ー臨床ー

頬粘膜扁平上皮癌の臨床的検討

新美奏恵，芳澤享子，新垣　晋，小田陽平，船山昭典，三上俊彦，金丸祥平，泉　直也，齊藤　力

新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座組織再建口腔外科学分野

Clincal study of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa

Kanae Niimi, Michiko Yoshizawa, Susumu Shingaki, Yohei Oda, Akinori Funayama, Toshihiko Mikami, Shohei Kanemaru, Naoya Izumi, Chikara Saito

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan.

平成 23 年 4 月 15 日受付　　5 月 27 日受理

〈抄録〉

本邦での頬粘膜癌の発生頻度は比較的まれで，口腔がんのなかで約 10％程度とされており，その治療法や治療成績などに関する報告は少ない。今回新潟大学医歯学総合病院口腔再建外科で治療を行った頬粘膜扁平上皮癌 1 次症例の治療結果と予後を報告する。

対象は 1995 年 1 月から 2008 年 12 月に当科を初診した未治療口腔がん症例のうち，頬粘膜扁平上皮癌 1 次症例 28 例（男性 13 名，女性 15 名）である。そのうち 24 例で外科療法単独あるいは放射線療法，化学療法を併用した根治療法を行っていた。24 名の初診時臨床病期分類は Stage Ⅰは 10 例（41.7％），Stage Ⅱは 8 例（33.3％），Stage Ⅲは 1 例（4.2％），Stage Ⅳ A は 5 例（32.1％）であった。T 分類別 5 年累積生存率は T1 ＋ T2（n＝20）は 85.6％，T4a（n＝4）が 62.5％ であったが，両群間に有意差は認められなかった（P＝0.23）。根治療法を行った 24 名の 5 年累積生存率は 79.1％であった。

再発と頸部リンパ節後発転移は合わせて 9 例に認められた。頸部リンパ節後発転移を認めた症例のうち，2 例は制御不能であり，これは術後 3 か月と 5 か月に転移を認めた症例であった。一方で術後 24 カ月以上経過したのちに再発や転移を認めた症例は制御可能であった。このことから頬粘膜癌では術後早期からの慎重な経過観察が重要と考えられた。

Key words：頬粘膜癌，5 年累積生存率，再発，頸部リンパ節後発転移，経過観察

<Abstract>

As squamous cell carcinoma of the buccal mucosa is relatively uncommon, accounting for less than 10% of oral cancers in Japan, there are few reports on optimal treatments and outcome for this cancer. The aim of this study was to report the treatment result and prognosis of patients with carcinoma of buccal mucosa who had treated definitively at our department.

Twenty-eight patients with squamous cell carcinoma of the buccal mucosa who had treated between January 1995 and December 2008 included and retrospectively analyzed. The patients consisted of 13 men and 15 women, and 24 out of the 28 patients were treated definitively by surgery with or without radiotherapy and chemotherapy. Clinical stages of the 24 patients were 10 in stage I (41.7 %), 8 in stage II (33.3 %), 1 in stage III (4.2 %), and 5 in stage IV A (32.1 %). The 5-year cumulative survival rate of T1, T2 (n=20) and T4a (n=4) were 85.6% and 62.5% , respectively, although there was no statistically significance between these two groups (p=0.23). The 5-year cumulative survival rate for the whole patients was 79.1% .

Local recurrence and subsequent cervical lymph node metastasis were detected in 9 patients. There were two patients that failed to control the neck diseases after salvage neck surgery; these appeared at 5 months and 3months, respectively, after the initial treatment. On the other hand, the patients who had subsequent cervical

lymph node metastasis developed over 24 months after initial surgery, had local control and still alive. From these results, the closed follow-up especially in early period after initial treatment is needed to obtain locoregional control in patients with buccal carcinoma.

Key words：buccal mucosa carcinoma, 5-year cumulative survival rate, recurrence, subsequent cervical lymph node metastasis, follow-up

【緒　　言】

本邦における頬粘膜癌の発生頻度は口腔がんのなかで約10％程度とされているが[1,2,3,4,5]，その治療法や治療成績などに関する報告は比較的少ない。今回われわれは新潟大学医歯学総合病院口腔再建外科で治療を行った頬粘膜扁平上皮癌１次症例について臨床統計学的検討を行ったので報告する。

【対象と方法】

対象は1995年１月～2008年12月(14年間)に当科を初診した未治療口腔がん241例中，頬粘膜扁平上皮癌１次症例28例で，根治療法を行った24例の年齢，病期分類，分化度，リンパ節転移様式，再建法，局所制御率について集計を行った。病期分類は「口腔癌取扱い規約2010年版」(日本口腔腫瘍学会編，2010)[6]に従った。生存率はKaplan-Meier法により５年累積生存率を算出し，リンパ節転移の有無，T1とT2を合わせた群とT4との生存曲線の比較にはLog rank testを用いて比較検討を行った。統計ソフトはSPSS Statistics 17.0 for windowsを用い，危険率５％以下を統計学的有意差ありとした。

【結　　果】

１．症例の構成と全体の５年生累積存率

頬粘膜扁平上皮癌１次症例は28例で，口腔がん全体の11.6％であった。そのうち男性は13名，女性が15名であった。紹介元別の分類では開業歯科医院が13例(54.2％）で最も多かった。70歳代の男性が８名で頬粘膜癌患者の28.6％を占め最も多かった（図１）。全頬粘膜癌患者のうち，根治療法が行われた24名の５年累積生存率は79.1％であった（図２）。

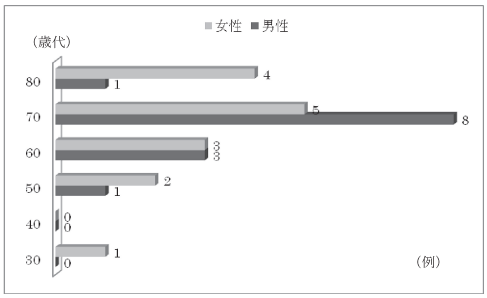

図１　性別，年代別症例内訳

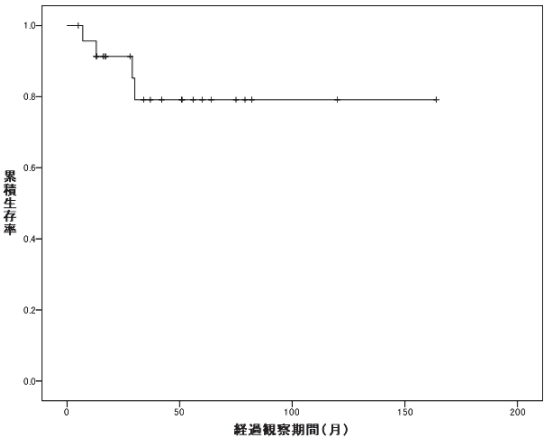

図２　根治療法を行った24名の生存率曲線

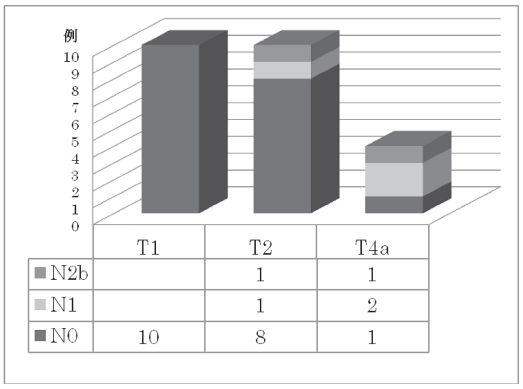

図３　初診時ＴＮ分類

２．初診時TNM分類と臨床病期分類

TNM分類ではT1が10例，T2が10例，T4aが４例であった。T3，T4bの症例は認められなかった。T1は全例でリンパ節転移は認められなかったが，T2ではN1，N2bがそれぞれ１例ずつ認められた。M分類は全例でM0であった（図３）。臨床病期分類ではStage Ⅰ分類は10例(41.7％)，Stage Ⅱは８例(33.3％)，Stage Ⅲは１例（4.2％)，Stage Ⅳ Aは５例（32.1％）であった。

３．病理組織学的分化度

病理組織学的分化度は高分化型が18例と最も多く，次いで中分化型が２例，低分化型と上皮内癌がそれぞれ

表１　病理組織学的分化度

	例
高分化型	18
中分化型	2
低分化型	1
上皮内癌	1
表記なし	2
計	24

表３　原発巣切除後の再建方法

再建方法	例
皮膚移植	10
血管柄付皮弁	4
人工真皮	3
粘膜移植	2
口腔内の局所皮弁	2
有茎皮弁	2
縫縮	1
計	24

表２　病期別治療法と局所制御率

局所制御例／全例	stage Ⅰ	stage Ⅱ	stage Ⅲ	stage Ⅳ A	計	局所制御率
Sx.	7/10	4/6			11/16	68.8%
Sx.+Cx.		1/2	1/1	3/3	5/6	83.3%
Sx.+Cx.+Rx.				0/2	0/2	0%
計	7/10	5/8	1/1	3/5	16/24	66.7%
局所制御率	70%	62.5%	100%	60%	66.7%	
局所制御率	66.7%		66.7%			

Sx; 外科療法，Cx; 化学療法，Rx; 放射線療法

１例であった（表１）。

４．治療法と原発巣切除後の再建方法

外科療法単独で治療を行ったものは16例で全体の66.7％（Stage Ⅰ：10例，Stage Ⅱ：６例）であった。外科療法と化学療法を併用したものは６例で全体の25.0％（Stage Ⅱ：２例，Stage Ⅲ：１例，Stage Ⅳ A：３例）であった。外科療法と化学療法，放射線療法を併用した症例は２例でいずれもStage Ⅳ A の症例であった（表２）。原発巣切除後の再建方法は皮膚移植が10例と最も多く，次いで血管柄付皮弁による再建が４例，人工真皮による再建が３例，粘膜移植，口腔内の局所皮弁，有茎皮弁がそれぞれ２例，一次縫縮が１例であった（表３）。

５．病期別治療法と局所制御率

病期別局所制御率は，Stage Ⅰが70％，Stage Ⅱが62.5％，Stage Ⅲが100％，Stage Ⅳ A が60％であった。Stage Ⅰ＋Stage Ⅱ，Stage Ⅲ＋Stage Ⅳ A の局所制御率はそれぞれ66.7％であった。T 分類別の局所制御率はT1＋T2 と T4a の局所制御率はそれぞれ65％と75％であった。再発は８例に認めたが，そのうち７例（87.5％）で断端に腫瘍の近接や，腫瘍または上皮内癌，異型上皮の露出が認められたそのうち５例はstage Ⅰ，Ⅱであった。

治療法別では外科療法単独が16例（Stage Ⅰ：10例，Stage Ⅱ：６例），で局所制御率は68.8％，外科療法と化学療法の併用が６例（Stage Ⅱ：２例，Stage Ⅲ：１例，Stage Ⅳ A：３例）で局所制御率は83.3％，外科療法，化学療法と術後放射線療法を併用した症例が２例（Stage Ⅳ A：２例）で局所制御率は０％であった（表２）。全ての症例で外科療法を主体として治療が行われており，進行例ではさらに化学療法，術後放射線療法を併用していた。

６．原発巣の部位と局所制御率

全24例の原発巣部位は頬粘膜が13例，臼後部が９例，上頬歯槽溝が１例，上唇粘膜が１例であった。局所制御率は臼後部で77.8％，それ以外の部位で40.0％であった。stage Ⅳ A の進行例は４例認め，そのうちN0，N1の３例は制御可能であったが，中分化型の１例は切除断端に腫瘍の露出は認められなかったものの，深部断端に腫瘍の近接と粘膜面の断端では上皮内癌の露出を認めた。本症例は術後３か月で深部断端で腫瘍が近接していた部位から再発を認めて制御不能となった。また異所性多発がんは３例認めたが，２例は制御可能であった。

７．T 分類別５年累積生存率

５年累積生存率はT1 ＋ T2（n＝20）は85.6％，T4a（n＝4）が62.5％ であったが，両群間に有意差は認められなかった（P＝0.23）（図４）。

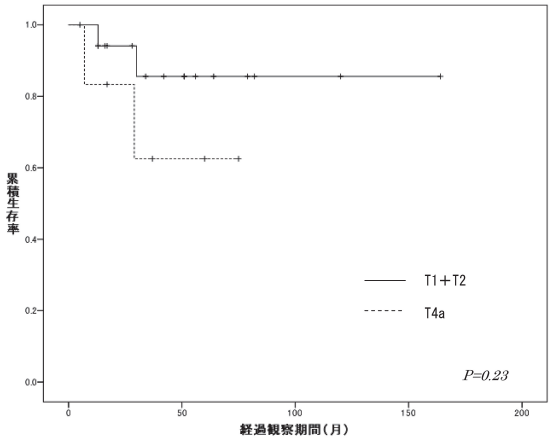

図４　Ｔ分類別生存率曲線

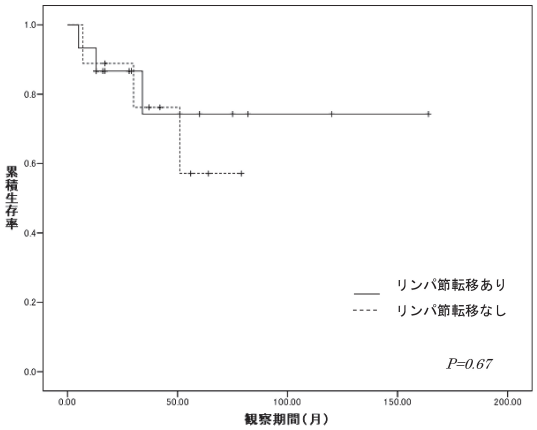

図６　リンパ節転移の有無と生存率曲線

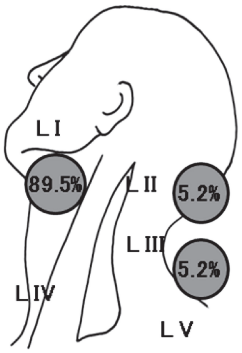

図５　組織学的リンパ節転移が認められた部位の内訳

８．リンパ節転移と５年累積生存率

初診時のリンパ節転移は５例（21.7％）で認められ，N1 が３例，N2 が２例であった。頸部郭清術は 11 例 12 側で施行した。そのうち９例 10 側で病理組織学的にリンパ節転移が認められ，転移リンパ節は Level Ⅰに 89.5％，Level Ⅱ，Ⅲにそれぞれ 5.2％認められた。病理組織学的に転移がみられたリンパ節の数は１個から７個，平均 2.1 個であった。（図５）。頸部リンパ節後発転移を認めた５例全てで同側の Level Ⅰに転移を認めたが，対側の頸部リンパ節転移を認めた１例では患側の Level Ⅱ，対側の Level Ⅲにも転移を認めた。頸部リンパ節転移を認めた症例の５年累積生存率は 57.1％，認めなかった症例は 74.3％であったが，統計学的有意差はみられなかった（P = 0.67）（図６）。

９．再発と頸部リンパ節後発転移

再発と頸部リンパ節後発転移を認めたのが４例，局所再発のみ認めたのは４例，頸部リンパ節後発転移のみ認めたのが１例であった。そのうち７例は救済治療で制御可能であったが，２例は制御不能であった（図７）。後発転移は中央値で術後 17 か月，再発は中央値で術後 12 か月にみられた。頸部後発転移を認めた５例のうち４例が Stage Ⅰ，Ⅱ症例であったが，そのうち術後５か月と早期に再発と転移が認められたものは制御不能であった。また，Stage Ⅳ症例のうち術後３か月に再発を認めた症例も制御不能であった。

一方で，Stage Ⅰ，Ⅱ症例で術後 24 か月以上経過し頸部後発転移を認めた症例は２例，術後 11 か月以上経過し局所再発を認めたものが３例あった。病理組織学的には切除断端に異型上皮と上皮内癌の露出を認めた症例が２例，異型上皮の露出と切除断端での腫瘍の近接を認めた症例が１例であったがいずれも制御可能であった。また頬粘膜癌切除後に口腔内の他の部位に多発した症例も２例みられた。病理組織学的には初回の原発巣の断端に異型上皮の露出を認めた症例が１例，異型上皮と腫瘍の露出を認めた症例が１例であったがいずれも制御可能であった。

【考　　察】

１．頻度と病期分類

口腔癌の中で頬粘膜癌の占める割合については様々な報告があるが，咬みたばこの習慣があるインドや台湾では約 30％と高い割合であると報告されているのに対し[7,8]，欧米や本邦での報告は約 10％で，生活習慣による差異があると考えられる。今回の我々の報告では 11.6％で，本邦の他の施設からの報告とほぼ同様であった[1,2,3,4,5]。初診時の病期分類では T1，T2 を合わせて 20 例と全体の 83.3％を占め，患者は比較的早期の段階で受診していた。当科では根治療法を行った 24 例のうち半数以上の 13 例が開業歯科医院からの紹介であり，開業歯科医院での早期発見，紹介による影響が大きいと考えられた。

２．治療法

頬粘膜癌の治療に関しては，放射線治療を主体とする

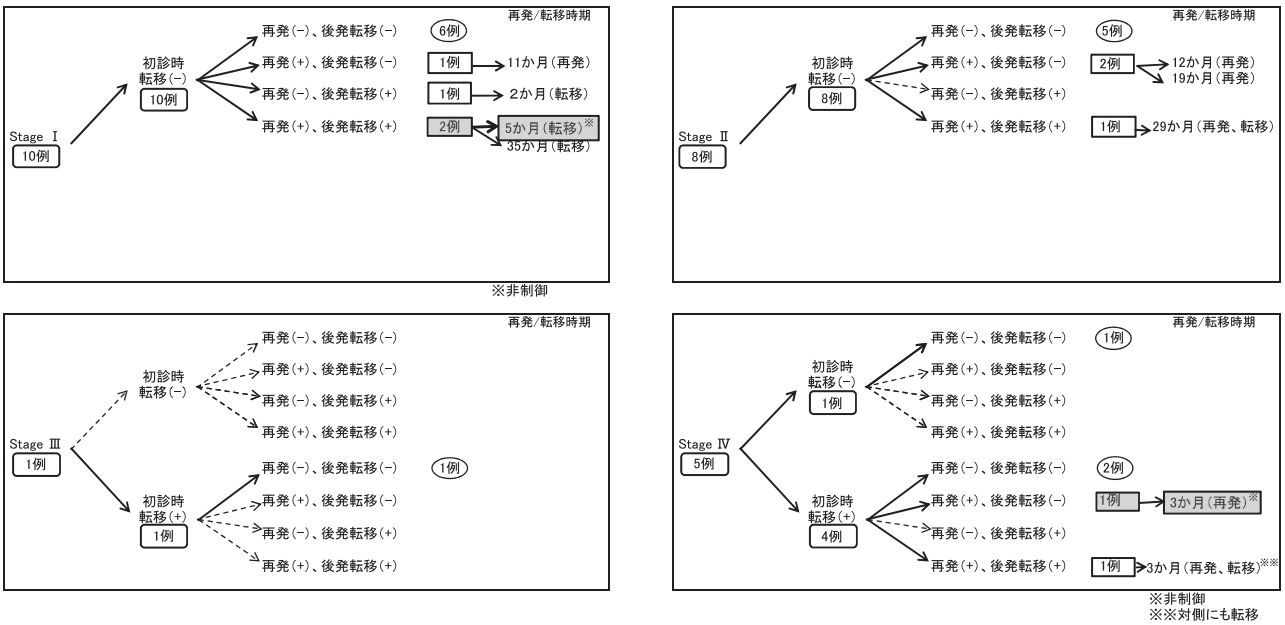

図７　Stage 分類別の症例数と経過

治療[9]と，外科治療を主体とする治療[10,11,12]が主に行われている。頬粘膜癌はその発生部位から，粘膜のみならず頬部皮膚や上下顎骨といった周辺の組織も治療対象に含まれることも多い。そのため腫瘍の根治とともに形態や機能をどのように保存，回復するかが重要な問題となってくる。当科の小林らは 1968 年から 1995 年までの間に当科で治療が行われた 21 例の頬粘膜癌のうち，放射線療法主体で治療を行った症例が 29.4％あると報告している[4]。これに対し，本報告では全 24 例で手術を主体とした治療が行われており，放射線治療のみが行われていた症例はなかった。これは以前より術中の全身管理や即時再建が進歩したことにより，進行例に対する根治手術が可能になったことが理由の一つと考えられる。また，放射線療法は重篤な合併症として放射線性下顎骨壊死が挙げられ，舌以外の口腔癌に放射線療法を行った場他部位の頭頸部領域より優位に放射線性下顎骨壊死を発症するとの報告もあり[13]，放射線療法ではなく外科療法を選択することによって治療後の QOL の向上にも寄与していると考えられる。

３．局所制御率について

局所再発は 24 例中 8 例で認められ，局所制御率は 66.7％で，T1 ＋ T2 と T4a の局所制御率はそれぞれ 65％と 75％であった。これは小宮らの 55.5％や[3]，藤林らの 61.5％[9]と比べて良い成績であった。また小林ら[4]は，当科での 1968 年から 1995 年の頬粘膜癌の局所制御率について T1+T2 は 90％，T3+T4 は 42.9％としており，進展例の局所制御率の向上が認められた。これは前述したように即時再建が進歩したことにより，皮膚，脂肪層，筋層に及ぶような広範な切除を必要とする進行例にも十分な安全域を設定し根治的な手術を積極的に行うことができるようになったことが理由の一つとして考えられる。

発生部位別では臼後部に発生したものの局所制御率は 77.8％で，それ以外の部位に発生したものは 40.0％であった。一般に臼後部は手術操作が困難な部位であることから再発率が高いとされていて，大関ら[14]は臼後部の外科療法症例では T4 の進行例では DP 皮弁を多く用いており，手術主体で治療を行った 6 例中 5 例に再発を認めている。これに対し今回のわれわれは T4 症例 4 例中 3 例で血管柄付き皮弁での再建を行っていた。より組織量の多い皮弁での再建を行うことが可能になったことによって，根治的な手術が積極的に行われ，局所制御率の向上に寄与したと考えられる。

一方で手術時にはほぼ全例で約 10mm の安全域を設定し切除を行っているにもかかわらず，局所再発症例では 8 例中 7 例（87.5％）で断端に腫瘍の近接や腫瘍または異型上皮の露出が認められた。このことから T1 ＋ T2 の症例では術後の機能障害を考慮するあまり，実際の切除範囲が設定より縮小され安全域が十分ではなかった可能性も考えられ，これが再発率が T4a の症例より低下した一因とも思われた。

４．再発および頸部リンパ節転移について

頸部リンパ節転移は 9 例にみられ，そのうち 5 例（55.6％）に初診時から認められた。小田ら[15]は当科で外科療法を行った舌がん 79 例についてリンパ節転移を認めた 31 例のうち 19 例（61.3％）に初診時から認めら

れたと報告しており，当科において頬粘膜癌の初診時のリンパ節転移は舌がんに比して少ない傾向にあった。また今回の検討において，頬粘膜癌の転移リンパ節の89.5％がLevel Ⅰであり，複数のLevelに転移を認めたのは1例のみであったのに対し，小田ら[15]は当科の舌がんの転移リンパ節はLevel Ⅰ 55％，Level Ⅱ 61％，Level Ⅲ 39％，Level Ⅳ 3％と多くはLevel Ⅰ，Ⅱであったが，Level Ⅲ，Ⅳへの転移も認めたと報告している。Pandey ら[16]は頬粘膜癌で頸部郭清術を行った100例のなかで36例にリンパ節転移を認めたと述べている。それらのうちLevel Ⅰを含むLevel Ⅱ - Ⅳに転移を認めた症例が31例，Level Ⅰを含まずにLevel Ⅱ - Ⅳに転移を認めた症例が5例で，Level Ⅲ，Ⅳのみに転移するいわゆるskip metastasis を認めず，さらにLevel Ⅴへの転移は1例もなかったことから頬粘膜癌では他の口腔がん，特に舌癌に比してリンパの流れが少ない可能性があるのではないかと述べている。またWoolgar[17]は口腔内と口腔咽頭部の扁平上皮癌253例中118例に転移を認めたとし，原発巣が舌以外の場合は全例Level ⅠまたはⅡに転移を認め，舌のみLevel Ⅳへのみ転移するskip metastasis を認めたとしている。今回われわれの結果でも，大部分の転移リンパ節がLevel Ⅰであったことから，頬粘膜がんは特に舌がんとはリンパの流れが異なる可能性が考えられた。また，頸部後発転移を認めた症例のうち，術後11か月以上経過し頸部後発転移を認めた症例は制御可能であったが，術後早期に頸部後発転移がみられた症例は制御困難であった。このことより術後早期の頸部リンパ節転移に対する画像検査を含めた厳重な経過観察が重要と考えられた。さらに，Stage Ⅳ A 症例のなかで，術後3か月で再発を認め制御不能となった症例は，病理組織学的分化度が中分化型であり，切除断端に腫瘍の露出は認めなかったものの近接していた。再発部位は病理組織学的に切除断端が近接していた部位からであった事から，病理組織学的分化度や浸潤様式を考慮した安全域の設定も検討すべきかもしれない。

またStage Ⅰ，Ⅱ症例で術後11か月以上経過し局所再発を認めた症例や，頬粘膜癌切除後に口腔内の他の部位に多発した症例もみられた。このような症例は局所再発を認めた8例のうち5例で，病理組織学的検査ではそのうち上皮内癌と，異型上皮の露出がそれぞれ2例ずつに認められ，深部断端に腫瘍の露出を認めた症例は1例のみであり，全例で制御可能であった。一方で切除断端に腫瘍や異型上皮の露出がなかったにも関わらず術後5か月で頸部リンパ節転移と局所再発が生じ，制御不能となった症例もみられた。このことから術後長期間経過後に再発，転移を認める症例と，術後早期に再発，転移を認める症例ではその機序が異なることが予想される。すなわち術後長期経過後に再発した症例では切除断端の上皮内癌や異型上皮の癌化が考えられるのに対し，術後早期に転移，再発を認めた症例では潜在的に残存していた腫瘍からの転移や再発が予想され，後者の方が予後不良に影響すると考えられる。

林ら[18]は舌癌においてはT1,T2-N0の症例でも原発巣の厚みが10mm以上の場合は潜在的に頸部リンパ節転移の可能性があると述べ，またJing ら[19]は頬粘膜扁平上皮癌では原発巣の厚みが再発の予測因子になると述べており，今後は頬粘膜がんにおいても原発巣の大きさだけでなく，厚みに関しても頸部リンパ節転移との関連性について検討を行う必要があると考えられる。

本論文の要旨は第64回日本口腔科学会学術集会（2010年6月24日，札幌）で発表した。

【引 用 文 献】

1）Kademani D, Bell BR, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, and Homer L: Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: The influence of histologic factors. J Oral Maxillofac Surg, 63: 1599-1605, 2005.

2）Shaw RJ, McGlashan G, Woolgar JA, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN: Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. British J Oral and Maxillofac Surg, 47: 356-359, 2009.

3）小宮善昭，高森康次，内田育宏，岩本昌平：頬粘膜癌19例の治療と予後の検討．口腔腫瘍，5：109-117，1993.

4）小林　豊，新垣　晋，中島民雄：頬粘膜扁平上皮癌17例の臨床的検討．日口外誌，43：305-311，1997.

5）宮下　剛，根岸明秀，中曽根良樹，山口　徹，宮久保満之，石北朋宏，新見隆行，飯村一弘，柏木　剛，三木沙央里，野村俊樹，高山　優，武者　篤：当科における口腔悪性腫瘍症例の臨床統計的検討．Kitakanto Med J，58：167-172，2008.

6）日本口腔腫瘍学会編：口腔癌取扱い規約　2010年版．第1版，金原出版社株式会社，東京，2010.

7）Huang CH, Chu ST, Ger LP, Hou YY, Sun CP: Clinicopathologic evaluation of prognostic factors of squamous cell cacinoma of the buccal mucosa. J Chin Med Assoc, 70: 164-170, 2007.

8）Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC: Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703

cases in southern Taiwan. Oral Oncology, 35: 173-179, 1999.

9）藤林孝司，佐藤貴世，和気不二夫，植村順一，高橋雄三，東みゆき，森　良之，富塚清二，榎本昭二：頬粘膜癌43例の臨床的検討．日口外誌，36：2835-2848，1990.

10）Chun TL, Hung　MW, Shu HN, Tzu CY, Li YL, Chuen H, F CW, Chen IH, Chung JK, Shiang FH, Chieh Chang JT: Good tumor control and survivals of squamous cell carcinoma of buccal mucosa treated with radical surgery with or without neck dissection in Taiwan. Oral Oncology, 42: 800-809, 2006.

11）Chhetri D, Rawnsley JD, Callaterra TC: Carcinoma of the buccal mucosa. Oto-laryngol Head Neck Surg, 123: 566-571, 2000.

12）Iyer SG，Pradhan SA，Pai PS，Patil S：Surgical treatment outcomes of localized squamous carcinoma of buccal mucosa. Head Neck，26：897-902，2004.

13）松尾美央子，力丸文秀，檜垣雄一郎，冨田吉信：放射線性下顎骨壊死症例の検討．日本耳鼻咽喉科学会会報，113：907 − 913，2010.

14）大関悟，岡本学，樋口勝規：臼後部癌症例の臨床病理組織学的研究 予後不良の原因の分析．日本口腔外科学会雑誌，31：1466-1475，1986.

15）小田陽平，金丸祥平，船山明典，新美奏恵，新垣　晋，齊藤　力:最近14年間に外科療法を行った舌がん79例の治療成績に関する臨床的検討．新潟歯学会雑誌，39：65-70，2010.

16）Pandey M, Shukla M, Nithya CS: Pattern of lymphatic spread from carcinoma of the buccal mucosa and its implication for less than radical surgery. J Oral Maxillofac Surg, 69：340-345, 2011.

17）Woolgar JA: Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas.Br J Oral Maxillofac Surg 37: 175-180,1999.

18）林　孝文，新垣　晋，星名秀行：超音波断層撮影法によるＮ０舌癌症例の後発頸部リンパ節転移の予測－原発巣の厚みを考慮して－．口腔腫瘍，13：257-260，2001.

19）Jing J, Li LJ, He W, Sun G: Prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins. J Oral Maxillofac Surg, 64: 869-901, 2006.