



**Universidad  
Europea** VALENCIA

**Grado en ODONTOLOGÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

**Curso 2022-23**

**TÍTULO**

**“Influencia de los márgenes quirúrgicos en la recurrencia y la tasa de supervivencia de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas: una revisión sistemática”.**

**Presentado por: Federico Carretta**

**Tutor: Dra. Andrea Rubert Aparici**



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la doctora Andrea Rubert por su apoyo incondicional y mentoría durante todo este proceso. Su conocimiento, motivación y actitud fueron fundamentales para el éxito de mi trabajo de fin de grado. Gracias por desafiarme a superar mis límites, y por ayudarme a crecer tanto profesional como personalmente.

Agradezco enormemente a mis queridos amigos del grupo Don Marino (Andrea Macconi, Alessandro Buscemi, Saverio Leone, Marcello Lebosì, Emanuele Lepore, Filippo Brutti, Giovanni Torquato, Simone Manzini, Filippo Cavalli, Alessandro Magani, Emanuele Fiocca, Nicolás Venturi, Nicolás Stefani). Ustedes han sido mi segunda familia durante estos años de estudio. Gracias por ser mis compañeros de aventuras, por las risas interminables, y por vuestro apoyo en cada paso de la carrera. Celebramos juntos este logro y sigamos creciendo y soñando juntos en el camino de la vida. Vuestra amistad y lealtad son un regalo que atesoro y atesoraré profundamente.

No puedo dejar de agradecer a mis padres y familiares. No existen palabras para expresar mi gratitud por su amor y apoyo incondicional a lo largo de la vida. Es un inmenso privilegio formar parte de esta maravillosa familia y presenciar vuestra felicidad por mis logros. Cada uno de vosotros ha sido mi pilar y mi fuente de motivación. Gracias por creer en mí y por apoyarme a perseguir mis sueños, este logro es también suyo y lo comparto con todo mi corazón.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mí mismo por mi dedicación, perseverancia y esfuerzo a lo largo de la carrera. Me siento orgulloso por los logros alcanzados y emocionado por las oportunidades que se presentarán ante mí.

Creo firmemente que la actitud marca la diferencia. ¡No se trata de lo que ocurre, sino de como lo afrontas!



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>10</b>
<b>3. PALABRAS CLAVE.....</b>	<b>12</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
4.1 Concepto .....	14
4.2 Epidemiología.....	14
4.3 Factores etiológicos .....	15
4.4 Características clínicas.....	16
4.5 Diagnóstico .....	17
4.6 Estadiaje .....	21
4.7 Tratamiento .....	22
4.8 Pronóstico.....	25
<b>5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>28</b>
<b>6. OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
<b>7. MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>33</b>
7.1 Identificación de la pregunta PICO .....	33
7.2. Criterios de elegibilidad.....	34
7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos. ....	35
7.4. Proceso de selección de los estudios.....	37
7.5. Extracción de datos.....	37
7.6. Valoración de la calidad.....	38
7.7. Síntesis de datos.....	38
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
8.1. Selección de estudios. Flow chart .....	40
8.2. Análisis de las características de los estudios revisados .....	46
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo .....	50
8.4. Síntesis resultados .....	53
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>59</b>
9.1 Éxito de la extirpación quirúrgica .....	59
9.2. Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local ..	61
9.3 Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia .....	64
9.4 Limitaciones del estudio.....	68
<b>10. CONCLUSIONES .....</b>	<b>71</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>72</b>

<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>77</b>
------------------------	-----------



## 1. RESUMEN

**Introducción:** La elevada tasa de recurrencia local y la baja tasa de supervivencia de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, hace que pueda ser preferible la inclusión de márgenes de seguridad en el tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas. El objetivo fue evaluar el éxito de la extirpación quirúrgica con inclusión de márgenes de seguridad respecto a la técnica sin inclusión mediante el estudio de la tasa de recurrencia local en ambos grupos y la tasa de supervivencia de los pacientes de ambos grupos.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos *Medline-PubMed*, *Web of Science* y *Scopus* sobre pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de extirpación quirúrgica con márgenes positivos versus márgenes negativos, publicados hasta diciembre de 2022.

**Resultados:** De 587 artículos potencialmente elegibles, 17 cumplieron con los criterios de inclusión. 7 artículos describían la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia y 3 sobre la recurrencia local. Otros 7 sobre ambas tasas. En el grupo de pacientes con márgenes negativos, las tasas de recurrencia local fueron 13%, 9.3%, 11%, 22%, 3.8%, 23%, 13%, 35%, 11.5% y en pacientes con márgenes positivos fueron respectivamente del 45%, 14.2%, 28%, 50%, 9%, 35%, 35%, 88%, 19.6%. Las tasas de supervivencia en pacientes con márgenes negativos fueron 76.1%, 72%, 78%, 87%, 55.2%, 91%, 74%, 81%, 80%, 66.2%, 76%, 62.9%, 71.2%, 71.5%, 75.3% y en pacientes con márgenes positivos fueron respectivamente del 46.7%, 19%, 42%, 91%, 29.2%, 85%, 53%, 54%, 28%, 50%, 19%, 12.5%, 58.1%, 56.4%, 62.3%.

**Conclusión:** A pesar de las limitaciones, los márgenes quirúrgicos negativos parecen conseguir un mayor éxito de la extirpación, observable mediante una menor tasa de recurrencia local, así como una mayor tasa de supervivencia de los pacientes en comparación con los márgenes quirúrgicos positivos.



## 2. ABSTRACT

**Introduction:** The high local recurrence rate and low survival rate of patients with positive surgical margins means that inclusion of safety margins may be preferable in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. The aim was to evaluate the success of surgical excision with inclusion of safety margins compared to the technique without inclusion by studying the local recurrence rate in both groups and the survival rate of patients in both groups.

**Material and methods:** An electronic search of Medline-PubMed, Web of Science and Scopus databases for patients with oral squamous cell carcinoma undergoing surgical excision treatment with positive versus negative margins, published up to December 2022, was performed.

**Results:** Of 587 potentially eligible articles, 17 met the inclusion criteria. 7 articles described the influence of surgical margins on survival rate and three on local recurrence. Others 7 on both rates. In the group of patients with negative margins, local recurrence rates were 13%, 9.3%, 11%, 22%, 3.8%, 23%, 13%, 35%, 11.5% and in patients with positive margins were respectively 45%, 14.2%, 28%, 50%, 9%, 35%, 35%, 35%, 88%, 19.6%. Survival rates in patients with negative margins were 76.1%, 72%, 78%, 87%, 55.2%, 91%, 74%, 81%, 80%, 66.2%, 76%, 62.9%, 71.2%, 71.5%, 75.3% and in patients with positive margins were respectively 46.7%, 19%, 42%, 91%, 29.2%, 85%, 53%, 54%, 28%, 50%, 19%, 12.5%, 58.1%, 56.4%, 62.3%.

**Conclusion:** Despite limitations, negative surgical margins seem to achieve a higher success of excision, observable by a lower local recurrence rate, as well as a higher survival rate of patients compared to positive surgical margins.



### 3. PALABRAS CLAVE

- I. Oral squamous cell carcinoma
- II. Squamous cell carcinoma of head and neck
- III. Oral cancer
- IV. Surgical procedure
- V. Margins of excision
- VI. Positive margins
- VII. Negative margins
- VIII. Tumor free margins
- IX. Survival
- X. Survival rate
- XI. Local Recurrence
- XII. Neoplasm recurrence, local



## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 Concepto

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es un tumor maligno que deriva del epitelio de revestimiento de la mucosa de la cavidad oral. Se engloba en el grupo de los tumores de cabeza y cuello. Tradicionalmente, se define de células escamosas porque en la cavidad oral, el 90% de los cánceres se originan histológicamente en ese tipo de células (1). Tiene diferentes niveles de diferenciación y propensión a la metástasis en los ganglios linfáticos (1,2).

### 4.2 Epidemiología

El COCE constituye el 2-3% del total de los cánceres, ocupando el décimo lugar en prevalencia. El COCE representa la sexta causa de muerte por cáncer (1) y su gravedad se debe al alto porcentaje de casos que se diagnostican en estadio avanzado (1,2).

El cáncer oral es de dos a tres veces más frecuente en hombres que en mujeres en la mayoría de los grupos étnicos (1). Aunque se presenta con mayor prevalencia en hombres de edad comprendida entre los 50 y los 70 años, en los últimos años la demografía está sufriendo modificaciones y no es raro verlo en mujeres jóvenes sin factores de riesgo. La relación hombre-mujer pasó en los últimos años de 10:1 a 2:1 (1).

Según trabajos recientes, la incidencia anual es elevada y está en aumento, ya que supera los 300.000 casos diagnosticados (1). La mortalidad anual es de unos 145.000 fallecimientos (1). Aproximadamente el 80% de los pacientes son fumadores y el 50% tienen hábito alcohólico, siendo la frecuencia de cáncer oral 100 veces mayor en grandes fumadores y bebedores (1–3).

Entre otros factores de riesgo estarían el virus del papiloma humano (HPV tipos 16 y 18) con una prevalencia menor (23,5%), y la radiación ultravioleta, relacionada con el carcinoma labial (1).

A pesar de los avances en las técnicas de imagen y en las medidas terapéuticas, la tasa de supervivencia (TS) a los 5 años no ha cambiado significativamente y se mantiene en torno al 50% (2).

### **4.3 Factores etiológicos**

En la literatura científica se han descrito varios factores etiológicos siendo los más comunes:

#### **4.3.1 Consumo de alcohol**

En la literatura se ha descrito una fuerte conexión entre el consumo de alcohol y varios tipos de cánceres (2). Los efectos sinérgicos del consumo de alcohol y del tabaco aumentan el riesgo de padecer un COCE al hacer más permeable el epitelio oral y favorecer la penetración de esas sustancias tóxicas (2). Sin embargo, el consumo crónico de alcohol por sí solo puede provocar un cáncer oral a través de la generación de metabolitos reactivos del oxígeno y la interferencia con el mecanismo de reparación del ADN (2). Además del alcohol ingerido, existen suficientes evidencias para sospechar que el empleo de colutorios con alcohol puede estar relacionado con un aumento en el riesgo de padecer COCE. Las pruebas epidemiológicas demuestran que el riesgo se atribuye a la frecuencia y duración de su uso y a la concentración de alcohol (3).

#### **4.3.2 Dieta y nutrición**

La dieta se considera un factor determinante en el desarrollo del carcinoma oral. La comida presenta nutrientes que tienen mecanismos de acción protectores o perjudiciales para su desarrollo, crecimiento y propagación.

Alimentos como las frutas, las verduras, la curcumina y el té verde pueden reducir el riesgo de cáncer oral (4).

Los factores dietéticos con efecto protector muestran diferentes mecanismos que se complementan y solapan con los efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antiangiogénicos y antiproliferativos (4).

Además del hierro, la carne roja natural contiene otros componentes, como los nitratos y los nitritos, que pueden contribuir al desarrollo del cáncer oral (4).

#### **4.3.3 Tabaco**

Los fumadores tienen 5-9 veces más riesgo de padecer un carcinoma oral con respecto a los no fumadores. Cualquier forma de tabaco es carcinogénica y favorece la aparición de tumores primarios o bien la transformación maligna de las lesiones potencialmente malignas (3,5). El tabaquismo pasivo conlleva también un incremento de este riesgo. El consumo de tabaco es uno de los factores de riesgo modificables más relevantes de COCE.

#### **4.3.4 Virus del papiloma humano (VPH)**

El VPH tiene un tropismo específico por los epitelios poli estratificados escamosos, como es la mucosa oral, donde puede producir la aparición de lesiones epiteliales hiperplásicas con características carcinomatosas.

Los VPH de alto riesgo, como el 16 y el 18, son los que provocan lesiones epiteliales que pueden progresar a un carcinoma de células escamosas (6). Algunas manifestaciones orales provocadas por ese virus son el condiloma acuminado, la verruga vulgar y la hiperplasia epitelial focal (5).

La incidencia de carcinomas escamosos orales relacionados con el VPH en Estados Unidos o en países del norte de Europa supera el 60% del total de los casos (6).

En un estudio sobre el impacto del papiloma virus en pacientes afectos de COCE, se obtuvieron resultados VPH+ en varias de las localizaciones estudiadas: trígono retromolar, encía, lengua y suelo de boca (6).

#### **4.4 Características clínicas**

Cualquier lesión de la cavidad oral que no se resuelva en 2-3 semanas debe hacer sospechar de una neoplasia maligna (7). La sintomatología suele aparecer en las lesiones más avanzadas, soliendo ser asintomática en fase inicial. En las lesiones de mayor tamaño, suele haber presencia de dolor intenso, sobre todo cuando se localiza en la lengua. Otras manifestaciones son el sangrado, la movilidad dental, problemas respiratorios, disfonía, disfagia y parestesias. El carcinoma oral puede originarse de *novo* o progresar desde una lesión pre-cancerosa, como pueden ser una leucoplasia o una eritroplasia.

Suele aparecer como una tumoración ulcerada e indurada, acompañada frecuentemente de adenopatías cervicales. El tamaño de las lesiones puede variar desde milímetros hasta varios centímetros. Las localizaciones más frecuentes en el 75-80% de casos son: la lengua, el suelo de la boca y el paladar blando (7).

Es fundamental distinguir si el paciente lo vemos en un estadio inicial o en un estadio avanzado. Las lesiones precancerosas son precursoras de COCE y las más frecuentes son la leucoplasia, eritroplasia, liquen plano, leucoplasia verrugosa proliferativa.

Con menor frecuencia, los cánceres de la cavidad oral pueden presentarse como una lesión quística alrededor de un diente, que imita aquella de un quiste odontogénico (7).

En fases avanzadas se pueden presentar en una de las tres formas clínicas siguientes: ulceración, tumoración exofítica o formas mixtas combinadas de úlceras y tumoraciones (7). La ulcerada es la forma más frecuente y consiste en una úlcera irregular de tamaño variable, profunda, de bordes evertidos, fondo sucio, consistencia dura e infiltrada en profundidad al tacto (7). La lesión exofítica se caracteriza por necrosis superficial y palpación dura (7).

#### **4.5 Diagnóstico**

Aunque el COCE puede surgir en la mucosa oral sana, la mayoría de los cánceres se desarrollan a partir de lesiones potencialmente malignas (leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia) (7,8). Por esta razón, las úlceras o los cambios blancos/rojos en la mucosa de origen desconocido, o que persisten durante más de dos o tres semanas después de eliminar la posible causa, requieren una biopsia y un examen histopatológico (8).

El COCE es un candidato para el cribado, ya que se considera que la mayoría de los casos están precedidos por lesiones potencialmente malignas, cuya identificación y tratamiento temprano, influyen en el pronóstico del tumor, y, por lo tanto, de los pacientes.

El método más recomendable para el diagnóstico del COCE es un examen sistemático, que incluye una historia completa con antecedentes médicos, hábitos nocivos y un examen clínico extraoral e intraoral. En cuanto al diagnóstico definitivo, será dado por la biopsia y el estudio histopatológico, mientras se consideran complementarias las técnicas de tinción celular y aquellas basadas en luz (quimiofluorescencia y autofluorescencia), las técnicas de imagen y aquellas genéticas.

La autoexploración puede ser una herramienta de diagnóstico útil ya que permite detectar lesiones en su fase más temprana y actuar de forma rápida. Para llevar a cabo este procedimiento hay que seguir unos pasos determinados realizando examen a boca cerrada y a boca abierta de las estructuras anatómicas extraorales y orales (9).

#### **4.5.1 Examen a boca cerrada**

- Cara: exploración de la simetría facial y de bultos.
- Cuello: exploración sistemática de los ganglio linfáticos.

#### **4.5.2 Examen a boca abierta**

- Labios: palpación del labio buscando zonas duras, manchas o zonas dolorosas.
- Mucosa yugal: buscamos manchas o alteraciones de la mucosa normal.
- Paladar: se buscará cualquier cambio de coloración o protuberancia. Además se exploran el paladar blando, la úvula y los pilares amigdalinos.
- Encía: se buscan cambios de coloración, nódulos o tumoraciones.
- Lengua: se buscan úlceras, zonas de hemorragia, zonas blancas, movilidad limitada, dolor.
- Suelo de la boca: se buscan nódulos, protuberancias o tumoraciones.

#### **4.5.3 Procedimientos no invasivos o mínimamente invasivos**

Técnicas diagnósticas que se recomiendan para evaluar el potencial maligno de la lesión, y entonces determinar si la biopsia quirúrgica es necesaria (8). Se incluye dentro de esas técnicas el diagnóstico fotodinámico, la auto fluorescencia y la citología oral moderna (8).

#### **4.5.4 Pruebas radiográficas**

Las exploraciones radiológicas son apropiadas para estadificar el tumor, es decir, evaluar las dimensiones del tumor primario y la invasión de las estructuras adyacentes o de metástasis a distancia. Las modalidades de imagen utilizadas habitualmente en la evaluación del cáncer oral son la ortopantomografía (OPG), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la ecografía (US) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (8).

#### **4.5.6 Ortopantomografía**

Prueba útil para evaluar la dentición, así como la altura de la mandíbula en caso de que sea necesario extirpar parte de esa (8).

#### **4.5.7 Tomografía computarizada (TC)**

Excelente método de diagnóstico para valorar adenopatías cervicales, tumores faciales y su extensión, esqueleto óseo facial, cáncer de laringe e hipofaringe (8).

En las imágenes de TC se aprecian claramente las estructuras superficiales, incluyendo los vasos sanguíneos y los cambios epiteliales y subepiteliales.

Esta técnica resulta útil para el cribado ya que proporciona información útil como la delimitación de zonas de malignidad, múltiples lesiones, así como los márgenes de las lesiones (8,10).

#### **4.5.8 Resonancia magnética (RM)**

Excelente en el diagnóstico del cuello para evaluar la infiltración neural y peri neural, la extensión del tumor hacia la mandíbula o el maxilar. Tiene menor resolución espacial que la TC pero mayor resolución en contraste (8).

#### **4.5.9 Ecografía**

Se utiliza de forma intraoral cuando el tumor permita un fácil acceso, o más comúnmente para evaluar los ganglios cervicales. Permite detectar abscesos, quistes, metástasis, adenopatías, glándulas salivales. Se puede combinar con la punción por aspiración de aguja fina (PAAF) para visualizar los ganglios cervicales sospechosos y conseguir un resultado más certero (8).

#### **4.5.10 Tomografía por emisión de positrones (PET)**

Exploración funcional mediante un radio trazador por vía intravenosa que es captado por las células con una alta tasa metabólica. Se utiliza con mayor frecuencia en casos avanzados (estadio 3 o 4 de la enfermedad, o en casos de rescate/recurrencia) y en la evaluación de la enfermedad metastásica (8).

#### **4.5.11 Biopsia o estudio histológico**

#### **4.5.12 Biopsia líquida**

Análisis de material procedente del tumor a partir de una muestra de fluidos como la sangre, la saliva o la orina. El objetivo es el descubrimiento de marcadores, con el fin de conseguir un diagnóstico más precoz del COCE y establecer una terapia efectiva (8,10).

La saliva es un factor importante para la búsqueda de marcadores tumorales que permitan un diagnóstico precoz y una predicción de la agresividad (8).

#### **4.5.13 Biopsia convencional**

Una técnica de biopsia adecuada implica tener una anchura de tejido extirpado suficiente, una manipulación correcta del tejido y una presentación sin contaminación para ayudar a conseguir un diagnóstico definitivo preciso (11).

El diagnóstico definitivo del COCE se consigue mediante la obtención de una muestra de tejido de la lesión (8,11,12). Existen principalmente dos tipos de biopsias, las incisionales (BI) y las excisionales (BE).

Generalmente se prefiere la biopsia incisional, en el margen de la lesión con tejido normal, a una profundidad adecuada, para que el patólogo pueda evaluar la invasión del tumor a través de la lámina propia (7,10). Es posible que la BI no proporcione una muestra representativa de tejido que permita evaluar el grado de displasia o la presencia de COCE, por lo que el riesgo de conversión maligna podría medirse con mayor precisión a partir de la BE (10). La BE que se realiza con bisturí frío debe respetar un margen de seguridad de 1 mm, sin embargo, si se realiza con láser de CO2, los márgenes de seguridad deben ampliarse incluso hasta los 5mm para que el patólogo esté seguro de la completa escisión (10,12).

#### **4.5.14 Indicaciones generales de la biopsia oral (12)**

- Lesiones sospechosas de malignidad, lesiones precancerosas y ulceraciones crónicas de causa desconocida.
- Diagnóstico de ciertos trastornos sistémicos (amiloidosis y síndrome de Sjögren).
- Lesiones aparentemente inflamatorias que no mejoran en las dos semanas posteriores a la eliminación de los irritantes locales.
- Lesiones que interfieren con la función oral (hiperplasias fibrosas, tumoraciones óseas etc...)

- Tumorações intersticiales linguales, bucales o labiales.
- Lesiones óseas radiotransparentes o radiopacas.
- Lesiones de etiología desconocida, particularmente cuando se asocian con dolor, parestesia o anestesia.

## 4.6 Estadiaje

La estadificación se realiza de acuerdo con el Manual de Estadificación del Cáncer de la Comisión Conjunta Americana del Cáncer (AJCC) (la versión 8 que se describe a continuación se utiliza desde el 1 de enero de 2018) (13).

La estadificación del cáncer de la cavidad oral sigue la clasificación **TNM**: T = tumor, N = estado ganglionar, M = metástasis.

### 4.6.1 Clasificación *TNM*

**-Clasificación T:** T indica el tamaño y la extensión del tumor.

Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma <i>in situ</i></li> </ul>
T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor 2cm y 5mm de profundidad de invasión (DOI)</li> </ul>
T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor de (2 cm) y (&gt;5mm - &lt;10mm) DOI</li> <li>• Tumor (&gt;2cm - &lt;4cm) y 10mm DOI</li> </ul>
T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor (&gt;4cm) o (&gt;10mm) DOI</li> </ul>
T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor moderadamente avanzado o muy avanzado</li> </ul>
T4a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor invade maxilar o mandíbula, afecta nervio alveolar inferior, afecta la piel de la cara o el seno maxilar.</li> </ul>
T4b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor invade espacios masticatorios, apófisis pterigoides, base de cráneo o infiltración de carótida.</li> </ul>

**-Clasificación N:** N indica el número de ganglios linfáticos cercanos que se ven afectados.

<i>N0</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay adenopatías.</li> </ul>
<i>N1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis en 1 ganglio ipsilateral de menos de 3cms y ausencia de rotura capsular (RC).</li> </ul>
<i>N2a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis en 1 ganglio ipsilateral de menos de 3 cm y presencia RC.</li> <li>• Metástasis en 1 ganglio ipsilateral mayor de 3cm, pero menor de 6cm sin RC.</li> </ul>
<i>N2b</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de ellos mayor de 6cm y sin RC.</li> </ul>
<i>N2c</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis bilaterales o contralaterales, ninguno de ellos mayor de 6cm y sin RC.</li> </ul>
<i>N3a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis en 1 ganglio de más de 6cm y sin RC.</li> </ul>
<i>N3b</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis en un nódulo ipsilateral y único de más de 3cm y RC</li> <li>• Metástasis en múltiples nódulos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales que tengan RC</li> </ul>

**-Clasificación M:** La M indica la presencia de metástasis. Esto significa que el cáncer se diseminó del tumor primario a otras partes del cuerpo.

<i>M0</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin metástasis a distancia</li> </ul>
<i>M1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con metástasis a distancia</li> </ul>

#### 4.7 Tratamiento

El enfoque de tratamiento está determinado por la localización anatómica, el estadio, las características clínicas, las consideraciones funcionales y las preferencias del paciente.

Los objetivos del tratamiento incluyen el control loco-regional del tumor, la preservación o la restauración estético-funcional, la minimización de las secuelas del tratamiento, mejorar la calidad de vida y prevenir la recidiva de segundos tumores.

El diagnóstico y el tratamiento tempranos siguen siendo la clave para mejorar la supervivencia de los pacientes (1,14,15).

Las principales modalidades de terapia curativa para el COCE locorregionalmente confinado son la resección quirúrgica, la radiación y la terapia sistémica (14–16).

En los pacientes con un cáncer primario pequeño sin afectación ganglionar, o con afectación de un solo ganglio, pueden alcanzarse tasas de curación superiores al 80% con una sola modalidad de intervención (resección quirúrgica o radiación) (14).

En caso de fracaso de tratamiento limitado a una única opción, la combinación de las modalidades terapéuticas ofrece una válida alternativa que conlleva a una alta probabilidad de curación (14). Para los tumores con un estadio tumoral o ganglionar más avanzado, la radioterapia y/o quimioterapia postoperatoria, parecen reducir el riesgo de recidiva y mejorar la supervivencia (14).

Las características patológicas indicativas de mayor riesgo de recurrencia local (RL) incluyen la extensión extranodal, márgenes quirúrgicos positivos, la invasión perineural. Cuando éstos están presentes, la administración de quimioterapia combinada con la radioterapia mejora aún más la supervivencia (14).

#### **4.7.1 Carcinoma en estadio temprano.**

El estadio temprano incluye los cánceres p16-negativo y los clasificados como T1-2/N0/M0 (estadios I y II). La enfermedad temprana debe tratarse, en la medida de lo posible, con un tratamiento de una sola modalidad, bien cirugía o radioterapia (16,17). Los avances en la resección mínimamente invasiva, como la resección transoral robótica y el láser, han ampliado las indicaciones para el tratamiento quirúrgico primario.

En caso de fracaso del tratamiento tras cirugía, el tratamiento alternativo radioterápico ofrece una alta probabilidad de curación (17). Para la enfermedad en estadio I, se recomienda un régimen de fraccionamiento estándar con una dosis para el tumor primario que oscila entre 66 y 70 Gy (17). En estadio II, se recomienda una dosis de administración ligeramente más intensa (por ejemplo,

80,5 Gy) o una RT moderada con una dosis similar (por ejemplo, 66-70 Gy administrados en 33-35 fracciones de 2 Gy durante 5-6 semanas) (17).

#### **4.7.2 Carcinoma en estadio avanzado.**

La enfermedad localmente avanzada se define como un cáncer p16 negativo en estadio III o IV, o un cáncer de orofaringe T3-4/N0-3 y T0-4/N1-3 p16 positivo (17).

La opción terapéutica estándar para el COCE avanzado es la cirugía combinada con la RT (17). La RT primaria es el tratamiento estándar en COCE no resecables y también está indicada en pacientes resecables cuando el pronóstico es pobre y no se justifica la cirugía (17).

#### **4.7.3 Quimioterapia (QT)**

En los últimos años, la quimioterapia se ha convertido en una modalidad de tratamiento paliativa o bien dirigida a los COCE locorregionalmente avanzados. Aunque en general no es una modalidad curativa por sí sola para los tumores orales, puede utilizarse antes de la cirugía (inducción), simultáneamente con la irradiación (quimiorradioterapia) o tras la cirugía (18).

La quimiorradioterapia adyuvante es ahora casi estándar en el tratamiento de los cánceres avanzados de cabeza y cuello (18). Los protocolos farmacológicos habituales incluyen cisplatino o inhibidores del factor de crecimiento epidérmico como cetuximab, los cuales se han demostrado beneficiosos para aumentar la supervivencia (7,18).

#### **4.7.4 Tratamiento de las metástasis cervicales**

La presencia de metástasis cervicales a partir del COCE es el principal factor pronóstico de supervivencia (19–21). La afectación linfática regional disminuye la supervivencia en aproximadamente un 50% de casos (19).

La evaluación y el tratamiento de los ganglios linfáticos del cuello son de suma importancia. La disección radical del cuello ha sido y sigue siendo considerada el *gold standard* para el tratamiento quirúrgico de las metástasis ganglionares del COCE (19).

La cirugía implica el vaciamiento cervical, que consiste en la extirpación del tejido ganglionar y las fascias del cuello. Se realiza siempre que existan

metástasis cervicales (vaciamiento terapéutico) o de forma electiva (vaciamiento electivo) en los estadios N0 ya que el índice de metástasis ocultas es del 20-40% (19,20). La profundidad de invasión y el grado de diferenciación son otros factores para tener en cuenta a la hora de indicar o menos un vaciamiento cervical en un cuello negativo (19).

Las metástasis viajan primero desde el tumor primario al “ganglio centinela”, que es el primer ganglio linfático que encuentran las células tumorales al intentar diseminarse a través del sistema linfático (19–21). A partir de éste, se diseminan al resto de ganglios.

El ganglio centinela puede ser identificado y extirpado y en caso en que no contenga células tumorales, no sería necesario realizar el vaciamiento (19,20). La técnica consiste en la inyección de un radioisótopo (tecnecio99) alrededor del tumor que posteriormente es localizado en el cuello mediante una gammacámara en el ganglio centinela, el cual se extirpa y analiza. Se utiliza para los estadios iniciales I y II.

La disección selectiva del cuello se considera apropiada para la mayoría de los cánceres orales primarios con riesgo de presentar metástasis oculta (20).

Los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos cervicales regionales clínicamente palpables o radiológicamente diagnosticados requieren una disección completa de todos los ganglios linfáticos laterales del cuello (20).

En la actualidad, las tasas de control tumoral a los 5 años para el cáncer oral en estadios tempranos se sitúan entre el 75% y el 85% (20); sin embargo, en estadios avanzados cuales el III y el IV, las tasas de supervivencia a los 5 años son mucho más bajas, siendo esas entre el 40% y el 60% (20).

#### **4.8 Pronóstico**

Comparando los resultados de pacientes varones y mujeres con COCE se aprecia una mayor proporción varón-mujer (2:1) (22).

En cuanto a la edad, el COCE es más común en pacientes varones en la cuarta y quinta década, mientras en mujeres es más común en la séptima década (22).

Los antecedentes y la biología humana juegan un papel importante en casos más agresivos de las lesiones (23).

En cuanto a la raza, hay evidencias que indican que el origen étnico puede desempeñar un papel importante en la supervivencia de los pacientes, con la observación de tasas de supervivencia más bajas entre las personas de raza negra (23).

Los pacientes con COCE suelen diagnosticarse tarde, lo que influye negativamente en su pronóstico (22,23).

En cuanto al tratamiento, una sola modalidad terapéutica se asoció a tasas de supervivencias más bajas que el uso de terapias combinadas (23).

Según la localización anatómica, las tasas de supervivencia más bajas se han relacionado con COCE en la base de la lengua y en la orofaringe. Se observó que las metástasis locorregionales eran más frecuentes en estos casos debido a la importante vascularización linfática de la región (23).

Se ha descrito que la presencia de comorbilidades es un factor que afecta negativamente el pronóstico del paciente (23).

Los márgenes de seguridad del tumor son otro factor pronóstico de relevante importancia y, de hecho, representan el tema sobre el cual se enfoca esta revisión sistemática.

El margen quirúrgico requiere una distancia definida más allá del tumor invasor, y se sugieren unos 5 mm de tejido sano alrededor (24,25); sin embargo, algunos investigadores han sugerido que 3 mm de tejido sano circundante es suficiente como margen de seguridad (24,25).



## 5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### ***JUSTIFICACIÓN***

El tratamiento de extirpación quirúrgica del COCE representa la mejor opción terapéutica para eliminar los tumores primarios, evitar la recurrencia y aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes oncológicos (17,18).

Entre las tres distintas modalidades terapéuticas paliativas y curativas como son la quimioterapia, radioterapia y cirugía, se considera que, cuando la enfermedad está localizada en el sitio primario o bien en los ganglios cervicales se prefiere un abordaje quirúrgico (1,7,17,18).

Sin embargo, la cirugía de COCE debe estar bien planificada ya que no está exenta de complicaciones como consecuencia del riesgo de recidiva y de la baja tasa de éxito de la cirugía.

La planificación de tratamiento resulta fundamental ya que consiste en evaluar los márgenes de seguridad, establecer los milímetros necesarios de extirpación, evaluar la necesidad de inclusión de los márgenes, todo eso con el fin de prevenir las recidivas, aumentar la supervivencia de los pacientes y conseguir éxito en el tratamiento quirúrgico.

La inclusión de los márgenes de seguridad del COCE, tiene el intento de superar las limitaciones causadas por el tratamiento quirúrgico incompleto. Además, la exclusión de los márgenes de seguridad aumenta el riesgo de las complicaciones post-tratamiento. Por otra parte, debido a que la inclusión involucra tejido sano, pero con riesgo de multiplicación y replicación celular, podría traducirse en menor recurrencia del cáncer y mayor esperanza de vida y supervivencia de los pacientes.

Existen diferentes revisiones sistemáticas publicadas sobre el tratamiento quirúrgico del COCE que tratan la evaluación de la influencia de los márgenes de seguridad sobre la recurrencia y la supervivencia (17,18,24,25). Sin embargo, en estas revisiones además de evaluar los márgenes de seguridad se describen modalidades terapéuticas accesorias como son la radioterapia y la quimioterapia (15,16,18).

Los artículos más relevantes han sido aquellos enfocados a evaluar el procedimiento quirúrgico sin tener en cuenta los demás tratamientos, con el fin

de justificar nuestra hipótesis excluyendo factores ajenos a nuestro enfoque de trabajo.

La presente revisión sistemática se ha enfocado en evaluar las diferencias en el pronóstico del cáncer y del paciente cuando en el procedimiento se incluyen o excluyen los márgenes de seguridad.

Por lo anteriormente mencionado, se creyó justificado realizar una revisión sistemática de la literatura que evaluase ambas técnicas, la inclusión de los márgenes y su exclusión, con el objeto de analizar la recurrencia del COCE, la tasa de supervivencia a largo plazo de los pacientes y el éxito del tratamiento quirúrgico.

### ***HIPÓTESIS***

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que la inclusión de márgenes de seguridad conseguirá una menor recurrencia del COCE y una mejor tasa de supervivencia de los pacientes y éxito del tratamiento en comparación con la falta de inclusión de los márgenes a la hora de realizar un tratamiento de extirpación quirúrgica del COCE primario.

Sin embargo, la técnica más conservadora, se asociará con un mayor número de recurrencias y una menor tasa de supervivencia y de éxito de la cirugía.



## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo principal**

1. Evaluar el éxito de la extirpación quirúrgica con inclusión de márgenes de seguridad respecto a la técnica quirúrgica sin inclusión de márgenes de seguridad para el tratamiento de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas.

### **6.2 Objetivos secundarios**

2. Evaluar la tasa de recurrencia del COCE del grupo de pacientes con márgenes positivos respecto al grupo con márgenes quirúrgicos negativos.
3. Evaluar la tasa de supervivencia a los 2, 3 o 5 años del grupo de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos respecto al grupo con márgenes quirúrgicos negativos.



## 7. MATERIALES Y METODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (26).

### 7.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos *Medline-PubMed* (United States National Library of Medicine), *Web of Science* y *Scopus* para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de extirpación quirúrgica con inclusión de los márgenes de seguridad versus sin inclusión de los márgenes, publicados hasta diciembre de 2022 para responder a la siguiente pregunta: “*En pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a un procedimiento de extirpación quirúrgica, la cirugía incluyendo márgenes de seguridad consigue reducir la recurrencia del cáncer y mejorar la tasa de supervivencia con respecto a la cirugía sin inclusión de márgenes de seguridad?*”.

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

**P** (población): Pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de extirpación quirúrgica.

**I** (intervención): Cirugía con inclusión de márgenes de seguridad.

**C** (comparación): Cirugía sin inclusión de márgenes de seguridad.

**O** (resultados): Éxito evaluado a través de:

**O1**: Recurrencia del carcinoma oral de células escamosas.

**O2**: Tasa de supervivencia.

P	I	C	O
<b>Pacientes con carcinoma oral de células escamosas</b>	<b>Cirugía con inclusión de márgenes de seguridad</b>	<b>Cirugía sin inclusión de márgenes de seguridad</b>	<b>Exito cirugía Supervivencia pacientes Recurrencia del COCE</b>
Oral squamous cell carcinoma (Mesh term)	Surgical procedure (Mesh term)	Negative margins	Survival
Squamous cell carcinoma of head and neck (Mesh term)	Margins of excision (Mesh term)	Tumor free margins (Mesh term)	Recurrence
Oral cancer	Positive margins		Neoplasm recurrence, local (Mesh term)

## 7.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

**Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos; estudios sobre individuos humanos; Publicaciones en inglés; Publicados desde 2012 hasta el 2022.

**Tipo de Paciente:** Pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento quirúrgico.

**Tipo de Intervención:** Cirugía con inclusión de márgenes de seguridad.

**Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que proporcionaran datos relacionados con la inclusión de los márgenes quirúrgicos en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas. Estudios que evaluaran las variables específicas de: la recurrencia del carcinoma oral de células escamosas y la tasa de supervivencia de los pacientes.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, informes de expertos, estudio de un caso, cartas o comentarios al editor, estudios experimentales en animales. Además, los estudios que describen tumores recurrentes y no primarios, carcinomas en localizaciones extraorales, tratamientos de radioterapia y/o

quimioterapia preoperatorio o postoperatorio sin definir los pacientes que solo reciben tratamiento quirúrgico, año de publicación más antiguos de 10 años.

### 7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (*PubMed*, *Scopus* y *Web of Science*) con las siguientes palabras clave: "Oral squamous cell carcinoma", "Squamous cell carcinoma of head and neck" "Oral cancer", "Surgical procedure", "margins of excision", "Positive margins", "Negative margins", "Tumor free margins", "Survival", "Recurrence", "Neoplasm recurrence, local". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente: (("squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "mouth neoplasms"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "oral cancer"[All Fields])) AND ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR (("negative"[All Fields] OR "negatively"[All Fields] OR "negatives"[All Fields] OR "negativities"[All Fields] OR "negativity"[All Fields]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR ("margins"[All Fields] AND "excision"[All Fields]) OR "margins of excision"[All Fields]))) AND ("neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] OR ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields]) OR ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields]) OR "survival rate"[MeSH Terms])) AND (y\_10[Filter]).

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: : ( ALL ( oral AND squamous AND cell AND carcinoma OR squamous AND cell AND carcinoma AND of AND head AND neck OR oral AND cancer ) AND ALL ( surgical AND procedure OR positive AND surgical AND margins OR margins AND of AND excision OR tumor AND free AND margins ) OR ALL ( negative AND surgical AND margin OR negative AND margins AND of AND excision ) AND ALL ( neoplasm AND recurrence, AND local OR recurrence OR survival OR survival AND rate ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2023 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2022 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2017 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2016 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2015 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2014 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2013 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2012 ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "DENT" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTSRCTITLE , "Oral Oncology" ) ).

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: ALL=(oral squamous cell carcinoma OR squamous cell carcinoma of head and neck OR oral cancer) AND ALL=(Surgical Procedure OR Positive Surgical Margin OR Margins of excision OR Tumor Free Margins OR (ALL=(Surgical Procedure OR Positive Surgical Margin OR Margins of excision OR Tumor Free Margins)) OR ALL=(Negative Surgical Margin OR negative margins of excision) AND ALL=(neoplasm recurrence, local OR survival OR recurrence OR survival rate) AND 2023 OR 2022 OR 2021 OR 2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015 OR 2014 OR 2013 OR 2012 (Publication Years) AND Dentistry Oral Surgery Medicine (Web of Science Categories) AND English (Languages).

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de cirugía bucal y patología oral: *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Los estudios duplicados se eliminaron de la revisión.

#### 7.4. Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de intervención, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

#### 7.5. Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de procedimiento (cirugía con inclusión respecto a la falta de inclusión de los márgenes de seguridad), autores con el año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, prospectivo, retrospectivo, serie de casos), número de pacientes, sexo (hombre o mujer), edad (en años), localización del carcinoma (cavidad oral) estadio TNM del carcinoma oral (según la clasificación), tratamiento según tipo de márgenes y milímetros (márgenes positivos <1mm o negativos >5mm), recurrencia (sí o no en porcentaje), tasas de supervivencia de los pacientes (porcentaje), tiempo de seguimiento de los pacientes (en años). Hábito enólico (sí o no) y hábito tabáquico (sí o no).

##### **Variable general**

- **Éxito del tratamiento quirúrgico** reportado mediante la valoración del estadio de COCE de los pacientes afectados, y su posterior evaluación tras la extirpación de los márgenes quirúrgicos mediante la tasa de recurrencia local y la tasa de supervivencia de los pacientes.

##### **Variables específicas**

- **Tasa de recurrencia del COCE (RL):** se recogieron todos los datos de los pacientes que hayan tenido recidiva del carcinoma oral de células escamosas y

se evaluó si en esos casos el tratamiento quirúrgico se realizó con o sin inclusión de los márgenes.

•**Tasa de supervivencia de los pacientes (TS):** la tasa de supervivencia hacía referencia a la presencia o ausencia del COCE en la cavidad oral hasta el final del seguimiento. Se recogieron los datos de todos los pacientes sometidos al tratamiento de extirpación quirúrgica.

## 7.6. Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (FC, AR) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación  $\leq 6$ .

## 7.7. Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de la variable principal fueron agrupadas según el grupo de estudio.

Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferentes tasas de recurrencia local y tasa de supervivencia en función del tipo de margen quirúrgico, fue necesario calcular la media aritmética de esos con el fin de obtener unos resultados más representativos.

En función del tipo de variable a estudiar, para el cálculo de la media aritmética se calculó el número de pacientes que recibieron tratamiento de márgenes positivos (para la tasa de supervivencia y la recurrencia se utilizó el número de pacientes que recibieron tratamiento de márgenes positivos) de cada estudio por el total de tratamientos quirúrgicos de todos los estudios y se multiplicó por el valor de media reportada por cada estudio.

Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio; esto es Grupo de pacientes que recibieron tratamiento de márgenes positivos, y grupo de pacientes que recibieron tratamiento de márgenes negativos.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

## 8. RESULTADOS

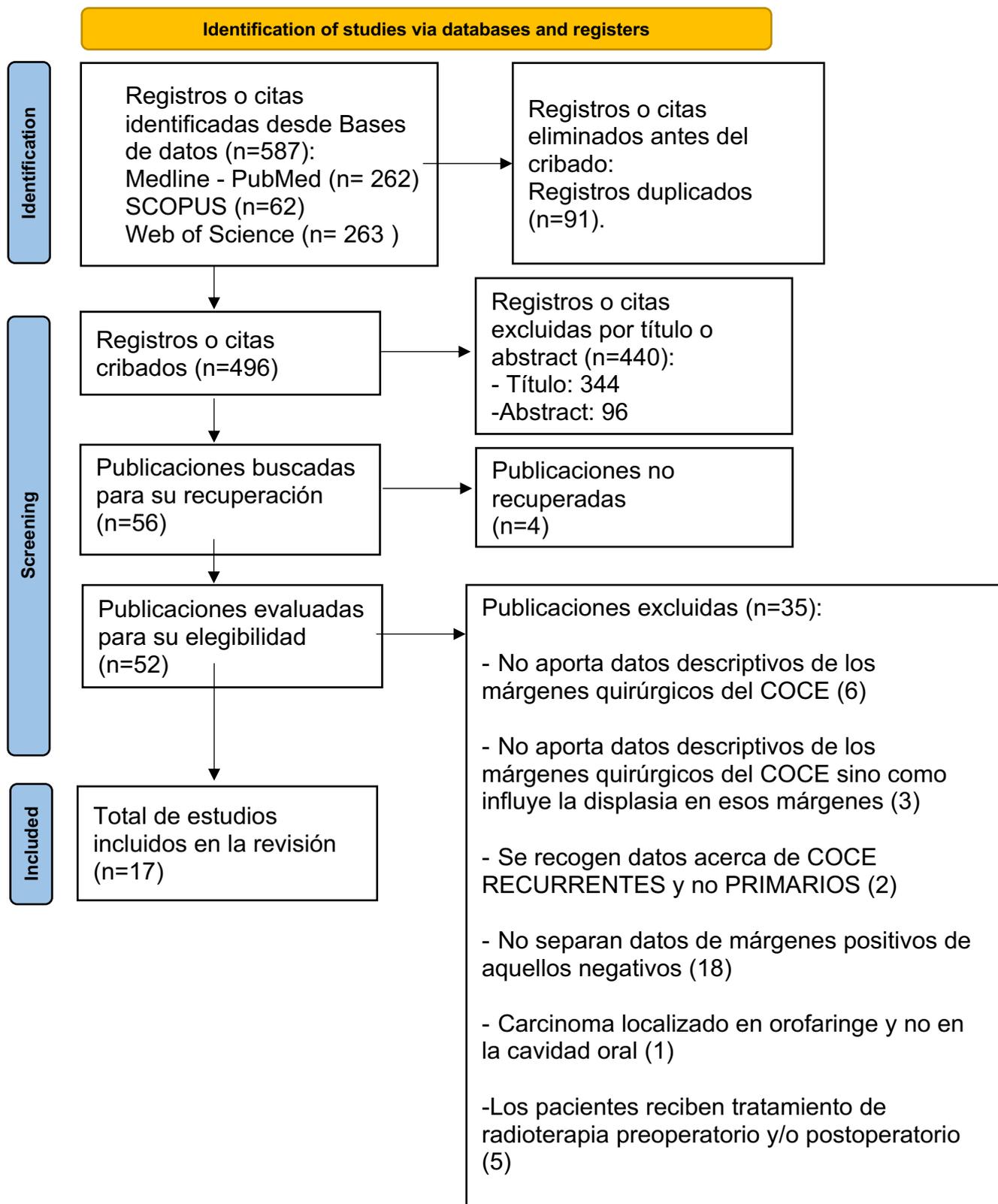
### 8.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 587 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=262), SCOPUS (n=62) y la Web of Science (n=263).

De estas publicaciones, 56 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes.

Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 17 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1).

La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la [Tabla 2](#).



**Fig. 1.** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 2** Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática

<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Du W,Fang Q,Wu Y,Wu J,Zhang X. 2019	BMC Cancer	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE.
Borsetto D,Higginson JA. 2019	J Oral Pathol Med	Se recogen datos acerca de coce RECURRENTES y no PRIMARIOS.
Sarode GS, Choudhary N. 2017	J Contemp Dent Pract	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Singh A,Mair M. 2020	Acta Otolaryngol	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE sino como influye la displasia en esos márgenes.
Piazza C, Grammatica A. 2019	Head & Neck	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Lee DY, Kang SH. 2018	Head & Neck	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Baumeister P,Baumüller K. 2018	Head & Neck	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Choi N, Noh Y. 2017	Journal of Surgical Oncology	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.

Sinha P,Hackman T. 2014	Head Neck	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE.
Kravets OV, Protsyk VS. 2019	Exp Oncol.	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Subramaniam N, Balasubramanian D. 2019	Eur J Surg Oncol.	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Amit M, Na'Ara S. 2016	Head Neck	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Zaman SU, Aqil S. 2018	Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Dejaco D, Steinbichler T. 2018	Head & Neck	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Joseph S, Janakiraman R. 2017	<i>BMJ Open</i>	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Subramaniam N, Balasubramanian D. 2018	Head Neck	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Biasoli ÉR,Valente VB. 2016	J Oral Maxillofac Surg.	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Morisod B, Venara–Vulpe II. 2017	Head & Neck	Carcinoma localizado en orofaringe y no en la cavidad oral

Gil Z, Fridman E, Na'ara S. 2018	Cancer	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE
Weckx A, Riekert M. 2019	Oral Oncology	Se recogen datos acerca de coce RECURRENTES y no PRIMARIOS
Chen TC, Chang HL. 2019	Oral Oncology	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE sino como influye la displasia en esos márgenes
Prabhu AV, Sturgis CD. 2017	Oral Oncology	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos
Chang AM, Kim SW. 2013	Oral Oncology	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos
Pu Y, Wang Y. 2016	J Oral Maxillofac Surg.	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE sino como influye la displasia en esos márgenes.
Liu T, David M. 2019	Oral Oncology	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE
EI-Fol HA, Noman SA. 2015	J Craniomaxillofac Surg.	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.

Garzino-Demo P,Zavattero E. 2016	J Craniomaxillofac Surg.	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE
Wunschel M, Neumeier M. 2021	Clin Oral Investig	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Brinkman D, Callanan D. 2020	Oral Oncology	Los pacientes reciben tratamiento de radioterapia preoperatorio y/o postoperatorio.
Szewczyk M, Golusiński W. 2017	The Laryngoscope	Los pacientes reciben tratamiento de radioterapia preoperatorio y/o postoperatorio.
Daniell J, Udovicich C. 2020	Oral Oncology	Los pacientes reciben tratamiento de radioterapia preoperatorio y/o postoperatorio.
Solomon J,Hinther A, Matthews TW. 2021	J of Otolaryngol - Head & Neck Surg	Los pacientes reciben tratamiento de radioterapia preoperatorio y/o postoperatorio.
Aseem Mishra, Akshat Malik. 2019	European Journal of Surgical Oncology	Los pacientes reciben tratamiento de radioterapia preoperatorio y/o postoperatorio.

S. Yamada, H. Kurita. 2015	Int. J. Oral Maxillofac. Surg.	No separan datos de márgenes positivos de aquellos negativos.
Lauren Hum MD, <i>DMD et al.</i> (2020)	Head & Neck	No aporta datos descriptivos de los márgenes quirúrgicos del COCE

## 8.2. Análisis de las características de los estudios revisados

Los resultados descriptivos de las características y variables de cada uno de los 17 estudios incluidos en la presente revisión sistemática se presentan en la [Tabla 3](#).

De los 17 artículos incluidos en la presente revisión, todos describían el tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas realizando una comparativa entre el grupo de pacientes que presentaba márgenes positivos y el grupo que presentaba márgenes negativos (28–44).

Los estudios de los artículos incluidos se realizaron en los siguientes países: Taiwán (28,35,42) , Estados Unidos (29,31,32,44) , Irlanda (30), Países Bajos (33), China (34), Reino Unido (36,37), India (38,41), España (39), Alemania (40), Japón (43).

En cuanto al tipo de estudio, se han incluido 15 estudios de cohorte retrospectivos (CR) (28,29,31–39,41–44), 1 estudio de cohorte ambispectivo (CA) (30), 1 estudio de cohorte prospectivo (CP) (40).

En total, 7 artículos describían la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia de los pacientes (28,34,36,37,39,42,44) y 3 artículos definían la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la recurrencia local del carcinoma oral de células escamosas (30,31,41). Otros 7 artículos describían la influencia de los márgenes quirúrgicos tanto sobre la tasa de supervivencia de los pacientes como sobre la recidiva local del COCE (29,32,33,35,38,40,43).

Los 17 estudios incluidos en el análisis final tenían poblaciones heterogéneas en cuanto al tamaño de la muestra, el estadio del carcinoma, las características del tumor, las variables notificadas y las modalidades de tratamiento. Los objetivos detallados y las características de los sujetos de cada estudio se resumen en la [tabla 3](#).

Se trataron un total de 43.457 pacientes. De la totalidad de pacientes de los 17 estudios, se pudo destacar que 34.002 (80%) recibieron únicamente tratamiento quirúrgico sin recibir tratamiento adyuvante.

Con respecto a los márgenes quirúrgicos, 3.100 presentaban márgenes positivos (7%) y 31.366 presentaban márgenes negativos (72%).

Los demás pacientes se clasificaron como márgenes cercanos, es decir, ni positivos ni negativos, por lo tanto, se incluyeron en los resultados de nuestra revisión sistemática sin tener en cuenta la influencia sobre la recurrencia y la supervivencia de los pacientes.

En cuanto al sexo, se trataron un total de 29.411 hombres (67%), y un total de 13.365 mujeres (31%) (28–35,37–44). Este dato fue muy significativo con respecto a la prevalencia epidemiológica de afectación por sexo.

1 estudio no proporcionó datos acerca del sexo de los pacientes (36).

En cuanto a la edad de los pacientes tratados, hubo heterogeneidad según el tipo de estudio, sin embargo, el rango de edad general fue desde los 19 hasta los 99 años, destacando como media más prevalente los 50-60 años de edad.

De los 17 artículos incluidos, solamente 4 artículos describían la presencia de hábitos tabáquico y/o enólico de los pacientes tratados (33,34,40,42).

En cuanto a la localización del COCE, cabe destacar que hubo heterogeneidad según el tipo de estudio, calculando una media total de 6.024 en mucosa yugal (14%), 791 labiales (2%), 8.524 en la lengua (19%), 2.266 en encía (5%), 1.354 en el suelo de boca (3%), 317 en el paladar (1%), 175 alveolares (0,4%) y 80 localizados en el trígono retromolar (0,18%).

Los demás carcinomas no se pudieron evaluar según la localización ya que, por el tema de la heterogeneidad, en algunos estudios se describe que se encuentran en 'otras localizaciones' (28,29,31,36,37,39,40).

Con respecto al estadiaje TNM, resultó complejo agrupar los pacientes por el tamaño y la extensión, ya que en algunos estudios se calculó el total de

pacientes por cada T (T1 o T2 o T3) mientras que en otros se agruparon por grupos T1-T2 y T3-T4. Lo mismo ocurrió con el número de ganglios linfáticos implicados (N).

Cuando se calcularon los porcentajes de estadios T de todos los estudios, aproximadamente el 74% eran T1/T2 y el 17% T3/T4.

Cuando se calcularon los porcentajes de estadios N de todos los estudios, aproximadamente el 86% eran NO, 4% eran N1, 5% eran N2, 5% eran N3.

1 estudio no reportó datos descriptivos del estadiaje del COCE de los pacientes (30).

La mayoría de los estudios incluidos definieron el estado de los márgenes de forma similar. Negativo se definió sistemáticamente como >5 mm y positivo se definió como <1 mm (28–32,34–36,38,40,42–44).

Otros autores describieron que los márgenes se clasifican como negativos, cuando la distancia es mayor a 5mm, y positivos cuando esa distancia es inferior a 2 mm (37,39).

Otra clasificación fue diferenciar los márgenes negativos como mayores de 7.6mm y positivos como menores a 2mm (41).

De los 17 estudios incluidos en la presente revisión sistemática, la totalidad de ellos incluía información específica sobre el tratamiento recibido por los pacientes, proporcionado datos acerca de aquellos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante y aquellos que no lo recibieron. Este dato resultó útil para calcular el total de pacientes que únicamente recibieron tratamientos quirúrgicos, con el fin de conseguir resultados representativos y exclusivos de la influencia de ese tratamiento sobre la recurrencia y la tasa de supervivencia de los pacientes (28–44). Se indicó por cada estudio el total de pacientes incluidos, y el total de pacientes que recibieron únicamente tratamiento quirúrgico.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 5 años (28,32,34,36,37,40,42,43), de 3 años (33,39) y de 2 años (38,44) (Tabla 3).

Entre todos los estudios con resultados de supervivencia a los 5 años, las tasas de supervivencia entre los pacientes con márgenes negativos oscilaron entre el 55,2% y el 91%, y para los pacientes con márgenes positivos oscilaron entre el 12,5% y el 85% (28,29,32,34–37,40,42,43).

Entre todos los estudios con resultados de supervivencia a los 3 años, las tasas de supervivencia entre los pacientes con márgenes negativos oscilaron

entre el 66.2% y el 87%, y para los pacientes con márgenes positivos oscilaron entre el 50% y el 91% (33,39).

Entre todos los estudios con resultados de supervivencia a los 2 años, las tasas de supervivencia entre los pacientes con márgenes negativos oscilaron entre el 71,5% y el 80%, y para los pacientes con márgenes positivos oscilaron entre el 28% y el 62,3% (38,44).

En cuanto a la recurrencia local, la incidencia para los pacientes con márgenes positivos osciló entre el 4 y el 88,5% y para los pacientes con márgenes negativos entre el 1% y el 88%% (29–33,38,40,41,43).

Al comparar los márgenes negativos con los positivos, 9 estudios apoyaron estadísticamente nuestra hipótesis para la recurrencia local (29–32,38,40,41), 14 estudios apoyaron nuestra hipótesis para la tasa de supervivencia de los pacientes (28,29,32–40,42–44).

### 8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (45); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas  $>6$  y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación  $\leq 6$ .

11 estudios fueron considerados de bajo riesgo de sesgo (28–32,35,37,38,42–44) y 6 de alto riesgo de sesgo (33,34,36,39–41) (Tabla 4).

La "demostración de no presencia de variable de resultado en el inicio del estudio" fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Tabla 4).

### 8.3.1 Representación del riesgo de sesgo

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016, Estados Unidos)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017, Irlanda)[	★	-	★	★	-	★	★	★	★	7
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017, Estados Unidos)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, Estados Unidos, Washington)	★	★	★	-	★	★	★	★	★	8
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014, Países Bajos)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China)	-	-	★	★	★	★	★	★	-	6
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwán )	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020, Reino Unido, Liverpool)	★	★	★	-	★	-	★	★	-	6
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, Reino Unido, Leeds)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India)	★	★	-	★	★	★	★	★	★	8
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019, España, Granada)	★	-	★	-	★	-	★	★	-	5

Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021, Alemania)	-	-	★	-	★	★	★	★	★	6
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018, Japón)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021, Estados Unidos)	★	★	-	★	-	-	★	★	★	7

Tabla 4: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales cohortes sin grupo control.

## 8.4. Síntesis resultados

### 8.4.1. Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local (RL)

ESTUDIO	MÁRGENES NEGATIVOS	MÁRGENES POSITIVOS
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 13%	<1: 45%
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017)	>5: 9.3%	<1: 14.2%
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017)	>5: 11%	<1: 28%
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 22%	<1: 50%
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 3.8%	<5: 9%
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 23%	<1: 35%
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 13%	<1: 35%
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020)	≥7.6: 35%	<2: 88%
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 11.5%	<5: 19.6%

Tabla 5: influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local del carcinoma oral de células escamosas.

En la mayoría de los estudios, los autores observaron que los márgenes <1mm son una variable importante a la hora de valorar la recurrencia, ya que cuando se comparaban con los márgenes negativos, el resultado de la recurrencia local fue estadísticamente mayor, como reportan los datos de la [tabla 5](#) (29–32,38,40,41).

Buchakjian M. *et al.* (29) recomendaron un margen mayor de 5 mm. Estudiaron el riesgo de RL tras el tratamiento quirúrgico con los siguientes intervalos de margen: positivos (<1) y negativos (>5 mm). El 45% de los pacientes con MP experimentaron RL en comparación con el 13% de los pacientes con MN.

En el estudio de Stathopoulos P. *et al.* (30) , la comparación entre márgenes positivos (MP= <1) y márgenes negativos (MN= >5) no aportó resultados estadísticamente significativos, ya que la tasa de recurrencia para pacientes con MN fue de 9,3% a diferencia de aquella de los MP que fue del 14,2%.

En otros 5 estudios (29,31,32,38,40), a diferencia de lo reportado por (Stathopoulos P. *et al.*) se consiguieron resultados significativos cuando se comparaban (MP <1) con (MN >5). La tasa de recurrencia local se mostró mayor en todos los casos con márgenes positivos siendo respectivamente: (45% MP – 13% MN) (29); (28% MP - 11% MN) (31); (50% MP - 22% MN) (32); (35% MP - 23% MN) (38); (35% MP -13% MN) (40).

Dik E. *et al.* (33), concluyeron que los porcentajes de recurrencia local demuestran que los pacientes MN han tenido menor RL de aquellos MP, siendo esta tasa de 3,8% (MN) respecto a 9% (MP).

Singh A. *et al.* (41), encontraron que la tasa de recurrencia local para márgenes de <1 mm (MP) en comparación con márgenes mayores de 7.6 mm (MN) era del 88% y del 35% respectivamente, siendo este dato significativo acerca del impacto positivo del margen negativo.

Nakanishi Y. *et al.*(43), definieron que el estado del margen quirúrgico (más de 5mm frente a menos de 5mm) no influyó significativamente sobre la RL, y esa fue ligeramente superior en los pacientes con un margen quirúrgico <5 mm, reportando valores de 11,5% para MN y 19,6% para MP.

#### 8.4.2 Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia (TS).

Estudio	MARGENES NEGATIVOS (MN)	MARGENES POSITIVOS (MP)	Tiempo de seguimiento
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021)	>5: 76.1%	<1: 46.7%	5 años
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 72%	<1: 19%	5 años
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 78%	<1: 42%	5 años
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 87%	<5: 91%	3 años
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013)	>5: 55.2%	<1: 29.2%	5 años
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012)	>5: 91%	<1: 85%	5 años
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020)	>5: 74%	<1: 53%	5 años
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018)	>5: 81%	<2: 54%	5 años
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 80%	<1: 28%	2 años
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019)	>5: 66.2%	<2: 50%	3 años

Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 76%	<1: 19%	5 años
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019)	>5: 62.9%	<1: 12.5%	5 años
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 71.2%	<5: 58.1%	5 años
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 1. COHORTE	>5: 71.5%	<1: 56.4%	2 años
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 2. COHORTE	>5: 75.3%	<1: 62.3%	2 años

**Tabla 6:** influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia del carcinoma oral de células escamosas.

Buchakjian M. *et al.* (29) reportaron las estimaciones de la TS a los 5 años que se basan en la agrupación de márgenes combinados de hallazgos negativos y hallazgos positivos, los cuales fueron respectivamente del 72% y del 19%.

Dillon J. *et al.* (32) reportó que la (TS) a los 5 años fue mayor en los pacientes con márgenes negativos que en los pacientes con márgenes positivos, siendo de 78%(MN) y 42%(MP).

Dik E. *et al.* (33) reportaron la TS a los 3 años basada en la clasificación por grupos según el tipo de margen quirúrgico y esa fue del 91% en el grupo MP, y del 87% en el grupo MN.

Ling W. *et al.* (34) describieron que la TS fue significativamente mejor para los pacientes con MN que aquella observada para los pacientes con MP, observándose tasas de 55,2% en pacientes con MN y de 29% en pacientes con MP.

Chen T. *et al.*(35), reportaron la TS a los 5 años y esa fue de 91,2% en pacientes con MN y de 85,1% en pacientes con MP.

Otros estudios (36–38) reportaron resultados similares, con TS de pacientes con MN superiores a aquellas de pacientes con MP observándose tasas de 74%, 81%, 80% para pacientes MN y de 53%, 54% y 28% para MP.

Cariati P. *et al.* (39) consideraron los márgenes positivos, a partir de 0 hasta 2mm y los negativos como >5mm. Los resultados demostraron que la TS a los 3 años para MN fue de 66,2% y para MP de 50%.

Hakim S. *et al.*(40) reportaron la TS a los 5 años en pacientes con MN (76%) y una disminución importante de la misma en pacientes con MP (<19%). Lo mismo ocurrió en el estudio de Chang W. *et al* (42), donde hubo gran diferencia en términos de TS entre los MN (62,9%) y los MP (12,5%).

Nakanishi Y. *et al.* (43) describieron la TS a los 5 años y esa fue del 71,2% en pacientes con MN y del 58,1% con MP, sin diferencias estadísticamente significativas según los autores.

Patel V. *et al.*(44) reportaron la TS a los 2 años de dos cohortes dentro del mismo estudio. Para determinar el impacto de un margen positivo en la TS, se realizó una comparación entre los grupos 1 (MP) frente a 2 (MN) y un análisis separado para los grupos 3 (MP) frente a 4 (MN). Los resultados descritos por (Patel V. *et al.*) fueron: grupo 1 (56,4%); grupo 2 (71,5%); grupo 3 (62,3%); grupo 4 (75.3%) (44).



## 9. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática, proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados de la técnica de extirpación quirúrgica del carcinoma oral de células escamosas mediante la valoración de los márgenes quirúrgicos negativos en comparación con los márgenes positivos.

El objetivo de esta revisión fue evaluar el éxito de la extirpación quirúrgica con inclusión de márgenes de seguridad respecto a la técnica quirúrgica sin inclusión de márgenes de seguridad para el tratamiento de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas; y de forma específica estudiar la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local del carcinoma (%) y la tasa de supervivencia (%) de los pacientes durante un tiempo de seguimiento de 2, 3 o 5 años.

### 9.1 Éxito de la extirpación quirúrgica

El objetivo fundamental de la cirugía oncológica es reseca completamente el tumor sin dejar células tumorales viables residuales.

Se cree que una resección más amplia aporta un mejor control sobre la recurrencia local (17), sin embargo, una resección mínima del tejido circundante es la situación ideal. El margen quirúrgico mínimo necesario para la extirpación del COCE siempre ha sido objeto de debate (33,37,46,47). Esto se atribuye a una variedad de factores que pueden conducir a un sesgo sistemático en la evaluación y el juicio de los márgenes del tumor (por ejemplo, la subjetividad en la valoración de los márgenes por parte del cirujano, la contracción post-resección, el procesamiento de la muestra, y además, verse agravado por la forma y la localización compleja del tumor (47).

Teniendo en cuenta todas estas posibles variaciones, existe un consenso para una extensión segura del margen de resección, recomendado al menos a 5 mm del borde tumoral (48).

Sin embargo, esta determinación parece haber sido arbitraria y ha persistido durante años a pesar de la falta de evidencia científica que respalde esta teoría. La mayoría de los estudios que examinan los mm de resección, indican una relación lineal entre el aumento de la negatividad de los márgenes y

la mejora de los resultados en términos de recidiva y de supervivencia de los pacientes.

La resección de un margen negativo incluye todos los tumores extirpados histológicamente con un margen de  $\geq 5$  mm, mientras que un margen  $< 1$  mm se considera positivo y conlleva un elevado riesgo de recurrencia local (48).

En el presente estudio, hemos incluido exclusivamente a pacientes que se sometieron a tratamiento de cirugía como primera y única modalidad de tratamiento y hemos excluido aquellos que recibieron quimioterapia neoadyuvante o radioterapia o ambas, para así conseguir resultados representativos de la tasa de recurrencia y de la tasa de supervivencia según el tipo y tamaño de margen quirúrgico. Identificar el margen de resección adecuado es importante para mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes con cáncer oral (1,3,7).

En la literatura, se utilizan muchos criterios diferentes para determinar la tasa de éxito del tratamiento quirúrgico de COCE. La falta de criterios de éxito universalmente aceptados hace que la interpretación y comparación de los datos sea realmente difícil y, cabe subrayar que la tasa de éxito de la extirpación quirúrgica es pobremente referenciada en los estudios revisados.

Por esa razón, sería imprescindible la elaboración de más estudios que incorporen en sus resultados unos criterios claros y establecidos de tasa de éxito, con el fin de proporcionar una mayor información sobre el pronóstico de los pacientes.

Dado que la RL representa un parámetro importante que afecta negativamente a la supervivencia, la minimización de la incidencia de la recurrencia local debería conducir a una mejora de las tasas de supervivencia.

Los artículos incluidos en la presente revisión sistemática demuestran que los márgenes negativos determinan menor recurrencia local y mayor supervivencia de los pacientes, lo que se traduce en un mayor éxito de la extirpación quirúrgica (28–44).

## 9.2. Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local

La tasa de recurrencia local es un importante indicador de la eficacia del tratamiento quirúrgico en pacientes con carcinoma oral de células escamosas. La presencia de la recurrencia local se asocia a un empeoramiento importante del pronóstico del paciente y, por tanto, sigue siendo uno de los principales problemas en el manejo del COCE.

Woolgar J. *et al.* (49) identificaron la RL como la principal causa de muerte tras el tratamiento quirúrgico.

Los resultados de nuestra revisión sistemática indican que los márgenes quirúrgicos positivos (<1mm) se asocian con una mayor tasa de recurrencia local en comparación con los márgenes quirúrgicos negativos (>5mm). Los pacientes que reciben tratamiento de márgenes quirúrgicos positivos (<1mm) se asocian con tasas de recurrencia más elevadas (29–33,38,40,41,43).

Los artículos de la presente revisión refieren altas tasas de recurrencia local para márgenes positivos y más bajas para los márgenes negativos. (29–33,38,40,41). Esto, se debe a que la eliminación completa del tejido maligno durante la cirugía es fundamental para evitar la recurrencia de la lesión.

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de muchos estudios anteriores que han investigado la relación entre los márgenes quirúrgicos y la tasa de recurrencia local.

En la literatura científica, se aprecian otros estudios que describen la influencia de los márgenes sobre la RL, por ejemplo, en el estudio de Zaroni D. *et al.* (46), los autores recomendaron un margen de resección mayor de 2.2 mm. Estudiaron el riesgo de RL tras el tratamiento quirúrgico con los siguientes intervalos de margen: positivos (<2,2 mm) y negativos (>5 mm). Según este estudio, el doble de los pacientes con márgenes positivos experimenta RL en comparación con los pacientes con márgenes negativos. Este resultado fue similar a aquellos descritos por Singh A. *et al.* (40), los cuales encontraron que la tasa de recurrencia local es significativamente más baja en pacientes con márgenes mayores de 7,6 mm (35%) en comparación con aquellos menores de 2mm (88%). Loree T. *et al.* (50) también hallaron una tasa de recurrencia del doble en márgenes positivos con respecto a márgenes negativos.

Otra información relevante en la literatura científica es aquella aportada por el estudio de Wang B. *et al.* (51), dónde se compara la tasa de recurrencia local en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (<2mm) y márgenes quirúrgicos negativos (>2mm). Los resultados indicaron que la RL es significativamente mayor en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (52%) en comparación con aquellos negativos (21%). Estos hallazgos sugieren que un margen quirúrgico de al menos 2 mm puede ser necesario para reducir la tasa de recurrencia local.

Bungum A. *et al.* (52) en concordancia con Nakanishi Y. *et al.* (43), a diferencia de los demás artículos incluidos, clasificaron el estado del margen quirúrgico (>5 mm frente a <5 mm) y no observaron diferencias significativas entre los márgenes. Sin embargo, hay que considerar que en ambos estudios la clasificación y evaluación de los márgenes se hizo tomando 5mm como límite de referencia que separa la negatividad de la positividad.

Stathopoulos P. *et al.* (30) describieron que la RL para márgenes de <1 mm en comparación con márgenes >5 mm es similar. Los autores definen que la estrategia de utilizar márgenes de resección >5 como como indicador genérico de recurrencia local y mal pronóstico podría tener que reevaluarse. Además, el número de pacientes tratados en 1 centro es relativamente pequeño y se considera una limitación del estudio. Se requieren estudios prospectivos más amplios y multicéntricos para confirmar estos hallazgos.

Los resultados obtenidos por Buchakjian M. *et al.* (28) evidencian la importancia que tiene un margen de seguridad >5mm. Los pacientes con MP experimentan mayor RL en comparación con los pacientes con MN. Este estudio sugiere que los márgenes mayores de 5 mm representan una resección segura para minimizar la tasa de recurrencia.

Otros autores a favor de nuestros resultados son Young K. *et al.* (53) , los cuales realizaron un estudio en el cual se valoran los márgenes mediante una estratificación milimétrica y su relación con la recurrencia local.

El coeficiente de riesgo en este estudio es significativamente mayor para los márgenes <5 mm en comparación con los  $\geq 5$  mm. Los márgenes entre 4,0 y 4,9 mm presentan valores de recurrencia local similares en comparación con  $\geq 5$  mm, mientras que los márgenes <4,0mm son significativamente superiores.

Dik E. *et al.* (32) encontraron que los pacientes con MN tuvieron una tasa de recurrencia local menor (3,8%) que aquellos con MP (9%), aunque no estadísticamente significativa. Tasche K. *et al.* (31) reportaron que la tasa de RL en función de la distancia milimétrica de las células tumorales con respecto al borde tintado de la muestra principal es superior para los márgenes <1mm e inferior para márgenes >5mm.

Dillon J. *et al.* (32) hallaron otros resultados que confirman la hipótesis de nuestra revisión, ya que la RL para pacientes con MN fue inferior a aquella de pacientes con MP. En este estudio, se realizó el tratamiento de COCE en estadios tempranos. Los resultados demuestran que la estrategia utilizada es eficaz, ya que sólo produjo un 22% de recurrencias locales para márgenes negativos, lo que coincide con el límite de los porcentajes mencionados en la bibliografía, que oscilan entre el 4% y el 22% (54).

Prateek J. *et al.* (38) observaron que los márgenes positivos tienen peores resultados clínicos en comparación con aquellos negativos en términos de recurrencia local, utilizando el criterio de <1 mm para definir un margen positivo. Sin embargo, los autores sugieren que, utilizando un criterio de positividad a partir de 2 mm, se consiguen resultados más favorables en términos de RL.

Hakim S. *et al.* (40) en su estudio, apreciaron que la RL para márgenes positivos (<1mm) es superior a la tasa de los márgenes negativos ( $\geq 5$ mm), lo que también confirma nuestra hipótesis de trabajo. Sin embargo, el riesgo de desarrollar la recurrencia no solo se limita a la extensión de los márgenes tumorales, sino que hay varios factores de confusión que podrían intervenir sobre la RL.

Todos estos hallazgos, resaltan la importancia e influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la recurrencia local cuando se realiza un tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas.

En la literatura, encontrar estudios que presenten lo contrario es difícil, ya que la mayoría de ellos muestran una mayor tasa de recurrencia en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos. Sin embargo, se presentan estudios que muestran resultados contradictorios.

Looser K. *et al.* (55) informaron que el riesgo de recidiva local en pacientes con un margen quirúrgico inferior a 5 mm es casi el mismo que en aquellos con

un margen quirúrgico positivo. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones tales como la antigüedad y el tamaño muestral reducido a pocos pacientes.

Sieczka E. *et al.* (56) observaron que la resección con márgenes negativos, incluso en tumores con estadiaje T1 y T2, presenta una elevada tasa de recidiva local; las razones de ello no están claras. En base a este estudio, parece que el control de la recurrencia no puede mejorar ni por el estadio T reducido, ni por la resección de márgenes negativos. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra, y el diseño, ya que fue necesaria una revisión retrospectiva de múltiples años para recopilar un total de 27 pacientes.

Los estudios contradictorios presentan limitaciones y son pocos en comparación con aquellos que destacan resultados consistentes con nuestra revisión sistemática.

### **9.3 Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia**

La importancia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia ha sido desde siempre objeto de intensa investigación científica. Sin embargo, aún no se ha aclarado perfectamente cual es el valor de mm necesarios para conseguir un tratamiento ideal que lleve a una mayor supervivencia de los pacientes. Conociendo la tasa de supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, podemos analizar la influencia de distintos factores sobre el pronóstico, dentro de los cuales encontramos los márgenes de resección quirúrgicos. De hecho, uno de los objetivos específicos de nuestra revisión sistemática es examinar la relación que existe entre los márgenes quirúrgicos de COCE y los resultados de la supervivencia de los pacientes durante un tiempo de seguimiento variable que es de 2 (38,44), de 3 (33,39) y de 5 años (28,29,32,34–37,40,42,43).

Existe en la literatura científica mucha información acerca de la importancia de los márgenes quirúrgicos en la supervivencia final de los pacientes. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en otros estudios de cohortes y revisiones sistemáticas, donde se describe que la extirpación de márgenes negativos permite conseguir tasas de supervivencia más altas con respecto a los márgenes positivos (50,52,57–61). Así mismo un margen quirúrgico positivo reduciría la probabilidad de supervivencia de los pacientes.

Un estudio retrospectivo publicado en 1987 por Chen T *et al.* (57) evaluó esta relación en 270 pacientes. Analizando los mm de márgenes negativos y comparando esos datos con aquellos de márgenes positivos, descubrieron que la positividad tiene un impacto importante en el pronóstico, repercutiendo sobre la TS a los 5 años.

Más recientemente, dos estudios demostraron que los pacientes con COCE que presentan márgenes negativos (>5 mm) reportan TS a los 5 años más elevadas que los que tienen márgenes positivos ( $\leq$ 5 mm) (50,59). Cuando se analiza el valor (mm) de los márgenes, los autores destacan que los pacientes con márgenes >5mm reportan una TS a los 5 años del 74%.

Otros autores a favor de nuestros resultados fueron McMahon J. *et al.* (58), los cuales identificaron el estado del margen como único factor predictivo y asociado a la TS. En este estudio, los pacientes con márgenes negativos (>4 mm) presentan TS a los 5 años más elevadas que los que tienen márgenes positivos ( $\leq$ 4 mm). Patel *et al.* (61) informaron de resultados similares, aunque en su estudio la diferencia no alcanzó resultados estadísticamente significativos.

Binahmed A. *et al.* (60) clasificaron los márgenes positivos ( $\leq$ 2mm) y negativos (>2mm) y demostraron que los casos con márgenes negativos tienen la RL más baja y la TS a los 5 años más alta.

Todos estos resultados coinciden con las observaciones actuales del presente trabajo de investigación (28,29,32–40,42–44) (Tabla 5).

Mei-Chun Lin *et al.*(28) mostraron que los valores de la TS a los 5 años son del 30% superiores en pacientes con márgenes negativos. Los mm necesarios para una mayor TS se corresponden con  $\geq$ 5 mm, valor igual a aquel sugerido por las directrices de la “*National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN) (62).

Buchakjian M. *et al.* (29) reportaron información muy concreta y significativa. En sus resultados, describieron que los pacientes con márgenes negativos (72%) se asocian con una TS a los 5 años más alta que aquellos con márgenes positivos (19%), lo que sugiere mal pronóstico en caso de positividad. Sin embargo, los autores describen que una limitación de este estudio es la falta de datos completos y fiables sobre la comorbilidad de los pacientes, lo que podría influir en los resultados de la supervivencia observados.

Dillon J. *et al.* (32) afirmaron que los grupos de márgenes quirúrgicos positivos tienen TS a los 5 años más bajas (42%) con respecto al grupo de pacientes de márgenes >5mm (78%). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Dik *et al.* (33) observaron diferencias de TS a los 3 años entre los dos grupos. Aunque los márgenes positivos parecen haber demostrado una TS mayor, ambos grupos tuvieron TS muy altas y esto puede ser causado por la selección de la cohorte que incluía pacientes con cánceres pequeños.

De hecho, podría decirse que el concepto de margen negativo es irrelevante en este tipo de cáncer, ya que en la mayoría de los casos determinan un riesgo de recidiva extremadamente bajo y a su vez unas TS elevadas, como se ha demostrado previamente en otro estudio anterior (54). Los carcinomas con estadiaje T1-T2 que se tratan mediante una intervención quirúrgica adecuada, a pesar de tener márgenes positivos, pueden dar tasas de supervivencia elevadas a los 5 años (35). Sin embargo, no todos los márgenes quirúrgicos determinados por los cirujanos son precisos y adecuados; según Byers *et al.* (63), el 67% de los tumores se extirpan basándose únicamente en el juicio clínico del cirujano.

Ling W. *et al.* (34) reportaron resultados a favor de nuestra hipótesis. Su estudio se realizó seleccionando pacientes con carcinoma oral de células escamosas exclusivamente localizados en la lengua. El tamaño de la resección quirúrgica es un importante factor predictivo para la supervivencia general y para evitar recurrencias, que suelen ser frecuentes en el cáncer oral localizado en la lengua (64). En el presente estudio, el análisis multivariable mostró que el estado del margen de resección es un factor pronóstico independiente para la TS.

En términos de la tasa de supervivencia a los 5 años, otros dos estudios reportaron resultados favorables, a demostración que los márgenes negativos alcanzan con frecuencia TS de 80% (36,37). Sin embargo, en un estudio se valoraron los márgenes positivos a partir de 2 mm hasta 0mm, y esto puede mejorar la tasa de supervivencia cuando se compara con la valoración de márgenes <1mm (37).

Cariati P. *et al.* (39) emplearon la misma estrategia de Mitchell D *et al.* (37) para clasificar los márgenes y, de hecho, observaron resultados similares. Los autores reportaron que la TS a los 3 años en pacientes con márgenes positivos (50%) es elevada, y aquella de los márgenes negativos también (66%).

En términos de TS a los 2 años, Jain P. *et al.* (38) obtuvieron resultados significativos ya que la TS que encontraron, es mucho mayor en pacientes con márgenes negativos. Este dato demuestra que, aunque el periodo de seguimiento de los pacientes no es muy elevado, el impacto que presentan los márgenes sobre la TS se puede observar ya al poco tiempo de haber recibido tratamiento. Patel V. *et al.* (44) también evaluaron la influencia de los márgenes durante un tiempo de seguimiento de 2 años reportando datos acerca de dos cohortes distintas. Ambas poblaciones recibieron tratamiento quirúrgico como única modalidad de tratamiento y se separaron los márgenes positivos (<1mm) de los negativos (>5mm). Los resultados demuestran que los márgenes positivos son un indicador de mal pronóstico, observando una reducción del 11-15% en la TS a los 2 años, siendo esos datos estadísticamente significativos.

Nakanishi Y. *et al.* (43), clasificaron el estado del margen quirúrgico (>5 mm frente a <5 mm) y estudiaron la TS a los 5 años. El punto a favor de estos resultados es que en ambos casos la TS es relativamente elevada, sin embargo, no se consiguieron resultados estadísticamente significativos al comparar ambos grupos de tratamiento.

Hakim S. *et al.* (39) analizaron la TS a los 5 años estudiando la influencia de los márgenes negativos ( $\geq 5$  mm) y positivos (<1mm) y observaron una diferencia importante. El grupo negativo proporciona una tasa de supervivencia de 60% más que el grupo positivo. A pesar de la aparente concordancia con estudios anteriores, este último reporta que no se consideraron todas las posibles condiciones histológicas de riesgo, como la profundidad de invasión tumoral o los cambios premalignos en los márgenes negativos, entre otros. Todos ellos son factores que pueden influir y empeorar la supervivencia (54,64). Comparando los resultados de Hakim S. *et al.* (40) con el estudio de Chang W. *et al.* (42), se puede destacar que en ambos estudios se obtienen TS mayores para márgenes negativos. Sin embargo, la principal diferencia entre los dos estudios es que Chang *et al.* describieron que sí se tuvieron en cuenta otras características que influyen sobre la TS, como por ejemplo el estado de metástasis ganglionar y, en el grupo sin metástasis, la profundidad de invasión, el estado del margen, el estado de invasión peri neural. Todas estas características se identificaron como factores pronósticos independientes y significativos.

#### 9.4 Limitaciones del estudio

La presente revisión evidenció una falta de estudios clínicos comparativos randomizados elegibles. Los 17 artículos incluidos son todos estudios de cohortes y los participantes se repartieron en base a su exposición a la variable de interés. La mayoría de los estudios incluidos tienen carácter retrospectivo, lo que significa que los datos se recopilaban después de que los pacientes hubieran recibido tratamiento y se hubieran sometido a seguimiento, de modo que esta falta de control sobre la selección de pacientes y sobre la recopilación de datos previa a la realización del estudio puede afectar a la validez y a la precisión de los resultados.

Estos factores imposibilitaron realizar un metaanálisis que pudiera determinar si una técnica era preferible. Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con cautela y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad en el tiempo de seguimiento, así como la falta de datos acerca de la tasa de éxito del tratamiento quirúrgico. En algunos estudios, no se describió la tasa de recurrencia local de los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento quirúrgico sino únicamente el número de esos pacientes. De igual manera, en esos casos se ha calculado la totalidad de pacientes que tuvieron recurrencia local, dentro del grupo de pacientes sometidos exclusivamente a tratamiento quirúrgico, y se han obtenido esos porcentajes.

La mayoría de los estudios incluidos muestran datos representativos de la selección de la cohorte. Sin embargo, otros evaluaron un tamaño muestral reducido y esto conlleva el riesgo de mayor imprecisión en los resultados.

El sesgo de abandono fue otra limitación, aunque se presentó en pocos estudios. Para minimizar este sesgo, sería importante tener un protocolo claro para el seguimiento y para el análisis de los datos de los pacientes que abandonan el estudio; este dato no se pudo destacar en todos los estudios incluidos.

Además, otra limitación fue la falta de estandarización en la definición y medición de los márgenes quirúrgicos, que puede influir sobre la relación entre los márgenes quirúrgicos y la tasa de recurrencia y de supervivencia.

Aunque algunas clasificaciones fueron heterogéneas, los resultados son representativos, sin embargo, deben interpretarse teniendo en cuenta este factor.

Otra limitación importante que describen varios autores en la presente revisión es que la tasa de supervivencia puede verse drásticamente afectada por variables de confusión que no se tuvieron en cuenta a la hora de realizar el estudio. Algunos ejemplos podrían ser la presencia de hábitos tóxicos, que se reporta solamente en 4 estudios de los 17 incluidos, o las características histológicas que pueden o no estar relacionadas con los márgenes (por ejemplo, la invasión perineural, el estadiaje, la presencia de displasia en los márgenes entre otras...).

Los resultados de la presente revisión sistemática aportan conocimiento y pueden ayudar a los cirujanos especializados en patología oral a tomar mejores decisiones pre o intraoperatorias sobre la resección de márgenes quirúrgicos durante el tratamiento del COCE. Si la evidencia sugiere que los márgenes quirúrgicos positivos aumentan el riesgo de recurrencia, los cirujanos pueden optar por realizar una resección más amplia y así mejorar el éxito del tratamiento quirúrgico y a su vez el pronóstico a largo plazo.

Dado que la presente revisión sistemática se limita en su mayor parte a aportar datos de estudios de cohortes retrospectivos, es necesaria más investigación en este campo. Se podrían realizar estudios prospectivos diseñados con el fin de evaluar la influencia de los diferentes márgenes quirúrgicos sobre la recurrencia del cáncer y la tasa de supervivencia de los pacientes.



## 10. CONCLUSIONES

### Conclusiones principales:

- 1- La inclusión de márgenes de seguridad en el tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas se asocia a un mayor éxito en la extirpación del tumor en comparación con la técnica sin inclusión de márgenes de seguridad.

### Conclusiones secundarias:

- 2- La tasa de recurrencia local del COCE es significativamente mayor en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos en comparación con los pacientes con márgenes de seguridad negativos.
- 3- La tasa de supervivencia a los 2, 3 y 5 años es significativamente mayor en los pacientes con márgenes de seguridad negativos que en aquellos pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884–94.
2. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*. 2020 Apr 2;9:229.
3. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr;12(2):458.
4. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán B del C, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernández-Farhall J, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*. 2021 Apr 15;13(4):1299.
5. Zammit AP, Sinha R, Cooper CL, Perry CFL, Frazer IH, Tuong ZK. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study. *PLoS One*. 2018 Oct 11;13(10):e0205406.
6. Valls-Ontañón A, Hernández-Losa J, Somoza Lopez de Haro R, Bellosillo-Paricio B, Ramón y Cajal S, Bescós-Atín C, et al. Impacto del virus papiloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. *Med Clin (Barc)*. 2019 Mar;152(5):174–80.
7. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63:S91–9.
8. Driemel O, Kunkel M, Hullmann M, Eggeling F von, Müller-Richter U, Kosmehl H, et al. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *JDDG*. 2007 Dec;5(12):1095–100.
9. Samela MC, Fernández VR, Ortiz Barreta ES. La autoexploración oral: una práctica saludable. *Rev Fac Odontol Univ Nac (Cordoba)*. 2012 Jun 18;5(2):58.
10. Carreras-Torras C, Gay-Escoda C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;e305–15.
11. H. Alsarraf A, Kujan O, Farah CS. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018 Feb;47(2):104–16.
12. Seoane J.M. GMA, VNJ. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Av Odontoestomatol*. 2008 Feb;24(1):89–96.
13. Zandoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jun 17;21(6):52.
14. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 26;6(1):92.
15. Mesia R, Iglesias L, Lamba J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May 26;23(5):913–21.

16. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Nov;31(11):1462–75.
17. Campana JP, Meyers AD. The Surgical Management of Oral Cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006 Apr;39(2):331–48.
18. Deng H, Sambrook P, Logan R. The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):244–52.
19. Hamoir M, Schmitz S, Gregoire V. The Role of Neck Dissection in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Dec 17;15(4):611–24.
20. Shah JP. Surgical Approaches to the Oral Cavity Primary and Neck. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2007 Oct;69(2):S15–8.
21. Afzali P, Ward BB. Management of the Neck in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb;31(1):69–84.
22. Tong XJ, Shan ZF, Tang ZG, Guo XC. The Impact of Clinical Prognostic Factors on the Survival of Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 Dec;72(12):2497.e1-2497.e10.
23. Ferreira AK, Carvalho SH, Granville-Garcia AF, Sarmiento DJ, Agripino GG, Abreu MH, et al. Survival and prognostic factors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;e387–92.
24. Shapiro M, Salama A. Margin Analysis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Aug;29(3):259–67.
25. 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? *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2022 Oct 4;51(1):38.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
27. Landis JR KGG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33(2):363–74.
28. Lin MC, Leu YS, Chiang CJ, Ko JY, Wang CP, Yang TL, et al. Adequate surgical margins for oral cancer: A Taiwan cancer registry national database analysis. *Oral Oncol*. 2021 Aug;119:105358.
29. Buchakjian MR, Tasche KK, Robinson RA, Pagedar NA, Sperry SM. Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016 Dec 1;142(12):1191.
30. Stathopoulos P, Smith WP. Close Resection Margins Do Not Influence Local Recurrence in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Apr;76(4):873–6.
31. Tasche KK, Buchakjian MR, Pagedar NA, Sperry SM. Definition of “Close Margin” in Oral Cancer Surgery and Association of Margin Distance With Local Recurrence Rate. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Dec 1;143(12):1166.

32. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, Ludwig DC, Clark PJ, Leroux BG, et al. How Does the Close Surgical Margin Impact Recurrence and Survival When Treating Oral Squamous Cell Carcinoma? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Jun;73(6):1182–8.
33. Dik EA, Willems SM, Ipenburg NA, Adriaansens SO, Rosenberg AJWP, van Es RJJ. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: Relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence. *Oral Oncol*. 2014 Jun;50(6):611–5.
34. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival Pattern and Prognostic Factors of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Tongue: A Retrospective Analysis of 210 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013 Apr;71(4):775–85.
35. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012 Jul;48(7):623–8.
36. Bajwa MS, Houghton D, Java K, Triantafyllou A, Khattak O, Bekiroglu F, et al. The relevance of surgical margins in clinically early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2020 Nov;110:104913.
37. Mitchell DA, Kanatas A, Murphy C, Chengot P, Smith AB, Ong TK. Margins and survival in oral cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Nov;56(9):820–9.
38. Jain P V., Sharan R, Manikantan K, Clark GM, Chatterjee S, Mallick I, et al. Redefining adequate margins in oral squamous cell carcinoma: outcomes from close and positive margins. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Apr 2;277(4):1155–65.
39. Cariati P, Cabello Serrano A, Mosalve Iglesias F, Torné Poyatos P, Fernandez Solis J, Ferrari S, et al. What is the real prognostic value of close margins in oral oncology? *Curr Probl Cancer*. 2019 Dec;43(6):100500.
40. Hakim SG, Bialy R, Falougy M, Steller D, Tharun L, Rades D, et al. Impact of stratified resection margin classification on local tumor control and survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2021 Dec 20;124(8):1284–95.
41. Singh A, Mishra A, Singhvi H, Sharin F, Bal M, Laskar SG, et al. Optimum surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue: Is the current definition adequate? *Oral Oncol*. 2020 Dec;111:104938.
42. Chang WC, Chang CF, Li YH, Yang CY, Su RY, Lin CK, et al. A histopathological evaluation and potential prognostic implications of oral squamous cell carcinoma with adverse features. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:65–73.
43. Nakanishi Y, Yamada S, Nishizawa R, Shimane T, Kamata T, Koike T, et al. Risk factors in securing successful surgical resection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Sci Int*. 2018 Jul 5;15(2):56–60.
44. Patel V, Galloway TJ, Liu JC. The impact of positive margin on survival in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2021 Nov;122:105499.
45. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep 22;25(9):603–5.

46. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Jun 1;143(6):555.
47. Magliocca KR. Surgical Margins. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Aug;29(3):367–75.
48. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009 May;107(5):625–9.
49. 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 May;35(3):257–65.
50. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 1990 Oct;160(4):410–4.
51. Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013 Nov 5;32(11):614–8.
52. Bungum A, Jensen JS, Jakobsen KK, Christensen A, Grønhøj C, von Buchwald C. Impact of surgical resection margins less than 5 mm in oral cavity squamous cell carcinoma: a systematic review. *Acta Otolaryngol*. 2020 Oct 1;140(10):869–75.
53. Young K, Bulosan H, Kida CC, Bewley AF, Abouyared M, Birkeland AC. Stratification of surgical margin distances by the millimeter on local recurrence in oral cavity cancer: A systematic review and <sc>meta-analysis</sc>. *Head Neck*. 2023 May 9;45(5):1305–14.
54. van Es RJJ, van Nieuw Amerongen N, Slootweg PJ, Egyedi P. Resection Margin as a Predictor of Recurrence at the Primary Site for T1 and T2 Oral Cancers: Evaluation of Histopathologic Variables. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996 May 1;122(5):521–5.
55. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1978 Nov;1(2):107–11.
56. Siczka E, Datta R, Singh A, Loree T, Rigual N, Orner J, et al. Cancer of the buccal mucosa: Are margins and T-stage accurate predictors of local control? *Am J Otolaryngol*. 2001 Nov;22(6):395–9.
57. Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 1987 Jun;13(6):833–7.
58. McMahon J, O’Brien CJ, Pathak I, Hamill R, McNeil E, Hammersley N, et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003 Aug;41(4):224–31.
59. GARZINO-DEMO P, DELL’ACQUA A, DALMASSO P, FASOLIS M, LA TERRA MAGGIORE GM, RAMIERI G, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2006 Sep;34(6):344–50.

60. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol.* 2007 Sep;43(8):780–4.
61. Patel RS, Goldstein DP, Guillemaud J, Bruch GA, Brown D, Gilbert RW, et al. Impact of positive frozen section microscopic tumor cut-through revised to negative on oral carcinoma control and survival rates. *Head Neck.* 2010 Nov;32(11):1444–51.
62. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thorac Surg Clin.* 2015 May;25(2):185–97.
63. Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *The American Journal of Surgery.* 1978 Oct;136(4):525–8.
64. Kraus DH, Vastola AP, Huvos AG, Spiro RH. Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *The American Journal of Surgery.* 1993 Oct;166(4):384–8.

## 12. ANEXOS

**Tabla 1:** resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha
Pumed	(("squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "mouth neoplasms"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "oral cancer"[All Fields])) AND ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR (("negative"[All Fields] OR "negatively"[All Fields] OR "negatives"[All Fields] OR "negativities"[All Fields] OR "negativity"[All Fields]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR ("margins"[All Fields] AND "excision"[All Fields]) OR "margins of excision"[All Fields]))) AND ("neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] OR ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields]) OR ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields]) OR "survival rate"[MeSH Terms])) AND (y_10[Filter]).	262	22-12-22
Scopus	<i>( ALL ( oral AND squamous AND cell AND carcinoma OR squamous AND cell AND carcinoma AND of AND head AND neck OR oral AND cancer ) AND ALL ( surgical AND procedure OR positive AND surgical AND margins OR margins AND of AND excision OR tumor AND free AND margins ) OR ALL ( negative AND surgical AND margin OR negative AND margins AND of AND excision ) AND ALL ( neoplasm AND recurrence, AND local OR recurrence OR survival OR survival AND rate ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2023 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2022 ) OR LIMIT-TO (</i>	62	27-12-22

	<i>PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2012)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "DENT")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE, "Oral Oncology"))</i>		
Web of Science	ALL=(oral squamous cell carcinoma OR squamous cell carcinoma of head and neck OR oral cancer) AND ALL=(Surgical Procedure OR Positive Surgical Margin OR Margins of excision OR Tumor Free Margins OR (ALL=(Surgical Procedure OR Positive Surgical Margin OR Margins of excision OR Tumor Free Margins)) OR ALL=(Negative Surgical Margin OR negative margins of excision) AND ALL=(neoplasm recurrence, local OR survival OR recurrence OR survival rate) AND 2023 OR 2022 OR 2021 OR 2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015 OR 2014 OR 2013 OR 2012 (Publication Years) AND Dentistry Oral Surgery Medicine (Web of Science Categories) AND English (Languages).	263	26-01-23

Autores (año y país)	Tipo de estudio	N. pacientes	Sexo	Edad (años)	Hábitos (si o no)	Localización del carcinoma	Estadio TNM (AJCC 7th – AJCC 8th)	Tratamiento (mm)	Recurrencia local (%)	Tasa de supervivencia (%)
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)(28)	CR	15.654  <b>8.539</b>  (solo cirugía)	M: 1.503  H: 14.151	<65: 12.740  ≥65: 2.914	Alcohol -  Tabaco -	Mucosa yugal: 5.240  Labio: 761  Lengua: 5.848  Encía: 2.031  Suelo de boca: 481  Paladar: 253  Otras localizaciones: 1.040	I: 4.196  II: 3.606  III: 1.912  IVA: 4.009  IVB: 1.931  T1-T2: 9.201	>5: 7.243  <1: 917	-  -  -  -  -	>5: 76,1%  <1: 46,7%  <b>5 años</b>

							T3-T4: 6.453			
							N0: 11.447			
							N1: 1.189			
							N2: 1.363			
							N3: 1.655			
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016, Estados Unidos)(29)	CR	406	M: 172  H: 234	61 MEDIA (53-72)	Alcohol - Tabaco -	Lengua: 183  Alveolar: 81  Suelo de boca: 75  Otras localizaciones: 67	T1: 184  T2: 85  T3/T4: 137  N0: 287  N1/2a: 43	>5: 230          <1: 176	SI >5: 13%  SI <1: 45%	>5: 72%  <1: 19%       <b>5 años</b>



								T3/T4: 145	0: 81	0: 44%	
								N0: 296			
								N1/2a: 46			
								N2b/2c/3: 79			
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, Estados Unidos, Washington) (32)	CR	54	M: 14 H: 40	<65: 34 ≥65: 20	Alcohol - Tabaco -	- - -		T1: 7	>5: 9	>5: 22%	>5: 78%
								T2: 18	<1: 24	<1: 50%	<1: 42%
								T3: 3			
								T4: 26			<b>5 años</b>
								N0: 27			
								N1: 7			

							N2: 19  N3: 1			
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014, Países Bajos)(33)	CR	200 TOT.  130  (solo cirugía)	M: 87  H: 113	58,9 – 61,1 (31-86)	Alcohol: 5 si 85 no  Tabaco: 102 si 98 no	Lengua: 105  Suelo de boca: 73  Mucosa yugal: 22	Estadio I  Estadio II	>5: 22  0-5: 126  0: 52	>5: 3,8%  <5: 9,1%	<b>3 años:</b>  >5: 87%  <5: 91%
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China) (34)	CR	210  59  (solo cirugía)	M: 97  H: 113	<45: 59  46-69: 130  ≥70: 21	Alcohol: -  Tabaco: 70 si  140 no	Bordes laterales lengua: 67  Base de la lengua: 69  Cara ventral: 28  Cara dorsal: 7	T1: 51  T2: 75	>5: 108  1-5: 36  <1: 35	SI: 30%  NO: 69,5%	>5: 55,2%  1-5: 36,4%

						Lengua otra localización: 39	T3: 53 T4: 31 N0: 122 N1: 45 N2: 38 N3: 5		-No se recogieron los mm de los bordes.	<1: 29,2%  <b>5 años</b>
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwán ) (35)	CR	407 396 (solo cirugía)	M: 60 H: 347	>50: 213 <50: 194	Alcohol - Tabaco -	Lengua: 208 Mucosa yugal: 137 Suelo de boca: 16 Encía: 24 Trigono retromolar: 4  Paladar: 11	T1NO: 260  T2NO: 147	>5: 362  1-5: 31  <1: 14	1-5: 41,94%	>5: 91%  1-5: 70%  <1: 85%

						Labio: 7				Solo cirugía: 89%
										<b>5 años</b>
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020, Reino Unido, Liverpool) (36)	CR	669  476 (solo cirugía)	M: -  H: -  No se define	<55: 184 55-64: 208 65-74: 196 ≥75: 79	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 367  Suelo de boca: 178  Mucosa yugal: 51  Zona retromolar:39  Otras localizaciones: 31	T1: 199  T2: 302  T3/T4: 165  N0: 489  N1: 70  N2: 65  N3: 43	>5: 244  1-4.9: 204  <0,9: 28	-  -  -	>5: 74%  1-4.9: 77%  <0,9: 53%  <b>5 años</b>
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, Reino Unido, Leeds) (37)	CR	591  409 (solo cirugía)	M: 203  H: 388	62 (21-96) MEDIA	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 233  Suelo de boca: 130	T1N0M0: 180	>5: 480	-	>5: 81%

						Otras localizaciones: 228	T2N0M0: 118	2-5: 63	-	2-5: 75%
							T3-T4: 226	<2: 48	-	<2: 54%
										<b>5 años</b>
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India) (38)	CR	612  186 (solo cirugía)	M: 184  H: 428	<50: 395  ≥50: 217	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 277  Mucosa yugal: 335	T1-T2: 384	>5: 496	>5: 23% (114/496)	>5: 80%
							T3-T4: 228	1-5: 90	1-5: 15% (14/90)	1-5: 60%
							NO: 344	<1: 26	<1: 35% (9/26)	<1: 28%
							N1-N2-N3: 268			<b>2 años</b>
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019, España, Granada) (39)	CR	200  65 (solo cirugía)	M: 64  H: 136	64,17 MEDIA  (19-91)	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 87  Suelo de boca: 44  Mucosa yugal: 26  Zona retromolar: 18  Otras localizaciones: 25	T1: 75	>5: 130	NO: 125 (62.5%)	>5: 66.2%
							T2: 65	2-5: 34	SI: 75 (37.5%)	2-5: 64.7%
							T3: 27	<2: 36	-No se recogieron los mm de los bordes.	<2: 50%
										<b>3 años</b>

							T4: 33  N0: 29  N1: 21  N2: 49  N3: 3			
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021, Alemania) (40)	CP	753  436 (solo cirugía)	M: 269  H: 484	62 MEDIA  (54–72)	Tabaco  SI: 573  NO:143  Alcohol  SI: 402  NO: 296	Labio: 21  Lengua:172  Encía: 123  Suelo de boca: 237  Paladar: 45  Mucosa yugal: 73  Otras: 82	T1: 287  T2: 219  T3: 88  T4: 159  NO: 466	≥5: 261  1-4: 187  <0.9: 239	SI: <0.9: 19 (35%)  1-4: 33 (18%)  ≥5: 35 (13%)  NO:  <0.9: 35 (65%)  1-4: 154 (82%)	<1: 19%  1-4: 56%  ≥5: 76%  <b>5 años</b>

							N1: 97  N2a/N2b: 124  N2c/3: 66  Estadio I: 249  Estadio II: 127  Estadio III: 95  Estadio IV: 282		≥5: 226 (87%)	
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India) (41)	CR	451  115 (solo cirugía)	M: 95  H: 334	-  -	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 451	Estadio I / II: 184  Estadio III / IV: 267	<2: 9  2.1-7.5: 227	<2: 8 (88%)  2.1-7.5: 113 (50%)	-  -

								≥7.6: 215	≥7.6: 76 (35%)	
Wei-Chin Chang et al. (2019, Taiwán) (42)	CR	341 87 (solo cirugía)	M: 28 H: 313	52.1 MEDIA (23–84)	Tabaco SI: 277 NO: 64 Alcohol: SI: 257 NO: 84	Labio: 2 Trígono retromolar: 16 Encía:43 Lengua: 147 Paladar: 7 Mucosa yugal: 115 Suelo de boca: 11	T1: 72 T2: 102 T3: 89 T4a: 77 T4b: 1 NO: 216 N1: 35	≥5: 236 1-5: 93       <0.9: 12	SI: 179 (52%)  NO: 162 (47%)  -No se recogieron los mm de los bordes.	>5: 62.9% 1-5: 59.9%      <1: 12.5%  <b>5 años</b>

							N2a: 16  N2b: 25  N2c: 4  N3a: 0  N3b: 45  Estadio I: 62  Estadio II: 75  Estadio III: 75  Estadio IVa: 83			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

							Estadio IVb: 46			
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018, Japón) (43)	CR	148  56 (solo cirugia)	M: 60  H: 88	66 MEDIA  (27-86)	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 67  Encía: 45  Mucosa yugal: 20  Suelo de boca: 15  Paladar duro: 1	T1: 26  T2: 42  T3: 24  T4: 56  N0: 83  N1: 25  N2: 38  N3: 2	<1: 11  1-5: 21  ≥5: 116	<5: 11,5%  ≥5: 19,6%	<5: 58.1%  ≥5: 71.2%  <b>5 años</b>

Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021, Estados Unidos) (44)	CR	22.286	M: 10.317 H: 11.969	<65: 11.580 >65: 10.706	Alcohol - Tabaco -	Cavidad oral: 22.286	T1N0: 16.208  T2N0: 6.060	<b>1 COHORTE</b>  <1: 964  >5: 12.390  <b>2 COHORTE</b>  <1: 280  >5: 8.652	-  -	<b>1 COHORTE</b>  <1: 56.4%  >5: 71.5%  <b>2 COHORTE</b>  <1: 62.3%  >5: 75.3%  <b>2 años</b>
--	----	--------	------------------------	----------------------------	-----------------------	----------------------	---------------------------------------	---	------------	---

**Tabla 3:** Resultados descriptivos de las características y variables de los estudios revisados.  
CR:cohorte retrospectivo CP:cohorte prospectivo CA:cohorte ambispectivo M:mujeres H:hombres

**Tabla 4:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales cohortes sin grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016, Estados Unidos)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017, Irlanda)[	★	-	★	★	-	★	★	★	★	7
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017, Estados Unidos)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, Estados Unidos, Washington)	★	★	★	-	★	★	★	★	★	8
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014, Países Bajos)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China)	-	-	★	★	★	★	★	★	-	6
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwán )	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020, Reino Unido, Liverpool)	★	★	★	-	★	-	★	★	-	6
Lauren Hum MD, DMD <i>et al.</i> (2020, Estados Unidos Portland)	★	★	★	★	★	-	★	★	-	7
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, Reino Unido, Leeds)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7

Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India)	★	★	-	★	★	★	★	★	★	8
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019, España, Granada)	★	-	★	-	★	-	★	★	-	5
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021, Alemania)	-	-	★	-	★	★	★	★	★	6
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018, Japón)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021, Estados Unidos)	★	★	-	★	-	-	★	★	★	7

**Tabla 5:** influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local del COCE.

ESTUDIO	MARGENES NEGATIVOS	MARGENES POSITIVOS
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 13%	<1: 45%
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017)	>5: 9,3%	<1: 14,2%
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017)	>5: 11%	<1: 28%
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 22%	<1: 50%
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 9%	<1: 3,8%
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 23%	<1: 35%
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 13%	<1: 35%
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020)	≥7.6: 35%	<2: 88%
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 88.5%	<5: 80.4%

**Tabla 6:** influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia del carcinoma oral de células escamosas.

Estudio	MARGENES NEGATIVOS (MN)	MARGENES POSITIVOS (MP)	Tiempo de seguimiento
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021)	>5: 76.1%	<1: 46.7%	5 años
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 72%	<1: 19%	5 años
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 78%	<1: 42%	5 años
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 87%	<5: 91%	3 años
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013)	>5: 55.2%	<1: 29.2%	5 años
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012)	>5: 91%	<1: 85%	5 años
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020)	>5: 74%	<1: 53%	5 años
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018)	>5: 81%	<2: 54%	5 años
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 80%	<1: 28%	2 años
Paolo Cariatì <i>et al.</i> (2019)	>5: 66.2%	<2: 50%	3 años

Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 76%	<1: 19%	5 años
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019)	>5: 62.9%	<1: 12.5%	5 años
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 71.2%	<5: 58.1%	5 años
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 1. COHORTE	>5: 71.5%	<1: 56.4%	2 años
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 2. COHORTE	>5: 75.3%	<1: 62.3%	2 años

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	PORTADA
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	8,10
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	28-29
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	31
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	34-35
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	35
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	35-37
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	37
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	37
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	38
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	38
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	38
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	37-38
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	36-38
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	37-38
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	40-41
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	42-45
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	46-49
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	50-52
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	53-57
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	59-67

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	68-69
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	68-69
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	68-69
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



# **“INFLUENCIA DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS EN LA RECURRENCIA Y LA TASA DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA ORAL DE CELULAS ESCAMOSAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”.**

**Titulo corto: Influencia de los márgenes quirrgicos sobre la tasa de recurrencia local y la tasa de supervivencia de pacientes afectos por carcinoma oral de células escamosas.**

## **Autores:**

**Federico Carretta<sup>1</sup>, Andrea Rubert<sup>2</sup>.**

*1 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.*

*2 Assistant Professor of Oral Medicine. European University of Valencia.*

## **Correspondencia**

**Andrea Rubert Aparici**

Departamento de Medicina Oral Universidad Europea de Valencia

c/ General Elio, 1 46010 Valencia, Spain

[Andrea.rubert@universidadeuropea.es](mailto:Andrea.rubert@universidadeuropea.es)

## **Resumen**

**Introducción:** La elevada tasa de recurrencia local y la baja tasa de supervivencia de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, hace que pueda ser preferible la inclusión de márgenes de seguridad en el tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas. El objetivo fue evaluar el éxito de la extirpación quirúrgica con inclusión de márgenes de seguridad respecto a la técnica sin inclusión mediante el estudio de la tasa de recurrencia local en ambos grupos y la tasa de supervivencia de los pacientes de ambos grupos.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos *Medline-PubMed*, *Web of Science* y *Scopus* sobre pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de extirpación quirúrgica con márgenes positivos versus márgenes negativos, publicados hasta diciembre de 2022.

**Resultados:** De 587 artículos potencialmente elegibles, 17 cumplieron con los criterios de inclusión. 7 artículos describían la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia y 3 sobre la recurrencia local. Otros 7 sobre ambas tasas. En el grupo de pacientes con márgenes negativos, las tasas de recurrencia local fueron 13%, 9.3%, 11%, 22%, 3.8%, 23%, 13%, 35%, 11.5% y en pacientes con márgenes positivos fueron respectivamente del 45%, 14.2%, 28%, 50%, 9%, 35%, 35%, 88%, 19.6%. Las tasas de supervivencia en pacientes con márgenes negativos fueron 76.1%, 72%, 78%, 87%, 55.2%, 91%, 74%, 81%, 80%, 66.2%, 76%, 62.9%, 71.2%, 71.5%, 75.3% y en pacientes con márgenes positivos fueron respectivamente del 46.7%, 19%, 42%, 91%, 29.2%, 85%, 53%, 54%, 28%, 50%, 19%, 12.5%, 58.1%, 56.4%, 62.3%.

**Conclusión:** A pesar de las limitaciones, los márgenes quirúrgicos negativos parecen conseguir un mayor éxito de la extirpación, observable mediante una menor tasa de recurrencia local, así como una mayor tasa de supervivencia de los pacientes en comparación con los márgenes quirúrgicos positivos.

**Palabras claves:** Oral squamous cell carcinoma, Surgical procedure, Margins of excision, Positive margins, Negative margins, Survival rate, Local Recurrence.

## **Introducción**

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es un tumor maligno que deriva del epitelio de revestimiento de la mucosa de la cavidad oral (1), constituye el 2-3% del total de los cánceres, ocupando el décimo lugar en prevalencia (1).

Existen varios factores etiológicos relacionados como el consumo excesivo de alcohol (2), la malnutrición (3), el consumo de tabaco (4,5), la infección por Virus papiloma humano (5,6).

La lesiones suelen ser asintomáticas en fase inicial. En lesiones avanzadas aparece dolor intenso. Otras manifestaciones son el sangrado, la movilidad dental, problemas respiratorios y parestesias.

El COCE puede originarse de *novo* o progresar desde una leucoplasia o una eritroplasia. Se pueden presentar en una de las tres formas clínicas siguientes: ulceración, tumoración exofítica o formas mixtas (7).

El diagnóstico del COCE consiste en un examen sistemático, que incluye historia y examen clínicos extraoral e intraoral. El diagnóstico definitivo será dado por la biopsia. Se consideran complementarias las técnicas de tinción celular y basadas en luz, las técnicas de imagen, y aquellas genéticas (8).

El estadiaje de COCE se realiza de acuerdo con el Manual de Estadificación del Cáncer de la Comisión Conjunta Americana del Cáncer (AJCC) (9) e incluye la clasificación T (tamaño y extensión del tumor), la clasificación N (afectación de ganglios linfáticos) y la clasificación M (presencia de metástasis).

Las principales modalidades de tratamiento para el COCE son la resección quirúrgica, la radiación y la terapia sistémica (10–12).

En los pacientes con un cáncer primario pequeño sin afectación ganglionar se suele emplear la resección quirúrgica (10). Para los tumores más avanzados, la radioterapia y/o quimioterapia postoperatoria, parecen reducir el riesgo de recidiva y mejorar la tasa de supervivencia (TS) (10).

En cuanto al pronóstico, los márgenes de seguridad del tumor tienen relevante importancia sobre la recurrencia local (RL) y la TS, de hecho, representan el tema sobre el cual se enfoca esta revisión sistemática.

El margen quirúrgico requiere una distancia definida más allá del tumor invasor, y se sugieren unos 5 mm de tejido sano alrededor (13); sin embargo, algunos investigadores han sugerido que 3 mm de tejido sano circundante es suficiente como margen de seguridad (13).

El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta: “En pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a un procedimiento de extirpación quirúrgica, la cirugía incluyendo márgenes de seguridad consigue reducir la recurrencia del cáncer y mejorar la tasa de supervivencia con respecto a la cirugía sin inclusión de márgenes de seguridad?”.

Para ello se evaluaron, en primer lugar, las mediciones de los “mm” extirpados por cada COCE y en segundo lugar, las tasas de recurrencia local del carcinoma y las tasas de supervivencia de los pacientes en función de sus márgenes.

## **Materiales y métodos**

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (14).

### **-Pregunta PICO:**

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

**P** (población): Pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento de extirpación quirúrgica.

**I** (intervención): Cirugía con inclusión de márgenes de seguridad.

**C** (comparación): Cirugía sin inclusión de márgenes de seguridad.

**O** (resultados): Éxito evaluado a través de:

**O1:** Recurrencia del carcinoma oral de células escamosas.

**O2:** Tasa de supervivencia.

### **-Criterios de elegibilidad:**

Los criterios de inclusión fueron:

**Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos; estudios sobre individuos humanos; Publicaciones en inglés; Publicados desde 2012 hasta el 2022.

**Tipo de Paciente:** Pacientes con carcinoma oral de células escamosas sometidos a tratamiento quirúrgico.

**Tipo de Intervención:** Cirugía con inclusión de márgenes de seguridad.

**Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que proporcionaran datos relacionados con la inclusión de los márgenes quirúrgicos en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas. Estudios que evaluaran las variables específicas de: la recurrencia del carcinoma oral de células escamosas y la tasa de supervivencia de los pacientes.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, informes de expertos, estudio de un caso, cartas o comentarios al editor, estudios experimentales en animales. Además, los estudios que describen tumores recurrentes y no primarios, carcinomas en localizaciones extraorales, tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia preoperatorio o postoperatorio sin definir los pacientes que solo reciben tratamiento quirúrgico, año de publicación más antiguos de 10 años.

### **-Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (*PubMed*, *Scopus* y *Web of Science*) con las siguientes palabras clave: "Oral squamous cell carcinoma", "Squamous cell carcinoma of head and neck" "Oral cancer", "Surgical procedure", "margins of excision", "Positive margins", "Negative margins", "Tumor free margins", "Survival", "Recurrence", "Neoplasm recurrence, local". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente: (("squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR ("mouth neoplasms"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "mouth neoplasms"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "oral cancer"[All Fields])) AND ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms] OR "margins of excision"[MeSH Terms]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR (("negative"[All Fields] OR "negatively"[All Fields] OR "negatives"[All Fields] OR "negativities"[All Fields] OR "negativity"[All Fields]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR ("margins"[All Fields] AND "excision"[All Fields]) OR "margins of excision"[All Fields]))) AND ("neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] OR ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields]) OR ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields]) OR "survival rate"[MeSH Terms])) AND (y\_10[Filter]).

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas de cirugía bucal y patología oral: *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry*, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Los estudios duplicados se eliminaron de la revisión.

### **-Proceso de selección de los estudios:**

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de intervención, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

### **-Extracción de datos:**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de procedimiento (cirugía con inclusión respecto a la falta de inclusión de los márgenes de seguridad), autores con el año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, prospectivo, retrospectivo, serie de casos), número de pacientes, sexo (hombre o mujer), edad (en años), localización del carcinoma (cavidad oral) estadio TNM del carcinoma oral (según la clasificación), tratamiento según tipo de márgenes y milímetros (márgenes positivos y “mm” o negativos y “mm”), , recurrencia (si o no en porcentaje), tasas de supervivencia de los pacientes (porcentaje), tiempo de seguimiento de los pacientes (en años). Hábito enólico (si o no) y hábito tabáquico (si o no).

### **-Valoración de la calidad:**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (FC, AR) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

### **-Síntesis de datos:**

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de la variable principal fueron agrupadas según el grupo de estudio. Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferentes tasas de

recurrencia local y tasa de supervivencia en función del tipo de margen quirúrgico, fue necesario calcular la media aritmética de esos con el fin de obtener unos resultados más representativos de la tasa de supervivencia y de la tasa de recurrencia local.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

## **Resultados:**

### **-Selección de estudios:**

Se obtuvieron un total de 587 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline-PubMed (n=262), SCOPUS (n=62) y la Web of Science (n=263).

De estas publicaciones, 56 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes.

Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 17 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (**Fig. 1**).

### **-Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 17 artículos incluidos en la presente revisión, todos describían el tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas realizando una comparativa entre el grupo de pacientes que presentaba márgenes positivos y el grupo que presentaba márgenes negativos (15–31). En cuanto al tipo de estudio, se han incluido 15 estudios de cohorte retrospectivos (CR) (15,16,18–26,28–31), 1 estudio de cohorte ambispectivo (CA) (17), 1 estudio de cohorte prospectivo (CP) (27).

Se trataron un total de 43.457 pacientes. De la totalidad de pacientes de los 17 estudios, se pudo destacar que 34.002 (80%) recibieron únicamente tratamiento quirúrgico sin recibir tratamiento adyuvante.

Con respecto a los márgenes quirúrgicos, 3.100 presentaban márgenes positivos (7%) y 31.366 presentaban márgenes negativos (72%).

En total, 7 artículos describían la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia de los pacientes (15,21,23,24,26,29,31) y 3 artículos definían la influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la recurrencia local del carcinoma oral de células escamosas (17,18,28). Otros 7 artículos describían la influencia de los márgenes quirúrgicos tanto sobre la tasa de supervivencia de los pacientes como sobre la recidiva local del COCE (16,19,20,22,25,27,30) (Tabla 1).

#### **-Evaluación de la calidad metodológica:**

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (32); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6.

11 estudios fueron considerados de bajo riesgo de sesgo (15–19,22,24,25,29–31) y 6 de alto riesgo de sesgo (20,21,23,26–28) (Tabla 2).

La "demostración de no presencia de variable de resultado en el inicio del estudio" fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Tabla 2).

#### **-Síntesis de resultados:**

##### **Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local**

En relación con los márgenes positivos y negativos, 9 estudios proporcionaron datos sobre la influencia que presentan esos sobre la tasa de recurrencia local del COCE como reportan los datos de la tabla 3. La totalidad de esos estudios, demostró que la tasa de recurrencia local es significativamente mayor en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (MP) y comparativamente menor en aquellos con márgenes quirúrgicos negativos (MN), siendo esas tasas de (45%MP - 13%MN) (16); (14.2%MP – 9.3%MN) (17); (28% MP - 11% MN) (18); (50% MP - 22% MN) (19); (9%MP – 3.8%MN) (20); (35% MP - 23% MN) (25); (35% MP - 13% MN) (27); (88%MP - 35%MN) (28); (11.5%MN – 19.6%MP) (30).

### **Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia (TS)**

En relación con los márgenes positivos y negativos, 14 estudios proporcionaron datos sobre la influencia que presentan esos sobre la tasa de supervivencia de los pacientes como reportan los datos de la [tabla 4](#). La totalidad de esos estudios, demostró que la tasa de supervivencia de los pacientes es significativamente mayor en pacientes con márgenes quirúrgicos negativos (MN) y comparativamente menor en aquellos con márgenes quirúrgicos positivos (MP), siendo esas tasas de (76.1%MN – 46.7%MP) (15); (72%MN - 19%MP) (16); (78%MN - 42%MP) (19); (87%MN - 91%MP) (20) (55.2%MN – 29.2%MP) (21); (91%MN - 85%MP) (22); (74%MN - 53%MP) (23); (81%MN - 54%MP) (24); (80%MN - 28%MP) (25); (66.2%MN - 50%MP) (26); (76%MN - 19%MP) (27) (62.9%MN – 12.5%MP) (29) (71.2%MN – 58.1%MP) (30); (71.5%MN – 56.4%MP / 75.3%MN – 62.3%MP) (31).

#### **Discusión:**

La falta de estudios aleatorios que comparen ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

### **Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local**

Los resultados de nuestra revisión sistemática indican que los márgenes quirúrgicos positivos se asocian con una mayor tasa de recurrencia local en comparación con los márgenes quirúrgicos negativos (16–20,25,27,28,30). Esto, se debe a que la eliminación completa del tejido maligno durante la cirugía es fundamental para evitar la recurrencia de la lesión. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de otros estudios anteriores. Zaroni D. *et al.* (33), observaron que los pacientes con márgenes positivos experimentan el doble de RL en comparación con los pacientes con márgenes negativos. Otra información relevante en la literatura científica es aquella aportada por el estudio de Wang B. *et al.* (34), donde los resultados indican RL de 52% para pacientes con márgenes positivos y 21% para márgenes negativos.

Los estudios contradictorios presentan limitaciones y son escasos en comparación con aquellos que destacan resultados consistentes con nuestra revisión sistemática. Sieczka E. *et al.* (35) observaron que la resección de márgenes negativos, incluso en tumores con estadiaje T1 y T2, presenta una elevada tasa de recidiva local; las razones de ello no están claras. En base a este estudio, parece que el control de la recurrencia no puede mejorar por la resección de márgenes negativos. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra, y el diseño, ya que fue necesaria una revisión retrospectiva de múltiples años para recopilar un total de 27 pacientes.

### **Efectos de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia (TS)**

Los resultados de nuestra revisión sistemática indican que los márgenes quirúrgicos positivos se asocian con una mayor tasa de supervivencia en comparación con los márgenes quirúrgicos negativos evaluándose esa tasa a los 2 años de seguimiento (25,31), a los 3 años (20,26) y a los 5 años (15,16,19,21–24,27,29,30). Estos resultados son consistentes con los hallazgos de otros estudios anteriores. El estudio retrospectivo publicado en 1987 por Chen T. *et al.* (36) evaluó esta relación en 270 pacientes y los autores descubrieron que la positividad de los márgenes tiene un impacto importante en el pronóstico, repercutiendo sobre la TS a los 5 años. Binahmed A. *et al.* (37) más recientemente clasificaron los márgenes positivos ( $\leq 2\text{mm}$ ) y negativos ( $> 2\text{mm}$ ) y demostraron que los casos con márgenes negativos tienen TS a los 5 años más altas.

Binahmed A. *et al.* (37) clasificaron los márgenes positivos ( $\leq 2\text{mm}$ ) y negativos ( $> 2\text{mm}$ ) y demostraron que los casos con márgenes negativos tienen la RL más baja y la TS a los 5 años más alta.

Dik *et al.* (20) observaron diferencias de TS a los 3 años entre los dos grupos. Aunque los márgenes positivos parecen haber demostrado una TS mayor, ambos grupos tuvieron TS muy altas y esto puede ser causado por la selección de la cohorte que incluía pacientes con cánceres pequeños, que en la mayoría de los casos determinan unas TS elevadas, como se ha demostrado previamente en el estudio de van Es. *et al.* (38).

En términos de la tasa de supervivencia a los 5 años, otros dos estudios reportaron resultados favorables, a demostración que los márgenes negativos alcanzan con frecuencia TS de 80% (23,24). Sin embargo, en un estudio se valoraron los márgenes positivos a partir de 2mm hasta 0mm, y esto puede mejorar la tasa de supervivencia cuando se compara con la valoración de márgenes <1mm (24).

En términos de TS a los 2 años, Jain P. *et al.* (25) obtuvieron resultados significativos ya que la TS que encontraron, es mucho mayor en pacientes con márgenes negativos. Este dato demuestra que, aunque el periodo de seguimiento de los pacientes no es muy elevado, el impacto que presentan los márgenes sobre la TS se puede observar ya al poco tiempo de haber recibido tratamiento.

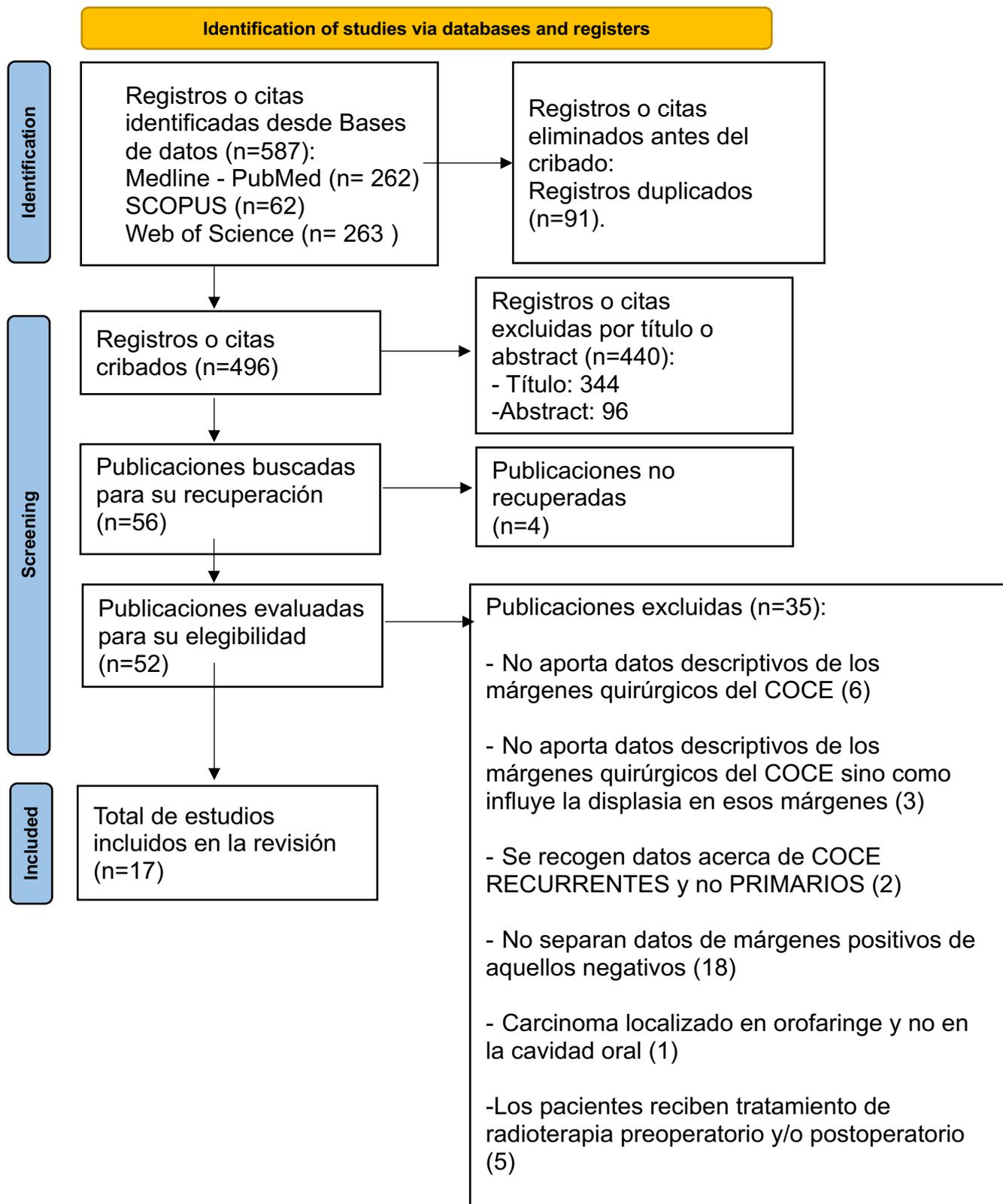
A pesar de las limitaciones, la extirpación de márgenes quirúrgicos negativos parece conseguir una menor tasa de recurrencia local y una mayor tasa de supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la evidencia actual es limitada debido al carácter retrospectivo de los estudios, la variabilidad en el tiempo de seguimiento, la falta de datos acerca de la tasa de éxito del tratamiento quirúrgico, el sesgo de abandono, la falta de estandarización en la definición y medición de los márgenes quirúrgicos y la inclusión o no de variables de confusión como la presencia de hábitos tóxicos.

## Bibliografía:

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884–94.
2. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*. 2020 Apr 2;9:229.
3. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr;12(2):458.
4. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán B del C, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernández-Farhall J, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*. 2021 Apr 15;13(4):1299.
5. Zammit AP, Sinha R, Cooper CL, Perry CFL, Frazer IH, Tuong ZK. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study. *PLoS One*. 2018 Oct 11;13(10):e0205406.
6. Valls-Ontañón A, Hernández-Losa J, Somoza Lopez de Haro R, Bellosillo-Paricio B, Ramón y Cajal S, Bescós-Atín C, et al. Impacto del virus papiloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. *Med Clin (Barc)*. 2019 Mar;152(5):174–80.
7. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63:S91–9.
8. Driemel O, Kunkel M, Hullmann M, Eggeling F von, Müller-Richter U, Kosmehl H, et al. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *JDDG*. 2007 Dec;5(12):1095–100.
9. Zandoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jun 17;21(6):52.
10. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 26;6(1):92.
11. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May 26;23(5):913–21.
12. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Nov;31(11):1462–75.
13. Shapiro M, Salama A. Margin Analysis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Aug;29(3):259–67.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
15. Lin MC, Leu YS, Chiang CJ, Ko JY, Wang CP, Yang TL, et al. Adequate surgical margins for oral cancer: A Taiwan cancer registry national database analysis. *Oral Oncol*. 2021 Aug;119:105358.
16. Buchakjian MR, Tasche KK, Robinson RA, Pagedar NA, Sperry SM. Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016 Dec 1;142(12):1191.

17. Stathopoulos P, Smith WP. Close Resection Margins Do Not Influence Local Recurrence in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Apr;76(4):873–6.
18. Tasche KK, Buchakjian MR, Pagedar NA, Sperry SM. Definition of “Close Margin” in Oral Cancer Surgery and Association of Margin Distance With Local Recurrence Rate. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Dec 1;143(12):1166.
19. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, Ludwig DC, Clark PJ, Leroux BG, et al. How Does the Close Surgical Margin Impact Recurrence and Survival When Treating Oral Squamous Cell Carcinoma? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Jun;73(6):1182–8.
20. Dik EA, Willems SM, Ipenburg NA, Adriaansens SO, Rosenberg AJWP, van Es RJJ. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: Relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence. *Oral Oncol*. 2014 Jun;50(6):611–5.
21. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival Pattern and Prognostic Factors of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Tongue: A Retrospective Analysis of 210 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013 Apr;71(4):775–85.
22. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012 Jul;48(7):623–8.
23. Bajwa MS, Houghton D, Java K, Triantafyllou A, Khattak O, Bekiroglu F, et al. The relevance of surgical margins in clinically early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2020 Nov;110:104913.
24. Mitchell DA, Kanatas A, Murphy C, Chengot P, Smith AB, Ong TK. Margins and survival in oral cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Nov;56(9):820–9.
25. Jain P V., Sharan R, Manikantan K, Clark GM, Chatterjee S, Mallick I, et al. Redefining adequate margins in oral squamous cell carcinoma: outcomes from close and positive margins. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Apr 2;277(4):1155–65.
26. Cariati P, Cabello Serrano A, Mosalve Iglesias F, Torné Poyatos P, Fernandez Solis J, Ferrari S, et al. What is the real prognostic value of close margins in oral oncology? *Curr Probl Cancer*. 2019 Dec;43(6):100500.
27. Hakim SG, Bialy R, Falougy M, Steller D, Tharun L, Rades D, et al. Impact of stratified resection margin classification on local tumor control and survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2021 Dec 20;124(8):1284–95.
28. Singh A, Mishra A, Singhvi H, Sharin F, Bal M, Laskar SG, et al. Optimum surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue: Is the current definition adequate? *Oral Oncol*. 2020 Dec;111:104938.
29. Chang WC, Chang CF, Li YH, Yang CY, Su RY, Lin CK, et al. A histopathological evaluation and potential prognostic implications of oral squamous cell carcinoma with adverse features. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:65–73.
30. Nakanishi Y, Yamada S, Nishizawa R, Shimane T, Kamata T, Koike T, et al. Risk factors in securing successful surgical resection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Sci Int*. 2018 Jul 5;15(2):56–60.
31. Patel V, Galloway TJ, Liu JC. The impact of positive margin on survival in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2021 Nov;122:105499.

32. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep 22;25(9):603–5.
33. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Jun 1;143(6):555.
34. Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013 Nov 5;32(11):614–8.
35. Sieczka E, Datta R, Singh A, Loree T, Rigual N, Orner J, et al. Cancer of the buccal mucosa: Are margins and T-stage accurate predictors of local control? *Am J Otolaryngol*. 2001 Nov;22(6):395–9.
36. Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 1987 Jun;13(6):833–7.
37. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*. 2007 Sep;43(8):780–4.
38. van Es RJJ, van Nieuw Amerongen N, Slootweg PJ, Egyedi P. Resection Margin as a Predictor of Recurrence at the Primary Site for T1 and T2 Oral Cancers: Evaluation of Histopathologic Variables. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996 May 1;122(5):521–5.



**Fig. 1.** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Autores (año y país)	Tipo de estudio	N. pacientes	Sexo	Edad (años)	Hábitos (si o no)	Localización del carcinoma	Estadio TNM (AJCC 7th – AJCC 8th)	Tratamiento (mm)	Recurrencia local (%)	Tasa de supervivencia (%)
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)(15)	CR	15.654  <b>8.539</b>  (solo cirugía)	M: 1.503  H: 14.151	<65: 12.740  ≥65: 2.914	Alcohol -  Tabaco -	Mucosa yugal: 5.240  Labio: 761  Lengua: 5.848  Encía: 2.031  Suelo de boca: 481  Paladar: 253  Otras localizaciones: 1.040	I: 4.196  II: 3.606  III: 1.912  IVA: 4.009  IVB: 1.931  T1-T2: 9.201	>5: 7.243  <1: 917	-  -  -	>5: 76,1%  <1: 46,7%  <b>5 años</b>



							N2b/2c/ 3: 75			
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017, Irlanda)(17)	CA	53	M: 21  H: 32	56.3 MEDIA (70-79)	Alcohol –  Tabaco -	Lengua: 18  Suelo de boca: 16  Paladar: 6  Mucosa yugal: 5  Trigono retromolar: 3  Alveolar: 5	-  -  -  -	>5: 32          <5: 21	SI >5: 9,3%  SI <1: 14,2%	-
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017,Estados Unidos)(18)	CR	422  249  (solo cirugía)	M: 252  H: 180	62.14 MEDIA (19-99)	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 190  Alveolar: 89  Suelo de boca: 78	T1: 188  T2: 89	>5: 94          <1: 54	>5: 11%          <1: 28%	-  -  -

						Otras localizaciones: 65	T3/T4: 145  N0: 296  N1/2a: 46  N2b/2c/ 3: 79	0: 81	0: 44%	
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, Estados Unidos, Washington) (19)	CR	54	M: 14  H: 40	<65: 34  ≥65: 20	Alcohol -  Tabaco -	-  -  -	T1: 7  T2: 18  T3: 3  T4: 26  N0: 27  N1: 7	>5: 9    <1: 24	>5: 22%    <1: 50%	>5: 78%      <b>5 años</b>

							N2: 19			
							N3: 1			
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014, Países Bajos)(20)	CR	200 TOT. 130 (solo cirugía)	M: 87  H: 113	58,9 – 61,1 (31-86)	Alcohol: 5 si 85 no  Tabaco: 102 si 98 no	Lengua: 105  Suelo de boca: 73  Mucosa yugal: 22	Estadio I  Estadio II	>5: 22  0-5: 126  0: 52	>5: 3,8%  <5: 9,1%	<b>3 años:</b>  >5: 87%  <5: 91%
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China) (21)	CR	210 59 (solo cirugía)	M: 97  H: 113	<45: 59  46-69: 130  ≥70: 21	Alcohol: -  Tabaco: 70 si  140 no	Bordes laterales lengua: 67  Base de la lengua: 69  Cara ventral: 28  Cara dorsal: 7	T1: 51  T2: 75  T3: 53	>5: 108  1-5: 36  <1: 35	SI: 30%  NO: 69,5%	>5: 55,2%  1-5: 36,4%

						Lengua localización: 39 otra	T4: 31 N0: 122 N1: 45 N2: 38 N3: 5		-No se recogieron los mm de los bordes.	<1: 29,2%  <b>5 años</b>
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwán ) (22)	CR	407 396  (solo cirugía)	M: 60  H: 347	>50: 213  <50: 194	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 208  Mucosa yugal: 137  Suelo de boca: 16  Encía: 24  Trigono retromolar: 4  Paladar: 11  Labio: 7	T1NO: 260  T2NO: 147	>5: 362  1-5: 31  <1: 14	1-5: 41,94%	>5: 91%  1-5: 70%  <1: 85%  Solo cirugía: 89%  <b>5 años</b>

Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020, Reino Unido, Liverpool) (23)	CR	669 476 (solo cirugía)	M: - H: - No se define	<55: 184 55-64: 208 65-74: 196 ≥75: 79	Alcohol - Tabaco -	Lengua: 367 Suelo de boca: 178 Mucosa yugal: 51 Zona retromolar: 39 Otras localizaciones: 31	T1: 199 T2: 302 T3/T4: 165 N0: 489 N1: 70 N2: 65 N3: 43	>5: 244 1-4.9: 204 <0,9: 28	- - -	>5: 74% 1-4.9: 77% <0,9: 53% <b>5 años</b>
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, Reino Unido, Leeds) (24)	CR	591 409 (solo cirugía)	M: 203 H: 388	62 (21-96) MEDIA	Alcohol - Tabaco -	Lengua: 233 Suelo de boca: 130 Otras localizaciones: 228	T1N0M0 : 180 T2N0M0 : 118 T3-T4: 226	>5: 480 2-5: 63 <2: 48	- - -	>5: 81% 2-5: 75% <2: 54% <b>5 años</b>

Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India) (25)	CR	612 186 (solo cirugía)	M: 184 H: 428	<50: 395 ≥50: 217	Alcohol - Tabaco -	Lengua: 277 Mucosa yugal: 335	T1-T2: 384 T3-T4: 228 NO: 344 N1-N2-N3: 268	>5: 496 1-5: 90 <1: 26	>5: 23% (114/496) 1-5: 15% (14/90) <1: 35% (9/26)	>5: 80% 1-5: 60% <1: 28%  <b>2 años</b>
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019, España, Granada) (26)	CR	200 65 (solo cirugía)	M: 64 H: 136	64,17 MEDIA (19-91)	Alcohol - Tabaco -	Lengua: 87 Suelo de boca: 44 Mucosa yugal: 26 Zona retromolar: 18 Otras localizaciones: 25	T1: 75 T2: 65 T3: 27 T4: 33 N0: 29	>5: 130 2-5: 34 <2: 36	NO: 125 (62.5%) SI: 75 (37.5%) -No se recogieron los mm de los bordes.	>5: 66.2% 2-5: 64.7% <2: 50%  <b>3 años</b>

							N1: 21			
							N2: 49			
							N3: 3			
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021, Alemania) (27)	CP	753  436 (solo cirugía)	M: 269  H: 484	62 MEDIA  (54–72)	Tabaco  SI: 573  NO:143  Alcohol  SI: 402  NO: 296	Labio: 21  Lengua172  Encía: 123  Suelo de boca: 237  Paladar: 45  Mucosa yugal: 73  Otras: 82	T1: 287  T2: 219  T3: 88  T4: 159  NO: 466  N1: 97  N2a/N2 b: 124	≥5: 261  1-4: 187  <0.9: 239	SI: <0.9: 19 (35%)  1-4: 33 (18%)  ≥5: 35 (13%)  NO:  <0.9: 35 (65%)  1-4: 154 (82%)  ≥5: 226 (87%)	<1: 19%  1-4: 56%  ≥5: 76%  <b>5 años</b>

							N2c/3: 66			
							Estadio I: 249			
							Estadio II: 127			
							Estadio III: 95			
							Estadio IV: 282			
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India) (28)	CR	451  115 (solo cirugía)	M: 95  H: 334	-  -	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 451	Estadio I / II: 184	<2: 9	<2: 8 (88%)	-  -
							Estadio III / IV: 267	2.1-7.5: 227	2.1-7.5: 113 (50%)	



							N2c: 4			
							N3a: 0			
							N3b: 45			
							Estadio I: 62			
							Estadio II: 75			
							Estadio III: 75			
							Estadio IVa: 83			
							Estadio IVb: 46			

Yoshitaka Nakanishi <i>etal.</i> (2018,Japón) (30)	CR	148  56 (solo cirugía)	M: 60  H: 88	66 MEDIA  (27-86)	Alcohol -  Tabaco -	Lengua: 67  Encía: 45  Mucosa yugal: 20  Suelo de boca: 15  Paladar duro: 1	T1: 26  T2: 42  T3: 24  T4: 56  N0: 83  N1: 25  N2: 38  N3: 2	<1: 11  1-5: 21  ≥5: 116	<5: 11,5%  ≥5: 19,6%	<5: 58.1%  ≥5: 71.2%  <b>5 años</b>
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021, Estados Unidos) (31)	CR	22.286	M: 10.317  H: 11.969	<65: 11.580  >65: 10.706	Alcohol -  Tabaco -	Cavidad oral: 22.286	T1N0: 16.208  T2N0: 6.060	<b>1 COHORTE</b>  <1: 964	-  -	<b>1 COHORTE</b>  <1: 56.4%

								>5: 12.390  <b>2 COHO RTE</b>  <1: 280  >5: 8.652		>5: 71.5%  <b>2 COHORTE</b>  <1: 62.3%  >5: 75.3%  <b>2 años</b>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

**Tabla 1:** Resultados descriptivos de las características y variables de los estudios revisados.  
 CR:cohorte retrospectivo CP:cohorte prospectivo CA:cohorte ambispectivo M:mujeres H:hombres



	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016, Estados Unidos)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017, Irlanda)[	★	-	★	★	-	★	★	★	★	7
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017, Estados Unidos)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, Estados Unidos, Washington)	★	★	★	-	★	★	★	★	★	8
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014, Países Bajos)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China)	-	-	★	★	★	★	★	★	-	6
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwán )	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020, Reino Unido, Liverpool)	★	★	★	-	★	-	★	★	-	6
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, Reino Unido, Leeds)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India)	★	★	-	★	★	★	★	★	★	8
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019, España, Granada)	★	-	★	-	★	-	★	★	-	5
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021, Alemania)	-	-	★	-	★	★	★	★	★	6
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7

Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018, Japón)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021, Estados Unidos)	★	★	-	★	-	-	★	★	★	7

Tabla 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales cohortes sin grupo control.

ESTUDIO	MARGENES NEGATIVOS	MARGENES POSITIVOS
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 13%	<1: 45%
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017)	>5: 9,3%	<1: 14,2%
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017)	>5: 11%	<1: 28%
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 22%	<1: 50%
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 3,8%	<5: 9%
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 23%	<1: 35%
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 13%	<1: 35%
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020)	≥7.6: 35%	<2: 88%
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 11.5%	<5: 19,6%

Tabla 3: influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de recurrencia local del carcinoma oral de células escamosas.

Estudio	MARGENES NEGATIVOS (MN)	MARGENES POSITIVOS (MP)	Tiempo de seguimiento
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021)	>5: 76,1%	<1: 46,7%	5 años
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 72%	<1: 19%	5 años
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 78%	<1: 42%	5 años
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 87%	<5: 91%	3 años
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013)	>5: 55,2%	<1: 29,2%	5 años
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012)	>5: 91%	<1: 85%	5 años
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020)	>5: 74%	<1: 53%	5 años
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018)	>5: 81%	<2: 54%	5 años
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 80%	<1: 28%	2 años
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019)	>5: 66.2%	<2: 50%	3 años

Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 76%	<1: 19%	5 años
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019)	>5: 62.9%	<1: 12.5%	5 años
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 71.2%	<5: 58.1%	5 años
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 1. COHORTE	>5: 71.5%	<1: 56.4%	2 años
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 2. COHORTE	>5: 75.3%	<1: 62.3%	2 años

**Tabla 4:** influencia de los márgenes quirúrgicos sobre la tasa de supervivencia del carcinoma oral de células escamosas.

# **"INFLUENCE OF SURGICAL MARGINS ON LOCAL RECURRENCE AND SURVIVAL RATE IN PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW".**

**Running title: Influence of surgical margins on local recurrence rate and survival rate in patients with oral squamous cell carcinoma.**

## **Authors:**

**Federico Carretta<sup>1</sup>, Andrea Rubert<sup>2</sup>.**

1 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

2 Assistant Professor of Oral Medicine. European University of Valencia.

## **Correspondence**

Andrea Rubert Aparici

Department of Oral Medicine European University of Valencia

c/ General Elio, 1 46010 Valencia, Spain

[Andrea.rubert@universidadeuropea.es](mailto:Andrea.rubert@universidadeuropea.es)

## **Abstract**

**Introduction:** The high local recurrence rate and low survival rate of patients with positive surgical margins means that inclusion of safety margins may be preferable in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. The aim was to evaluate the success of surgical excision with inclusion of safety margins compared to the technique without inclusion by studying the local recurrence rate in both groups and the survival rate of patients in both groups.

**Material and methods:** An electronic search of Medline-PubMed, Web of Science and Scopus databases for patients with oral squamous cell carcinoma undergoing surgical excision treatment with positive versus negative margins, published up to December 2022, was performed.

**Results:** Of 587 potentially eligible articles, 17 met the inclusion criteria. 7 articles described the influence of surgical margins on survival rate and three on local recurrence. Others 7 on both rates. In the group of patients with negative margins, local recurrence rates were 13%, 9.3%, 11%, 22%, 3.8%, 23%, 13%, 35%, 11.5% and in patients with positive margins were respectively 45%, 14.2%, 28%, 50%, 9%, 35%, 35%, 35%, 88%, 19.6%. Survival rates in patients with negative margins were 76.1%, 72%, 78%, 87%, 55.2%, 91%, 74%, 81%, 80%, 66.2%, 76%, 62.9%, 71.2%, 71.5%, 75.3% and in patients with positive margins were respectively 46.7%, 19%, 42%, 91%, 29.2%, 85%, 53%, 54%, 28%, 50%, 19%, 12.5%, 58.1%, 56.4%, 62.3%.

**Conclusion:** Despite limitations, negative surgical margins seem to achieve a higher success of excision, observable by a lower local recurrence rate, as well as a higher survival rate of patients compared to positive surgical margins.

**Key words:** Oral squamous cell carcinoma, Surgical procedure, Margins of excision, Positive margins, Negative margins, Survival rate, Local Recurrence.

## **Introduction**

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a malignant tumour derived from the mucosal lining epithelium of the oral cavity (1). It constitutes 2-3% of all cancers, ranking tenth in prevalence (1).

There are several related etiological factors such as excessive alcohol consumption (2), malnutrition (3), tobacco use (4,5), human papillomavirus infection (5,6).

Lesions are usually asymptomatic in the initial stage. In advanced lesions, intense pain appears. Other manifestations are bleeding, tooth mobility, respiratory problems and paresthesia.

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) can arise de novo or progress from leukoplakia or erythroplakia. It can present in one of three clinical forms: ulceration, exophytic tumour or mixed forms (7).

The diagnosis of COCE consists of a systematic examination, including extraoral and intraoral clinical history and examination. The definitive diagnosis will be made by biopsy. Cellular and light-based techniques, imaging techniques, and genetic techniques are considered complementary (8).

Staging of COCE is performed according to the American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) (9) and includes T classification (size and extent of tumour), N classification (lymph node involvement) and M classification (presence of metastases).

The main treatment modalities for COCE are surgical resection, radiation and systemic therapy (10-12).

In patients with a small primary cancer without lymph node involvement, surgical resection is usually used (10). For more advanced tumours, postoperative radiotherapy and/or chemotherapy appear to reduce the risk of recurrence and improve the survival rate (SR) (10).

In terms of prognosis, tumour safety margins have relevant importance on local recurrence (LR) and SR, in fact, they represent the topic on which this systematic review focuses.

The surgical margin requires a defined distance beyond the invading tumour, and about 5 mm of surrounding healthy tissue is suggested (13); however, some investigators have suggested that 3 mm of surrounding healthy tissue is sufficient as a safety margin (13).

The aim of the present review was to systematically review the following question: "In patients with oral squamous cell carcinoma undergoing a surgical excision procedure, does surgery including safety margins reduce cancer recurrence and improve the survival rate compared to surgery without inclusion of safety margins?"

To this end, firstly, measurements of the "mm" excised by each OSCC were evaluated, and secondly, local recurrence rates of carcinoma and survival rates of patients based on their margins were evaluated.

### **Materials and methods**

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guideline statement (14).

**-PICO question:** This study question was set according to the structured PICO question. The question format was set in this way:

P (population): Patients with oral squamous cell carcinoma undergoing surgical excision treatment.

I (intervention): Surgery including safety margins.

C (comparison): Surgery without inclusion of safety margins.

O (outcome): Success assessed by:

O1: Recurrence of oral squamous cell carcinoma.

O2: Survival rate.

**-Eligibility criteria:**

**Inclusion criteria were:**

**Study Type:** Randomised controlled clinical trials, prospective and retrospective cohort studies and case series; Studies on humans; Published in English; Published from 2012 to 2022.

**Patient Type:** Patients with oral squamous cell carcinoma undergoing surgical treatment.

**Type of Intervention:** Surgery including safety margins.

**Type of Outcome Variables:** Studies providing data related to the inclusion of surgical margins in the treatment of oral squamous cell carcinoma. Studies evaluating the specific variables of local recurrence and patient survival rate.

**Exclusion criteria** were: reviews, expert reports, case studies, letters or comments to the editor, experimental animal studies. In addition, studies describing recurrent and non-primary tumours, carcinomas in extraoral locations, preoperative or postoperative radiotherapy and/or chemotherapy treatments without definition of patients receiving only surgical treatment, year of publication older than 10 years.

**-Sources of information and search strategy:**

An automated search was carried out in the three mentioned databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: "Oral squamous cell carcinoma", "Squamous cell carcinoma of head and neck" "Oral cancer", "Surgical procedure", "margins of excision", "Positive margins", "Negative margins", Tumor free margins", "Survival", "Recurrence", "Neoplasm recurrence, local". Keywords were combined with AND and OR Boolean operators as well as controlled terms ("MeSH" for Pubmed) to obtain the best and broadest search results.

The research in Pubmed was: (("squamous cell carcinoma of head and neck" [MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma of head and neck" [MeSH Terms] OR ("mouth neoplasms" [MeSH Terms] OR ("mouth" [All Fields] AND "neoplasms" [All Fields]) OR "mouth neoplasms" [All Fields] OR ("oral" [All Fields] AND "cancer" [All Fields]) OR "oral cancer" [All Fields])) AND ("surgical procedures, operative" [MeSH Terms] OR "margins of excision" [MeSH Terms] OR "margins of excision" [MeSH Terms] OR "margins of excision" [MeSH Terms]) AND ("margins of excision" [MeSH Terms] OR ("negative" [All Fields] OR "negatively" [All Fields] OR "negatives" [All Fields] OR "negativities" [All Fields]

OR "negativity" [All Fields]) AND ("margins of excision"[MeSH Terms] OR ("margins"[All Fields] AND "excision"[All Fields]) OR "margins of excision"[All Fields]))) AND ("neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] OR ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields])) OR ("mortality" [MeSH Subheading] OR "mortality" [All Fields] OR "survival" [All Fields] OR "survival" [MeSH Terms] OR "survivability" [All Fields] OR "survivable" [All Fields] OR "survivals" [All Fields] OR "survive" [All Fields] OR "survived" [All Fields] OR "survives" [All Fields] OR "surviving" [All Fields] OR "surviving" [All Fields]) OR "survival rate"[MeSH Terms])) AND (y\_10[Filter]).

In order to identify any eligible studies that the initial search might have missed, we supplemented the search with a review of the references provided in the bibliography of each of the studies.

Furthermore, manual research was conducted for scientific articles from the following oral surgery and oral pathology journals: Journal of Dental Research, Journal of Dentistry, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Finally, a cross-search of potentially interesting articles for analysis was performed. Duplicate studies were removed from the review.

**-Selection process of the studies:**

A three-stage selection process was carried out. The first stage was filtered by titles to eliminate irrelevant publications. The second stage involved screening by abstracts and selecting according to study type, intervention type, and outcome variables. In the third stage, we filtered by reading the full text and proceeded to data extraction using a previously developed data collection form to confirm study eligibility.

**-Data extraction:**

The following information was extracted from the studies and arranged in tables according to type of procedure (surgery with inclusion with respect to non-inclusion of safety margins), authors with year of publication, type of study

(randomized controlled, prospective, retrospective, case series), number of patients, sex (male or female), age (in years), location of carcinoma (oral cavity), TNM stage of oral carcinoma (according to classification), treatment according to type of margins and millimeters (positive margins and "mm" or negative margins and "mm"), recurrence (yes or no / percentage), survival rates of patients (percentage), follow-up time of patients (years). Alcoholic habit (yes or no) and smoking habit (yes or no).

**-Quality assessment:**

Risk of bias assessment was assessed by two reviewers (FC, AR) in order to analyze the methodological quality of the included articles.

The Newcastle-Ottawa scale was used to measure the quality of non-randomized observational studies; "low risk of bias" was considered for a star score >6 and "high risk of bias" for a score ≤ 6.

**-Data synthesis:**

In order to summarize and compare outcome variables across studies, the means of the main variable values were classified according to study group. Since the means found in the studies analyzed patients from samples with different local recurrence rates and survival rates depending on the type of surgical margin, it was necessary to calculate the arithmetic number, in order to obtain more representative results for the survival rate and local recurrence rate. A meta-analysis could not be performed due to the lack of randomized studies comparing both treatment groups, so the results were focused on a descriptive study of the variables.

**Results:**

**-Study selection:**

A total of 587 articles were obtained from the initial search process: Medline PubMed (n=262), SCOPUS (n=62) and the Web of Science (n=263). Of these publications, 56 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 17 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig.1).

### **-Analysis of the characteristics of the reviewed studies:**

Of the 17 articles included in the present review, all described the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma by making a comparison between the group of patients presenting positive margins and the group presenting negative margins (15-31). In terms of study type, 15 retrospective cohort (RC) studies (15,16,18-26,28-31), 1 ambispective cohort (AC) study (17), 1 prospective cohort (PC) study (27) have been included.

A total of 43.457 patients were treated. Of the total number of patients in the 17 studies, 34.002 (80%) received only surgical treatment without adjuvant treatment.

Regarding surgical margins, 3.100 had positive margins (7%) and 31.366 had negative margins (72%).

In total, 7 articles described the influence of surgical margins on the survival rate of patients (15,21,23,24,26,29,31) and 3 articles defined the influence of surgical margins on local recurrence of oral squamous cell carcinoma (17,18,28). Another 7 articles described the influence of surgical margins on both patient survival rate and local recurrence of OSCC (16,19,20,22,25,27,30) (Table 1).

### **-Assessment of methodological quality:**

The Newcastle-Ottawa scale (32) was used to measure the quality of non-randomized observational studies; "low risk of bias" was considered for a star score >6 and "high risk of bias" for a score ≤ 6. Eleven studies were considered at low risk of bias (15-19,22,24,25,29-31) and six at high risk of bias (20,21,23,26-28) (Table 2). "Demonstration of no outcome variable present at baseline" was the item of highest risk of bias (Table 2).

### **-Synthesis of results**

#### **Effects of surgical margins on local recurrence rate.**

In relation to positive and negative margins, 9 studies provided data on the influence of positive and negative margins on the local recurrence rate of OSCC as reported in table 3. All these studies showed that the local recurrence rate is significantly higher in patients with positive surgical margins (MP) and lower

compared to those with negative surgical margins (MN), with these rates being (45%PSM - 13%NM) (16); (14.2%MP - 9.3%MN) (17); (28% MP - 11%MN) (18); (50% MP - 22%MN) (19); (9%MP - 3.8%MN) (20); (35% MP - 23%MN) (25); (35% MP - 13%MN) (27); (88%MP - 35%MN) (28); (11.5%MN - 19.6%MP) (30).

### **Effects of surgical margins on survival rate**

In relation to survival rate, 14 studies provided data on the influence of positive and negative margins on the survival rate of patients as reported in [table 4](#). All these studies showed that the survival rate of patients is significantly higher in patients with negative surgical margins (MN) and comparatively lower in those with positive surgical margins (MP), with these rates being (76.1%MN - 46.7%MP) (15); (72%MN - 19%MP) (16); (78%MN - 42%MP) (19); (87%MN - 91%MP) (20) (55.2%MN - 29.2%MP) (21); (91%MN - 85%MP) (22); (74%MN - 53%MP) (23); (81%MN - 54%MP) (24); (80%MN - 28%MP) (25); (66.2%MN - 50%MP) (26); (76%MN - 19%MP) (27) (62.9%MN - 12.5%MP) (29) (71.2%MN - 58.1%MP) (30); (71.5%MN - 56.4%MP / 75.3%MN - 62.3%MP) (31).

### **Discussion:**

The lack of randomized studies comparing both techniques made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were shown descriptively.

### **Effects of surgical margins on local recurrence rate**

The results of our systematic review indicate that positive surgical margins are associated with a higher local recurrence rate compared to negative surgical margins (16-20,25,27,28,30). This is because complete removal of malignant tissue during surgery is essential to prevent the recurrence of the lesion. These results are consistent with the findings of other previous studies. Zanoni D. et al. (33), observed that patients with positive margins experience twice LR compared to patients with negative margins. Other relevant information in the scientific literature is provided by the study of Wang B. et al. (34), where the results indicate LR of 52% for patients with positive margins and 21% for negative margins. Contradictory studies have limitations and are few compared to those highlighting results consistent with our systematic review. Siczka E. et al. (35) observed that

negative margin resection, even in tumours staged T1 and T2, has a high local recurrence rate; the reasons for this are unclear. Based on this study, it appears that recurrence control cannot be improved by negative margin resection. However, this study has limitations, such as the small sample size, and the design, as a multi-year retrospective review was necessary to collect a total of 27 patients.

### **Effects of surgical margins on survival rate**

The results of our systematic review indicate that positive surgical margins are associated with a higher survival rate compared to negative surgical margins with the rate assessed at 2-year follow-up (25,31), 3-year follow-up (20,26) and 5-year follow-up (15,16,19,21-24,27,29,30). These results are consistent with the findings of other previous studies. The retrospective study published in 1987 by Chen T. et al. (36) evaluated this relationship in 270 patients and the authors found that margin positivity has a significant impact on prognosis, impacting on 5-year SR. Binahmed A. et al. (37) more recently classified positive ( $\leq 2$ mm) and negative ( $> 2$ mm) margins and demonstrated that cases with negative margins have higher 5-year SR.

Binahmed A. et al. (37) classified positive ( $\leq 2$ mm) and negative ( $> 2$ mm) margins and showed that cases with negative margins have the lowest LR and highest 5-year SR.

Dik et al. (20) observed differences in 3-year SR between the two groups. Although positive margins seem to have demonstrated a higher SR, both groups had very high SR and this may be caused by the selection of the cohort that included patients with small cancers, which in most cases determine high SR, as previously demonstrated in the van Es. et al. study (38).

In terms of the 5-year survival rate, two other studies reported favorable results, showing that negative margins frequently achieve SR of 80% (23,24). However, one study assessed positive margins from 2mm to 0mm, and this may improve the survival rate when compared to assessment of margins  $< 1$ mm (24).

In terms of 2-year SR, Jain P. et al. (25) obtained significant results as the SR they found is much higher in patients with negative margins. This shows that, although the follow-up period of patients is not very long, the impact of margins on SR can be observed as soon as finishing the treatment.

Despite the limitations, the removal of negative surgical margins seems to achieve a lower local recurrence rate and a higher survival rate of patients. However, the current evidence is limited due to the retrospective nature of the studies, variability in follow-up time, lack of data on the success rate of surgical treatment, dropout bias, lack of standardization in the definition and measurement of surgical margins and the inclusion or not of confounding variables such as the presence of toxic habits.

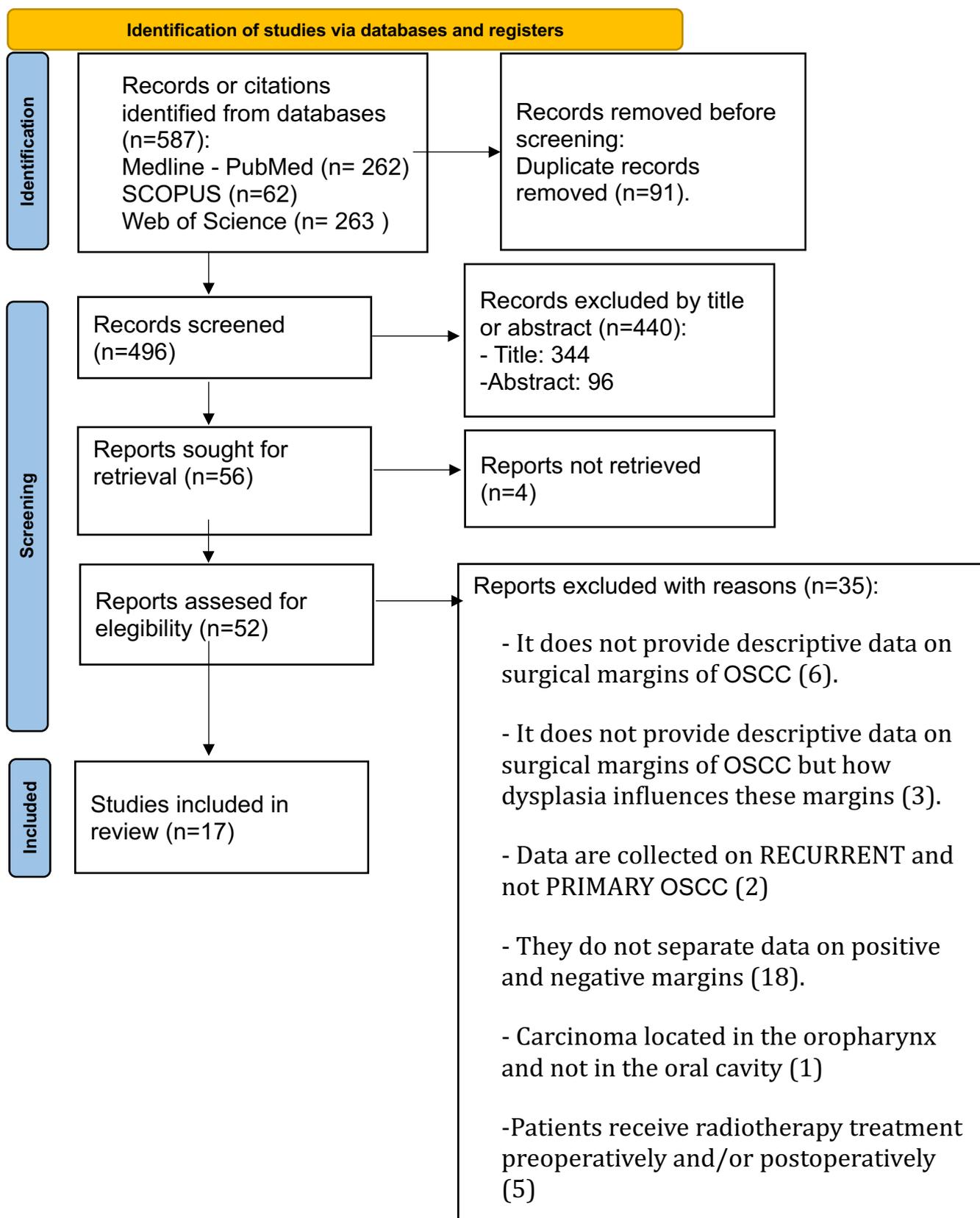
## **Bibliografía:**

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884–94.
2. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*. 2020 Apr 2;9:229.
3. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr;12(2):458.
4. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán B del C, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernández-Farhall J, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*. 2021 Apr 15;13(4):1299.
5. Zammit AP, Sinha R, Cooper CL, Perry CFL, Frazer IH, Tuong ZK. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study. *PLoS One*. 2018 Oct 11;13(10):e0205406.
6. Valls-Ontañón A, Hernández-Losa J, Somoza Lopez de Haro R, Bellosillo-Paricio B, Ramón y Cajal S, Bescós-Atín C, et al. Impacto del virus papiloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. *Med Clin (Barc)*. 2019 Mar;152(5):174–80.
7. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63:S91–9.
8. Driemel O, Kunkel M, Hullmann M, Eggeling F von, Müller-Richter U, Kosmehl H, et al. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *JDDG*. 2007 Dec;5(12):1095–100.
9. Zandoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jun 17;21(6):52.
10. Johnson DE, Burtneiss B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 26;6(1):92.
11. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May 26;23(5):913–21.
12. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx:

- EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Nov;31(11):1462–75.
13. Shapiro M, Salama A. Margin Analysis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Aug;29(3):259–67.
  14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
  15. Lin MC, Leu YS, Chiang CJ, Ko JY, Wang CP, Yang TL, et al. Adequate surgical margins for oral cancer: A Taiwan cancer registry national database analysis. *Oral Oncol*. 2021 Aug;119:105358.
  16. Buchakjian MR, Tasche KK, Robinson RA, Pagedar NA, Sperry SM. Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016 Dec 1;142(12):1191.
  17. Stathopoulos P, Smith WP. Close Resection Margins Do Not Influence Local Recurrence in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Apr;76(4):873–6.
  18. Tasche KK, Buchakjian MR, Pagedar NA, Sperry SM. Definition of “Close Margin” in Oral Cancer Surgery and Association of Margin Distance With Local Recurrence Rate. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Dec 1;143(12):1166.
  19. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, Ludwig DC, Clark PJ, Leroux BG, et al. How Does the Close Surgical Margin Impact Recurrence and Survival When Treating Oral Squamous Cell Carcinoma? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Jun;73(6):1182–8.
  20. Dik EA, Willems SM, Ipenburg NA, Adriaansens SO, Rosenberg AJWP, van Es RJJ. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: Relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence. *Oral Oncol*. 2014 Jun;50(6):611–5.
  21. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival Pattern and Prognostic Factors of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Tongue: A Retrospective Analysis of 210 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013 Apr;71(4):775–85.

22. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012 Jul;48(7):623–8.
23. Bajwa MS, Houghton D, Java K, Triantafyllou A, Khattak O, Bekiroglu F, et al. The relevance of surgical margins in clinically early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2020 Nov;110:104913.
24. Mitchell DA, Kanatas A, Murphy C, Chengot P, Smith AB, Ong TK. Margins and survival in oral cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2018 Nov;56(9):820–9.
25. Jain P V., Sharan R, Manikantan K, Clark GM, Chatterjee S, Mallick I, et al. Redefining adequate margins in oral squamous cell carcinoma: outcomes from close and positive margins. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020 Apr 2;277(4):1155–65.
26. Cariati P, Cabello Serrano A, Mosalve Iglesias F, Torné Poyatos P, Fernandez Solis J, Ferrari S, et al. What is the real prognostic value of close margins in oral oncology? *Curr Probl Cancer.* 2019 Dec;43(6):100500.
27. Hakim SG, Bialy R, Falougy M, Steller D, Tharun L, Rades D, et al. Impact of stratified resection margin classification on local tumor control and survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2021 Dec 20;124(8):1284–95.
28. Singh A, Mishra A, Singhvi H, Sharin F, Bal M, Laskar SG, et al. Optimum surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue: Is the current definition adequate? *Oral Oncol.* 2020 Dec;111:104938.
29. Chang WC, Chang CF, Li YH, Yang CY, Su RY, Lin CK, et al. A histopathological evaluation and potential prognostic implications of oral squamous cell carcinoma with adverse features. *Oral Oncol.* 2019 Aug;95:65–73.
30. Nakanishi Y, Yamada S, Nishizawa R, Shimane T, Kamata T, Koike T, et al. Risk factors in securing successful surgical resection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Sci Int.* 2018 Jul 5;15(2):56–60.
31. Patel V, Galloway TJ, Liu JC. The impact of positive margin on survival in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2021 Nov;122:105499.
32. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010 Sep 22;25(9):603–5.

33. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Jun 1;143(6):555.
34. Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013 Nov 5;32(11):614–8.
35. Sieczka E, Datta R, Singh A, Loree T, Rigual N, Orner J, et al. Cancer of the buccal mucosa: Are margins and T-stage accurate predictors of local control? *Am J Otolaryngol*. 2001 Nov;22(6):395–9.
36. Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 1987 Jun;13(6):833–7.
37. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*. 2007 Sep;43(8):780–4.
38. van Es RJJ, van Nieuw Amerongen N, Slootweg PJ, Egedi P. Resection Margin as a Predictor of Recurrence at the Primary Site for T1 and T2 Oral Cancers: Evaluation of Histopathologic Variables. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996 May 1;122(5):521–5.



**Fig. 1:** PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

Authors (year and country)	Type of study	N. patients	Sex	Age (years)	Habits (yes or no)	Site of tumour	Stage TNM (AJCC 7th – AJCC 8th)	Treatment (mm)	Local recurrence (%)	Overall survival (%)
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)(15)	RC	15.654  <b>8.539</b> (only surgery)	W: 1.503  M: 14.151	<65: 12.740  ≥65: 2.914	Alcohol -  Tobacco -	Buccal mucosa: 5.240  Lip: 761  Tongue: 5.848  Gum: 2.031  Floor of the mouth: 481  Hard palate: 253  Other site: 1.040	I: 4.196  II: 3.606  III: 1.912  IVA: 4.009  IVB: 1.931  T1-T2: 9.201	>5: 7.243  <1: 917	-  -  -	>5: 76,1%  <1: 46,7%  <b>5 years</b>





						Other site: 65	T3/T4: 145  N0: 296  N1/2a: 46  N2b/2c/ 3: 79	<1: 54  0: 81	0: 44%	
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, Estados Unidos, Washington) (19)	RC	54	W: 14  M: 40	<65: 34  ≥65: 20	Alcohol -  Tobacco -	-  -  -	T1: 7  T2: 18  T3: 3  T4: 26  N0: 27  N1: 7	>5: 9     -<1: 24	>5: 22%     <1: 50%	>5: 78%     <1: 42%  <b>5 years</b>

							N2: 19  N3: 1			
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014, Países Bajos)(20)	RC	200 TOT.  130(only surgery)	W: 87  M: 113	58,9 – 61,1 (31-86)	Alcohol: 5 si 85 no  Tobacco: 102 si 98 no	Tongue: 105  Floor of the mouth: 73  Buccal mucosa: 22	Stage I  Stage II	>5: 22  0-5: 126  0: 52	>5: 3,8%  <5: 9,1%	<b>3 years:</b>  >5: 87%  <5: 91%
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China) (21)	RC	210  59(only surgery)	W: 97  M: 113	<45: 59  46-69: 130  ≥70: 21	Alcohol: -  Tobacco: 70 si  140 no	Laterales tongue: 67  Base of the tongue: 69  Ventral surface: 28	T1: 51  T2: 75	>5: 108  1-5: 36  <1: 35	SI: 30%  NO: 69,5%	>5: 55,2%  1-5: 36,4%

						Dorsal surface: 7  Tongue other site: 39	T3: 53  T4: 31  N0: 122  N1: 45  N2: 38  N3: 5		-No se recogieron los mm de los bordes.	<1: 29,2%  <b>5 years</b>
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwán) (22)	RC	407  396(only surgery)	W: 60  M: 347	>50: 213  <50: 194	Alcohol -  Tobacco -	Tongue: 208  Buccal mucosa: 137  Floor of the mouth: 16  Gum: 24  Retromolar Trigone: 4  Palate: 11	T1NO: 260      T2NO: 147	>5: 362  1-5: 31  <1: 14	1-5: 41,94%	>5: 91%  1-5: 70%  <1: 85%

						Lip: 7				only surgery: 89%
										<b>5 years</b>
Mandeep S. Bajwa et al. (2020, Reino Unido, Liverpool) (23)	RC	669  476(only surgery)	W: -  M: -  No se define	<55: 184  55-64: 208  65-74: 196  ≥75: 79	Alcohol -  Tobacco -	Tongue: 367  Floor of the mouth: 178  Buccal mucosa: 51  Retromolar zone:39  Other site: 31	T1: 199  T2: 302  T3/T4: 165  N0: 489  N1: 70  N2: 65  N3: 43	>5: 244  1-4.9: 204  <0,9: 28	-  -  -	>5: 74%  1-4.9: 77%  <0,9: 53%  <b>5 years</b>

D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, Reino Unido, Leeds) (24)	RC	591 409(only surgery)	W: 203  M: 388	62 (21–96) MEDIA	Alcohol - Tobacco -	Tongue: 233 Floor of the mouth: 130 Other site: 228	T1N0M0 : 180 T2N0M0 : 118 T3-T4: 226	>5: 480 2-5: 63 <2: 48	- - -	>5: 81% 2-5: 75% <2: 54% <b>5 years</b>
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India) (25)	RC	612 186(only surgery)	W: 184  M: 428	<50: 395 ≥50: 217	Alcohol - Tobacco -	Tongue: 277 Buccal mucosa: 335	T1-T2: 384 T3-T4: 228 NO: 344 N1-N2-N3: 268	>5: 496 1-5: 90 <1: 26	>5: 23% (114/496) 1-5: 15% (14/90) <1: 35% (9/26)	>5: 80% 1-5: 60% <1: 28% <b>2 years</b>
Paolo Cariatì <i>et al.</i> (2019, España, Granada) (26)	RC	200 65(only surgery)	W: 64  M: 136	64,17 MEDIA (19-91)	Alcohol - Tobacco -	Tongue: 87 Floor of the mouth: 44	T1: 75 T2: 65	>5: 130 2-5: 34	NO: 125 (62.5%)	>5: 66.2% 2-5: 64.7%

						Buccal mucosa: 26 Retromolar trigone:18 Other site: 25	T3: 27 T4: 33 N0: 29 N1: 21 N2: 49 N3: 3	<2: 36	SI: 75 (37.5%) -No mm of margin	<2: 50% <b>3 years</b>
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021, Alemania) (27)	PC	753 436(only surgery)	W: 269 M: 484	62 MEDIA (54–72)	Tobacco SI: 573 NO:143 Alcohol SI: 402 NO: 296	Lip: 21 Tongue: 172 Gum: 123 Floor of the mouth: 237 Palate: 45 Buccal mucosa: 73 Other site: 82	T1: 287 T2: 219 T3: 88 T4: 159	≥5: 261 1-4: 187 <0.9: 239	SI: <0.9: 19 (35%) 1-4: 33 (18%) ≥5: 35 (13%) NO: <0.9: 35 (65%)	<1: 19% 1-4: 56% ≥5: 76%

							NO: 466		1-4: 154 (82%)	<b>5 years</b>
							N1: 97		≥5: 226 (87%)	
							N2a/N2 b: 124			
							N2c/3: 66			
							Stage I: 249			
							Stage II: 127			
							Stage III: 95			
							Stage IV: 282			
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India) (28)	RC	451  115(only surgery)	W: 95  M: 334	-  -	Alcohol -  Tobacco -	Tongue: 451	Stage I / II: 184  Stage III / IV: 267	<2: 9	<2: 8 (88%)	-  -

								2.1-7.5: 227	2.1-7.5: 113 (50%)	
								≥7.6: 215	≥7.6: 76 (35%)	
Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019, Taiwán) (29)	RC	341  87(only surgery)	W: 28  M: 313	52.1 MEDIA  (23–84)	Tobacco  SI: 277  NO: 64  Alcohol:  SI: 257  NO: 84	Lip: 2  Retromolar trigone: 16  Gum:43  Lip: 147  Palate: 7  Buccal mucosa: 115  Floor of the mouth: 11	T1: 72  T2: 102  T3: 89  T4a: 77  T4b: 1  NO: 216	≥5: 236    1-5: 93    <0.9: 12	SI: 179 (52%)   NO: 162 (47%)  -No mm of margin	>5: 62.9%    1-5: 59.9%    <1: 12.5%  <b>5 years</b>

							N1: 35			
							N2a: 16			
							N2b: 25			
							N2c: 4			
							N3a: 0			
							N3b: 45			
							Stage I: 62			
							Stage II: 75			
							Stage III: 75			
							Stage IVa: 83			



Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021, Estados Unidos) (31)	RC	22.286	W: 10.317  M: 11.969	<65: 11.580  >65: 10.706	Alcohol -  Tobacco -	Oral cavity: 22.286	T1N0: 16.208  T2N0: 6.060	<b>1</b> <b>COHO</b> <b>RTE</b>  <1: 964  >5: 12.390  <b>2</b> <b>COHO</b> <b>RTE</b>  <1: 280  >5: 8.652	-  -	<b>1</b> <b>COHORTE</b>  <1: 56.4%  >5: 71.5%  <b>2</b> <b>COHORTE</b>  <1: 62.3%  >5: 75.3%  <b>2 years</b>
---	----	--------	----------------------------------	--------------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------------------------	---	------------	--

**Table 1:** Descriptive results of the characteristics and variables of the studies reviewed.  
RC: retrospective cohort PC: prospective cohort AC: ambispective cohort W: women M: men



	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start	Comparability of cohorts based on the design or analysis	Comparability for additional factors	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up	Drop-out rate	Total
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021, Taiwán)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016,USA)	★	★	★	-	★	-	★	★	★	7
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017, Ireland)[	★	-	★	★	-	★	★	★	★	7
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017,USA)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015, USA, Washington)	★	★	★	-	★	★	★	★	★	8
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014,Netherlands)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013, China)	-	-	★	★	★	★	★	★	-	6
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012, Taiwan)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	8
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020, UK, Liverpool)	★	★	★	-	★	-	★	★	-	6
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018, UK,Leeds)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019, India)	★	★	-	★	★	★	★	★	★	8
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019, Spain, Granada)	★	-	★	-	★	-	★	★	-	5
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021,Germany)	-	-	★	-	★	★	★	★	★	6
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020, India)	★	-	★	-	★	-	★	★	★	6

Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019, Taiwan)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018, Japan)	★	-	★	-	★	★	★	★	★	7
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021,USA)	★	★	-	★	-	-	★	★	★	7

**Table 2:** Observational non randomized studies according to Newcastle-Ottawa scale-cohorts observational studies without control group

STUDY	NEGATIVE MARGINS	POSITIVE MARGINS
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 13%	<1: 45%
Panagiotis Stathopoulos <i>et al.</i> (2017)	>5: 9,3%	<1: 14,2%
Kendall K. Tasche <i>et al.</i> (2017)	>5: 11%	<1: 28%
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 22%	<1: 50%
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 3,8%	<5: 9%
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 23%	<1: 35%
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 13%	<1: 35%
Arjun Singh <i>et al.</i> (2020)	≥7.6: 35%	<2: 88%
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 11.5%	<5: 19,6%

**Table 3:** influence of surgical margins on the local recurrence rate of oral squamous cell carcinoma.

STUDY	NEGATIVE MARGINS	POSITIVE MARGINS	Follow up time
Mei-Chun Lin <i>et al.</i> (2021)	>5: 76,1%	<1: 46,7%	5 years
Marisa R. Buchakjian <i>et al.</i> (2016)	>5: 72%	<1: 19%	5 years
Jasjit K. Dillon <i>et al.</i> (2015)	>5: 78%	<1: 42%	5 years
Eric A. Dik <i>et al.</i> (2014)	>5: 87%	<5: 91%	3 years
Wang Ling, MD <i>et al.</i> (2013)	>5: 55,2%	<1: 29,2%	5 years
Tseng-Cheng Chen <i>et al.</i> (2012)	>5: 91%	<1: 85%	5 years
Mandeep S. Bajwa <i>et al.</i> (2020)	>5: 74%	<1: 53%	5 years
D.A. Mitchell <i>et al.</i> (2018)	>5: 81%	<2: 54%	5 years
Prateek V. Jain <i>et al.</i> (2019)	>5: 80%	<1: 28%	2 years
Paolo Cariati <i>et al.</i> (2019)	>5: 66.2%	<2: 50%	3 years
Samer G. Hakim MD, DMD, PhD <i>et al.</i> (2021)	≥5: 76%	<1: 19%	5 years

Wei-Chin Chang <i>et al.</i> (2019)	>5: 62.9%	<1: 12.5%	5 years
Yoshitaka Nakanishi <i>et al.</i> (2018)	≥5: 71.2%	<5: 58.1%	5 years
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 1. COHORTE	>5: 71.5%	<1: 56.4%	2 years
Vishaal Patel <i>et al.</i> (2021) 2. COHORTE	>5: 75.3%	<1: 62.3%	2 years

**Table 4:** Influence of surgical margins on the survival rate of oral squamous cell carcinoma.