.^{26,27} Em nosso serviço, nenhum dos casos havia sido submetido a essa técnica.

O esvaziamento cervical eletivo envolve os níveis I, II e III. Esse tipo de tratamento cervical é o procedimento padrão em nosso serviço, com eficácia comprovada na literatura.²⁸⁻³⁰ Neste estudo verificou-se que os níveis I e III foram igualmente comprometidos em 23,33% dos casos. O nível II foi positivo em 53,3% deles. Esses casos foram posteriormente encaminhados para tratamento terapêutico com esvaziamento cervical radical modificado ou radioquimioterapia, nos casos em que os pacientes se recusaram a submeter-se por outra cirurgia ou não se apresentavam em condições clínicas para uma cirurgia secundária (05/30).

Este estudo concentrou-se apenas na análise histopatológica para determinar possíveis fatores preditivos de metástases cervicais ocultas; sendo assim, algumas informações não foram avaliadas, como o consumo de álcool e tabaco ou a taxa de sobrevida global. Consideramos que estudos prospectivos futuros, correlacionando todas estas variáveis, são extremamente necessários, tendo em vista que, nesse campo, a maioria dos estudos é retrospectiva.

Por outro lado, a definição precisa dos fatores preditivos de metástases cervicais ocultas também pode orientar a seleção de pacientes que devem ser submetidos a radioterapia, evitando a exposição desnecessária dos pacientes de baixo risco à radiação, e melhorar o controle regional da doença naqueles de risco moderado ou alto.

Conclusão

Neste estudo, verificou-se que desmoplasia, infiltração perineural, estágio pT4a e espessura do tumor (≥ 4 mm) são fatores preditivos de metástases cervicais ocultas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Kumar T, Patel MD. Pattern of lymphatic metastasis in relation to the depth of tumor in oral tongue cancers: a clinico pathological correlation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65 Suppl. 1:59-63.
- Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:472-6.
- DiTroia JF. Nodal metastases and prognosis in carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1972;5:333-42.
- Teichgraeber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head Neck Surg.* 1984;7:15-21.
- Fan KH, Wang HM, Kang CJ, Lee LY, Huang SF, Lin CY, et al. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher recurrence rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1024-9.
- Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:149-52.
- Giancarlo T, Palmieri A, Giacomarra V, Russolo M. Pre-operative evaluation of cervical adenopathies in tumours of the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res.* 1998;18:2805-9.
- Tai SK, Li WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF, Chang PM. Perineural invasion as a major determinant for the aggressiveness associated with increased tumor thickness in T1-2 oral tongue and buccal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3568-74.
- Tai SK, Li WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF. Perineural invasion in T1 oral squamous cell carcinoma indicates the need for aggressive elective neck dissection. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1164-72.
- Lehn CN, Rapoport A. The desmoplastic lymph node reaction as a prognostic factor of cancer of the tongue and floor of the mouth. *Sao Paulo Med J.* 1994;112:591-6.
- Pimenta Amaral TM, Da Silva Freire AR, Carvalho AL, Pinto CA, Kowalski LP. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol.* 2004;40:780-6.
- Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH, Hoebbers FJ, van den Ende PL, Wijers OB, et al. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:119-25.
- Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:137-48.
- Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:915-22.
- Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ, et al. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120:1370-4.
- Noguti J, De Moura CF, De Jesus GP, Da Silva VH, Hossaka TA, Oshima CT, et al. Metastasis from oral cancer: an overview. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9:329-35.
- Lea J, Bachar G, Sawka AM, Lakra DC, Gilbert RW, Irish JC, et al. Metastases to level IIb in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2010;32:184-90.
- Fan S, Tang QL, Lin YJ, Chen WL, Li JS, Huang ZQ, et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci.* 2011;3:180-91.
- Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1998;20:138-44.
- Karakida K, Ota Y, Aoki T, Yamazaki H, Tsukinoki K. Examination of factors predicting occult metastasis of the cervical lymph nodes in T1 and T2 tongue carcinoma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2002;27:65-71.
- Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:167-78.
- Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:637-40.
- Chinn SB, Spector ME, Bellile EL, McHugh JB, Gernon TJ, Bradford CR, et al. Impact of perineural invasion in the pathologically N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:893-9.
- 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, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck.* 2002;24:513-20.
- Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986;152:345-50.
- Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2459-64.
- Melkane AE, Mamelie G, Wycisk G, Temam S, Janot F, Casiraghi O, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope.* 2012;122:1782-8.
- Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27:113-7.
- Bajwa MS, McMillan R, Khattak O, Thomas M, Krishnan OP, Webster K. Neck recurrence after level I-IV or I-III selective neck dissection in the management of the clinically N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011;33:403-6.
- Jegoux F, Caze A, Mohr E, Godey B, Le Clech G. Neck dissection for stage N0 oral cavity carcinoma. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2006;123:221-6.