

3. udgave  
Version 8. marts 2016

# Behandling af planocellulært karcinom i mundhulen

## *Nationale retningslinjer*

DAHANCA og  
Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi  
2003, 2016

Tilgængelig i pdf format  
på [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)



# Indhold

<b>FORORD</b> .....	<b>3</b>
1. UDGAVE 2003 .....	3
2. UDGAVE 2016 .....	4
<b>EPIDEMIOLOGI OG ÆTIOLOGI</b> .....	<b>5</b>
HISTOLOGI.....	5
ÆTIOLOGI .....	5
LOKALISATION .....	5
LYMFEKNUDEMETASTASER .....	6
<b>UDREDNING</b> .....	<b>8</b>
KLINISK UDREDNING VED MISTANKE OM KRÆFT I MUNDHULEN .....	8
VURDERING AF DENTALE FORHOLD .....	8
BILLEDDIAGNOSTISK UDREDNING.....	9
HISTOPATOLOGISK UDREDNING .....	10
<b>VALG AF BEHANDLINGSMODALITET</b> .....	<b>11</b>
<b>KIRURGISK BEHANDLING</b> .....	<b>13</b>
PRIMÆR TUMOR RESEKTION .....	13
REKONSTRUKTION .....	13
OPERATION AF HALSENS LYMFEKNUDER.....	14
<i>Sentinel Node Biopsy (SNB) til stadieinddeling af patienter med lymfeknudenegativ (NO) mundhulekræft</i>	<i>14</i>
<i>Halsdissektion</i> .....	<i>15</i>
<i>Hvilke levels skal dissekeres?</i> .....	<i>17</i>
<b>ONKOLOGISK BEHANDLING</b> .....	<b>18</b>
PRIMÆR STRÅLETERAPI +/- KONKOMITANT KEMOTERAPI .....	18
<i>Anbefalinger</i> .....	<i>18</i>
POSTOPERATIV STRÅLEBEHANDLING EFTER PRIMÆR OPERATION FOR KRÆFT I MUNDHULEN .....	18
<i>Indikationer for postoperativ strålebehandling</i> .....	<i>19</i>
<i>Behandlingsområder ved postoperativ strålebehandling</i> .....	<i>20</i>
<i>Dosis ved postoperativ strålebehandling</i> .....	<i>20</i>
<i>Fraktionering ved postoperativ strålebehandling</i> .....	<i>21</i>
<i>Interval før strålebehandling</i> .....	<i>21</i>
<i>Konkomitant kemoterapi ved postoperativ strålebehandling</i> .....	<i>21</i>
INDUKTIONSKEMOTERAPI OG SEKVENTIEL KEMOTERAPI .....	22
BIOLOGISK BEHANDLING .....	23
<i>EGFR antistof</i> .....	<i>23</i>
<i>Tyrosinkinasehæmmere</i> .....	<i>24</i>
<i>VEGF-antistof</i> .....	<i>24</i>
<b>OPFØLGNING OG REHABILITERING</b> .....	<b>25</b>
<b>APPENDIKS 1: TNM-KLASSIFIKATION UICC 2010</b> .....	<b>26</b>

<b>APPENDIKS 2: REKONSTRUKTION MED STILKEDE ELLER FRIE LAPPER .....</b>	<b>27</b>
FACIALE LAPPER.....	27
DEN BUCCALE FEDTPUDE.....	27
NASOLABIALLAPPEN .....	27
TEMPEROPARITALE LAP.....	27
TEMPORALE MUSKELLAP .....	27
STILKEDE TRUNKALE LAPPER .....	27
FRIE MIKRO-VASKULÆRE LAPPER .....	28
RADIAL UNDERARMSLAP .....	28
ANTERO-LATERAL-THIGH ALT-LAP.....	28
REKONSTRUKTION AF MANDIBLEN .....	28
<b>APPENDIKS 3: DENTAL REHABILITERING.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCER .....</b>	<b>31</b>

# Forord

## 1. udgave 2003

Planocellulære karcinomer i mundhulen behandles som øvrig hoved-hals cancer på specialafdelinger ved de fem onkologiske centre i Danmark. Det foregår i et multidisciplinært samarbejde mellem øre-næse-hals kirurger, plastikkirurger, onkologer, tandlæger, patologer, radiologer og kliniske fysiologer. Disse faggrupper samarbejder i Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologi (DSHHO). Ved årsmødet 2002 i DSHHO blev det besluttet at nedsætte et udvalg med repræsentanter fra de fem onkologiske centre med det formål at udarbejde nationale retningslinjer for behandling af orale planocellulære karcinomer. Retningslinjerne tænkes anvendt i de lokale tværfaglige teams, som er involveret i håndtering af denne patientgruppe. Retningslinjerne repræsenterer et kompromis mellem de forskellige centres hidtidige strategier og praktiske/ logistiske muligheder. Resultatet er i overensstemmelse med de internationale rekommandationer. I forhold til aktuell behandlingsstrategi anbefales mere primær kirurgi og i mere fremskredne stadier kombinationsbehandling med radioterapi. Oplægget blev diskuteret på årsmødet 2003 i DSHHO og efterfølgende godkendt af selskabets bestyrelse. Arbejdsgruppen og bestyrelsen håber, at de nye retningslinjer vil finde nytte i den daglige klinik.

### Arbejdsgruppe

Christian Buchwald (formand)

Anders Bilde (sekretær)

Cai Grau

Jørgen Johansen

Jens Ahm Sørensen

Peter Marker

Jørgen Kirkegaard

Lena Specht

Hanne Sand Hansen

Christian Hjort-Sørensen

Jens Bentzen

Elo Andersen

Lars Bastholt

Bent Agathon Nielsen

Lisbeth Juhler Andersen

Troels Bundgaard

### Bestyrelsen for DSHHO

Marie Overgaard

Christian Buchwald

Annelise Krogdahl

Christian Godballe

Cai Grau

## 2. udgave 2016

I anden udgave er der foretaget en grundlæggende revision med gennemgang af den foreliggende evidens. Der har især været fokus på udredningsproces, sentinel node, resektionsrande, rekonstruktionsprincipper, og kemo-radioterapi. Der er på baggrund af litteraturgennemgangen opstillet nye retningslinjer.

Arbejdet har været organiseret i fire undergrupper

### *Epidemiologi, patologi, udredning*

Christian Godballe (formand)  
Karin Lambertsen  
Birgitte Buron  
Katalin Kiss  
Annika Loft  
Torben Thygesen

### *Onkologisk behandling*

Jørgen Johansen (formand)  
Jeppe Friborg  
Christian Maare  
Elo Andersen  
Maria Andersen  
Nicolaj Andreassen

### *Kirurgisk behandling*

Jens Ahm Sørensen (formand)  
Anders Christensen  
Irene Wessel  
Henrik Jakobsen

### *Opfølgning og rehabilitering*

Elo Andersen (formand)  
Irene Wessel  
Torben Thygesen

### *Styregruppe*

Christian Godballe (udredning)  
Jens Ahm Sørensen (kirurgi)  
Jørgen Johansen (onkologi)  
Elo Andersen (opfølgning og rehabilitering)  
Cai Grau (formand)

Retningslinjerne er fremlagt på DSHHO's årsmøde 6. marts 2015 og godkendt på DAHANCA møde den 15. december 2015.

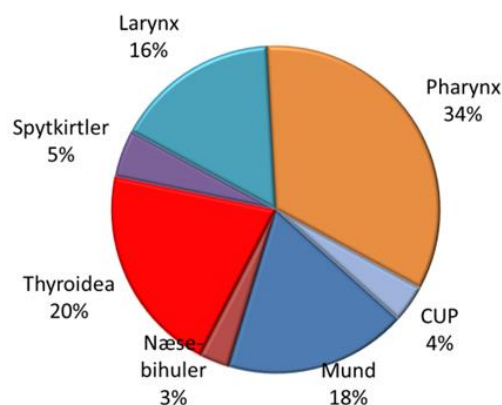
Arbejdsgruppen håber, at de nye retningslinjer vil finde nytte i den daglige klinik.

## Epidemiologi og ætiologi

I Danmark var der i 2014 1.588 nye tilfælde af hoved-halskræft svarende til cirka 4,5% af alle cancers, når andre hudcancerer end malignt melanom udelades. Mundhulekræft udgør 18% af alle hoved-halskræft tilfælde. Den relative fordeling for 2014 ses i Figur 1.

Antallet af nye tilfælde af mundhulekræft er ifølge den nationale kliniske database, DAHANCA, svagt stigende med knap 300 tilfælde om året, svarende til ca. 23% af alle hoved-halscancerer hvis thyreoideacancer ikke medregnes. Stigningen i incidens tilskrives primært øget forbrug af alkohol og tobak. Mere end 95% af karcinomerne opstår hos patienter over 40 år og medianalderen er omkring 60 år.

Figur 1: Den relative hyppighed af hoved-halskræft i Danmark 2014



### Histologi

Omkring 95 % af alle karcinomerne i mundhulen er planocellulære karcinomer, der også omfatter de mere eller mindre sjældne varianter, som verrukøst karcinom, spindelle celle karcinom, basaloidt karcinom, papillært planocellulært karcinom og adenoidt (akantolytisk) planocellulært karcinom. De resterende cancerer omfatter udifferentieret karcinom og spytktækeltkarcinomerne. Andre sjældent forekomne maligne tumorer er malignt melanom, malignt lymfom og sarkom.

### Ætiologi

Mundhulekræft er stærkt associeret til tobaks- og alkoholforbrug. Endvidere angives dårlig mundhygiejne og kronisk svampeinfektion også at være faktorer, som øger risikoen for mundhulekræft. Oral lichen planus kan transformere til neoplasie og cancer. Den maligne transformationsrate er i en nylig systematisk gennemgang beskrevet til cirka 1%<sup>1</sup>.

Betydningen af human papillom virus (HPV) ved mundhulekræft er usikker. I en systematisk gennemgang af 4.195 orale cancerer blev der påvist HPV DNA hos 20%<sup>2</sup>. Kontaminering spiller en væsentlig rolle, men der er en overrepræsentation af HPV DNA hos orale cancerer i forhold til normalbefolkningen<sup>2</sup>. Der er ved mundhulekræft ikke påvist nogen association imellem forekomst af HPV og prognose<sup>3,4</sup>.

### Lokalisation

Mundhulekræft (DC02-DC06) kan ifølge UICC<sup>5</sup> være lokaliseret til kindens slimhinder, processus alveolaris superior – og inferior, hårde gane, trigonometromolare, mundgulvet og forreste 2/3 af tungen indtil papillae vallatae (sulcus terminalis linguae). Tabel 1 viser en oversigt over fordeling af lokalisation i 4.012 danske patienter med mundhulekræft 2000-2015.

**Tabel 1: Oversigt over fordelingen af lokalisation af mundhulekræft. DAHANCA database 2000-2015 (4.012 patienter)**

	Antal	%
<b>Mundbund</b>	1275	32%
<b>Orale tunge</b>	1406	35%
<b>Gingiva</b>	626	16%
<b>Trigonum retromolare</b>	253	6%
<b>Kind</b>	312	8%
<b>Hårde gane</b>	140	3%

### **Lymfeknudemetastaser**

Omkring en trediedel af alle patienter med mundhulekræft har spredning til de regionale lymfeknuder. De danske tal fra DAHANCA databasen 2000-2015, fordelt på de forskellige primær tumor lokaliseringer, kan ses i Tabel 2.

Andelen af okkulte metastaser fra mundhulekræft ved en klinisk N0 hals angives at være mellem 20-40%<sup>6-8</sup>. Der forekommer variationer af metastaseringsmønstret alt efter hvor primær tumor er lokaliseret. Ved tumorer involverende midtlinjen såsom mundbund og tunge ses i højere grad bilateral metastasering, mens trigonum retromolare, gingiva og kind metastaserer ipsilateralt.

Level I til III involveres successivt. Der har i litteraturen været megen diskussion af fænomenet *skip lesions* fra tungetumorer. Begrebet betyder at den primære metastase kan være i level IV og dermed ikke involvere level I, II eller III. Fænomenet er sjældent og det har fået den konsekvens, at der ikke længere anbefales elektiv behandling af level IV ved N0 hals.

**Tabel 2. Fordeling af lymfeknudemetastaser ved mundhulekræft. Fra DAHANCA databasen 2000-2015 (4.012 patienter).**

<b>Mundbund</b>		Ipsilat	Bilat	Kontralat
N-: 960 N+: 452 (32%)	I	198	7	49
	ii	288	11	88
	III	128	10	21
	IV	33	6	7
	V	13	1	1
	VI	1	1	0
<b>Orale tunge</b>		Ipsilat	Bilat	Kontralat
N-: 892 N+: 499 (36%)	I	130	3	25
	ii	370	9	90
	III	153	6	26
	IV	37	3	6
	V	16	2	2
	VI	2	0	1
<b>Gingiva</b>		Ipsilat	Bilat	Kontralat
N-: 408 N+: 210 (34%)	I	96	2	16
	ii	143	2	23
	III	43	1	8
	IV	11	1	3
	V	8	0	0
	VI	1	0	0
<b>Trigonum retromolare</b>		Ipsilat	Bilat	Kontralat
N-: 151 N+: 101 (34%)	I	28	0	1
	ii	88	1	8
	III	18	7	2
	IV	6	1	0
	V	4	0	0
	VI	1	0	0
<b>Kind</b>		Ipsilat	Bilat	Kontralat
N-: 225 N+: 84 (27%)	I	37	0	1
	ii	53	1	6
	III	16	1	1
	IV	3	0	0
	V	2	0	0
	VI	0	0	0
<b>Hårde gane</b>		Ipsilat	Bilat	Kontralat
N-: 103 N+: 29 (22%)	I	10	0	0
	ii	23	1	4
	III	9	1	0
	IV	0	0	0
	V	1	0	0
	VI	0	0	0



# Udredning

## Klinisk udredning ved mistanke om kræft i mundhulen

Faresignalerne for kræft i mundhulen er af Sundhedsstyrelsen defineret som:

- Sår uden heling
- Synlig eller palpabel tumor
- Smertes i mere end 2-3 uger

Patienterne udredes i kræftpakkeforløb, som sikrer et hurtigt og relevant udredningsprogram. Flere studier har med stor tydelighed vist, at ventetid før behandling medfører signifikant forringelse af prognosen<sup>9-12</sup>.

Ved mistanke om kræft i mundhulen skal der foretages relevant anamnese med fokus på:

- Sygehistorie (symptomer, varighed)
- Ernæringstilstand
- Tobak
- Alkohol
- Ko-morbiditet
- Performance

En grundlæggende anamnese med disse komponenter er forudsætningen for opstart af den rehabiliterende indsats, som bør påbegyndes allerede ved mistanke om kræft i mundhulen. Studier viser, at tobaksrygning, stort alkoholindtag og dårlig ernæringstilstand kan øge risikoen for operative komplikationer og forlænge hospitalsindlæggelsen<sup>13-15</sup>. Derfor er det vigtigt at sikre en hurtig rehabiliterende indsats på disse områder – dog uden forsinkelse på opstarten af behandling. Ko-morbiditet og performance status er afgørende for behandlingsniveauet.

Den objektive undersøgelse skal som minimum omfatte:

- Standard ØNH-undersøgelse
- Beskrivelse og opmåling af læsion
- Fiberskopi (rhino-pharyngo-laryngoskopi)
- Ultralydsundersøgelse (UL) af halsen
- Klinisk TNM stadie
- Bioptering

Hvis ikke ambulante undersøgelser giver mulighed for sufficient inspektion, palpation og bioptering skal patienten tilbydes undersøgelse i generel anæstesi. Hvis strålebehandling kan blive aktuel skal patienten vurderes af tandlæge med henblik på planlægning og eventuel udførelse af den nødvendige tandbehandling. Dette element skal ligge så tidligt som muligt for at undgå unødvendig forsinkelse af eventuel strålebehandling.

## Vurdering af dentale forhold

I forbindelse med diagnostisk udredning af hoved-halskræft indgår kæbekirurgisk vurdering af tandstatus, med henblik på identifikation af dentale infektiøse tilstande. Formålet er at undgå dentalt associeret osteoradionekrose (ORN).

Indikationer for tandekstraktion er følgende:

- Pocher > 4-5 mm
- Furkaturinvolvering
- Kompliceret caries
- Apicale parodontiter
- Semiretinerede tænder med palpabel adgang til mundhulens mikroflora
- Cyster

Såfremt der findes dentale foci, som kræver sanering forud for strålebehandling, planlægges fjernelse i kæbekirurgisk regi. I forlængelse af eliminering af dentale foci, laves præliminær plan for senere dental rehabilitering. Dental rehabilitering er ikke et hospitalsanliggende medmindre der er foretaget kirurgisk rekonstruktion med osseo-myocutane lapper, der dækker den tandbærende del af kæberne. I disse tilfælde kan der foretages rekonstruktion i hospitalsregi, efter konkret vurdering af den enkelte patient.

Da præ-irradiatoriske tandekstraktioner synes at være associeret med forekomst af ORN, er det tilrådeligt, at sikre en sufficient heling uden blottet knogle på tidspunktet for start af strålebehandlingen. Alle kirurgiske tiltag skal gøres minimalt invasive og med mindst mulig deflektion af slimhinde. Behovet for antibiotikadække er uafklaret. Tidsrummet fra ekstraktion til strålebehandlingens start bør være 10-14 dage.

### Billeddiagnostisk udredning

Sygdomsudbredelse ved mundhulekræft kan bedømmes med CT, MR og PET/CT<sup>16-23</sup>. Initialt anbefales MR til at vurdere primærtumor. Mistanke om knogleindvækst, der ikke med sikkerhed kan afgøres på MR, kan vurderes med supplerende CT med knoglealgoritme og tynde snit, idet corticalisdestruktion ses tydeligt på CT. Alternativt kan suppleres med PET/CT med diagnostisk CT med iv kontrast, hvor man i samme undersøgelse kan få vurderet lymfeknudemetastaser. PET/CT anbefales især ved mistanke om spredning ved klinisk undersøgelse. De studier, der foreligger, tyder på, at PET med rimelig høj sensitivitet og specificitet kan påvise spredning til regionale lymfeknuder. Der er dog en risiko for falsk positive lymfeknuder grundet infektion/inflammation. Det er derfor afgørende, at PET/CT skanningerne vurderes af erfarne billeddiagnostikere, og ved tvivlstilfælde må fundet verificeres med cytologi/histologi. Især ved udredning af fjernmetastaser er PET/CT vist at være CT og MR overlegen. Dette er også tilfældet ved kraftige tandartefakter på både CT- og MR-skanningen ved udredning af primærtumor.

Der foreligger kun ganske få studier, der belyser brugen af PET/MR til stadietinddeling af hoved/hals cancer. Der synes ikke at være nogen fordel sammenholdt med PET eller MR som enkelt modalitet.

**Tabel 3: Anbefalinger for valg af billedmodalitet**

Sygdomslokalisering	Billedmodalitet	Evidensniveau
Primærtumor	MR	B
Lymfeknudemetastaser	CT eller PET/CT	B
Fjernmetastaser	PET/CT	C

MR-skanningen skal indeholde T1W sekvenser både før og efter iv injektion af kontrast. T1W sekvenser før kontrastindgift foretages med henblik på eventuel knoglemarvsinvolvering. T1W fedtsaturede sekvenser efter kontrastindgift foretages for at visualisere evt. perineural spredning og yderligere vurdering af evt. knoglemarvsinvolvering samt med henblik på tydeligere fremstilling af den primære tumorproces, der ofte vil lade kraftigt op efter kontrastindgift. De T2W sekvenser fremstiller involvering af mundbund og "extrinsic" tungemusklér samt lymfeknuder godt.

MR bør udføres som minimum med følgende sekvenser:

1. Coronal STIR
2. Transversel T1W før iv injektion af kontrast
3. Diffusionsvægtet sekvens
4. Transversel T2W sekvens
5. T1W FAT SAT efter kontrastindgift gerne i 3 projektioner (transversel, coronal og saggital)

CT bør udføres med iv kontrast.

PET/CT bør udføres med CT-delen i diagnostisk kvalitet med iv kontrast. Hvis der udføres PET/CT med lavdosis CT til attenuationskorrektion, bør der udføres en CT af diagnostisk kvalitet som supplement til relevant diagnostisk udredning.

### Histopatologisk udredning

Resektatet orienteres af kirurg og opspændes evt. på korkplade i anatomiske retninger, hvorefter det sendes til patologisk undersøgelse. Hvis præparatet fremsendes ufikseret, og den modtagende læge vurderer, at der er tilstrækkelig tumorvæv til diagnostik, tages normalvæv og tumorvæv fra til nedfrysning til den Nationale Biobank. Kritiske resektionsrande skal være suturmarkerede og markeringen skal fremgå af rekvisitionen.

Ved udskæring måles tumoren i minimum to dimensioner og beskrives, som enten exofytisk, ulcererende eller verrukøs. Resektatet tuschmarkeres så alle resektionsrande kan vurderes. Det markerede resektat fotograferes, de udtagne snit indtegnes på billedet, og hvis muligt, vedlægges mikroskopisvaret digitalt. Udskæringen af resektatet skal være tilstrækkelig til at besvare alle spørgsmål i histologirapporten.

Halsdissektionspræparatet skal fremsendes så de enkelte regioner kan identificeres med sikkerhed, enten ved at de enkelte lymfeknuderregioner (levels) fremsendes i separate beholdere eller ved anden form for markering. Antallet af lymfeknuder registreres for hvert enkelt anatomisk level. Anatomiske strukturer så som spytkirtel, m. sternocleidomastoideus og v. jugularis interna skal identificeres, og metastasernes relation til disse strukturer anføres. Størrelsen på den største metastase skal angives. Lymfeknuder deles gennem hilus, medmindre de er < 2 mm, hvor de indstøbes udelt. Flere lymfeknuder af samme størrelse fra den samme anatomiske region må indstøbes i én kapsel.

Hvis der er usikkerhed om ekstranodal (perinodal) vækst ved mikroskopisk vurdering af metastasen, anføres denne som værende til stede. Eventuelle mikrometastaser (< 2 mm) anføres og tælles som metastaser.

Patologirapporten bør indeholde:

- Tumortype og hvis relevant differentieringsgrad, vurderet ved tumorens invasive front (højt, moderat og lavt differentieret, WHO 2005<sup>24</sup>)
- Beskrivelse af tumorens invasive front: Kohesiv eller non-kohesiv
- Dybeste tumorinfiltration (mm)
- Tumortykkelse
- Indvækst i kar og nervebaner
- Knogleinvasion
- Korteste afstand fra tumor til samtlige af kirurgen anførte resektionsrande og bundresektionsfladen (mm)
- Korteste afstand fra dysplasi/karcinoma in situ til samtlige undersøgte resektionsrande (mm)
- Antal lymfeknuder i hver anatomisk region (level)
- Antal positive lymfeknuder i hver region
- Diameter af den største metastase
- Forekomst af ekstranodal (perinodal) vækst
- p16 status, hvis den ikke allerede fremgår af beskrivelsen af det oprindelige biopsimateriale

Ved undersøgelse af *sentinel node* måles og skæres lymfeknuden i længdesnit på 2 mm tykke skiver. Er lymfeknuden <2 mm lægges den udelt i kapslen. Lymfeknuden indstøbes i paraffin og ved skæring af lymfeknuden deles den yderligere med 150µm intervaller. I hvert level skæres fire snit, den første farves med hematoxylin og eosin (HE), den 4. med pancytokeratin CK AE1/AE3. De to mellemliggende er ufarvede til evt. yderligere undersøgelse. Alle lymfeknuder registreres som negative eller positive for

hhv. makrometastase (> 2 mm), mikrometastase ( $\geq 0,2$  mm,  $\leq 2$ mm) eller isolerede tumorceller (< 0,2 mm) med angivelse af metastasens størrelse. Hvis man anvender frysemikroskopi anvendes det første snit, som farves som ovenstående med HE og CK AE1/AE3.

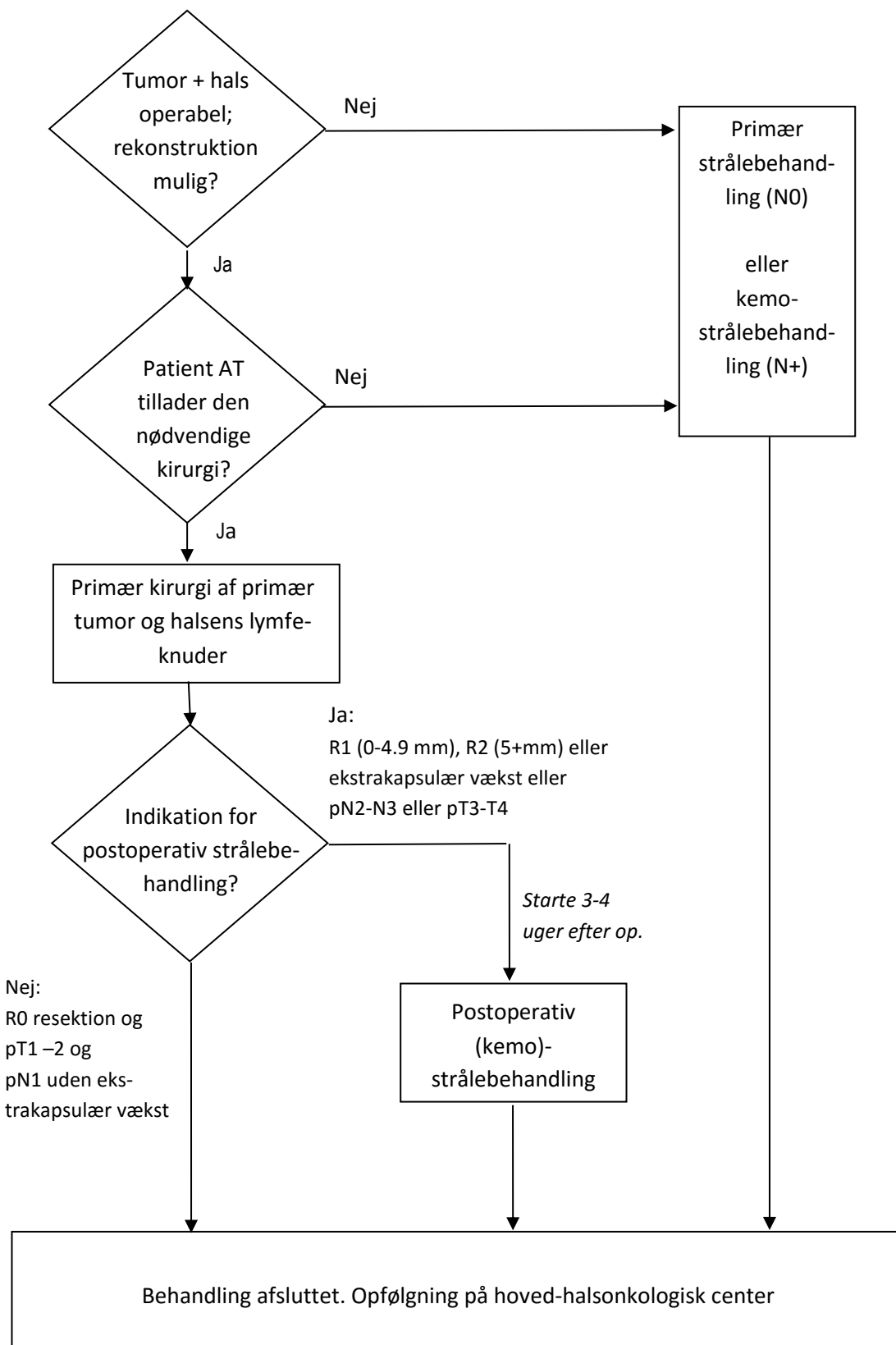
## Valg af behandlingsmodalitet

Stadium I (T1N0), stadium II (T2N0) og visse stadium III (T1N1,T2N1) anbefales behandling med monoterapi. Ved operation fremfor strålebehandling opnås mere præcis stadieinddeling og vurdering af radikalitet. Kirurgi anbefales som primær behandling i alle situationer, hvor det ud fra de kliniske fund og supplerende undersøgelser er overvejende sandsynligt, at der kan opnås radikalitet i både T og N position med acceptabelt kosmetisk og funktionelt slutresultat. I den forbindelse er det vigtigt at huske, at den rekommanderede, tilstræbte resektionsafstand uanset lokaliseringen i mundhulen er 1 cm. Postoperativ strålebehandling er indiceret ved mikro- eller makroskopisk uradikalitet, pN2 eller højere; eller såfremt der findes ekstranodal (perinodal) vækst. Ved inoperabilitet overvejes mulighed for primær kurativ strålebehandling mod både tumor og halsens lymfeknuder.

**Tabel 4. Behandlingsmodalitet ved forskellige stadier**

Stadium	I	II	III				IV
TNM	T1,N0	T2, N0	T1,N1	T2,N1	T3, N0	T3, N1	$\geq T4, \geq N0$
T position	Monoterapi:				Kombinationsbehandling:		
N position	Kirurgi, evt. strålebehandling				Kirurgi <i>og</i> strålebehandling		

Figur 2: Beslutningsdiagram for behandling af kræftsygdomme i mundhulen



# Kirurgisk behandling

## Primær tumor resektion

Den anbefalede makroskopiske resektionsafstand er uanset lokaliseringen i mundhulen 1 cm. Resektionen kan evt. vejledes af peroperativ frysemikroskopi, idet patologisk tæt margin (<5 mm) er en dårlig prognostisk faktor for sygdomsfri og samlet overlevelse af patienter med tidlig mundhulekræft<sup>25</sup>. Postoperativ adjuverende strålebehandling eller re-ekscision med en bredere margen kan være nødvendig.

Moderat eller svær dysplasi i resektionsranden er associeret til lavere lokal kontrol og sygdomsfri overlevelse og dermed dårligere prognose<sup>26</sup> og bør følges op af yderligere resektion hvis muligt.

Til endelig histopatologisk undersøgelse følges resektatet af en rekvisition, der som mindste krav bør indeholde oplysning om lokalisering og sideangivelse samt makroskopisk resektionsafstand. Vedr. håndtering af præparat, se under Patologisk udredning. Peroperativ tumorbeskrivelse er vigtig. Lokalisering af tumor angives ud over skriftlig beskrivelse med indtegnning i diagram (angiv cpr, dato, operatør, 3D). Kopi kan evt. faxes til patolog til anvendelse ved beskrivelse af præparat. Tumor angives med 3 dimensioner i cm, udseende beskrives som: exofytisk, ulcererende, mm, involverende strukturer (knogle mv.). Af operationsbeskrivelsen skal det klart fremgå om operationen skønnes makroskopisk radikal (minimum 1 cm til tumor og/eller lymfeknude uden ekstranodal vækst) eller det drejer sig om makroskopisk uradikal dissektion (R2). Selv om den anbefalede resektionsafstand på 1 cm ikke er overholdt kan resektionen alligevel vurderes radikal, f.eks. pga. af periost ved resektion af mundbund og gingiva. Endelig konklusion vedr. radikalitet afhænger både af de kirurgiske oplysninger og den histopatologiske undersøgelse af operationspræparatet. Konklusionen bør i tvivlstilfælde diskuteres ved multidisciplinær konference.

## Rekonstruktion

Større tumorresektioner kan efterlade en patient med svære funktionelle problemer, men også med et stærkt ændret udseende. Det er ofte komplicerede defekter, og primær rekonstruktion er essentiel for patientens livskvalitet. Man bør derfor individualisere rekonstruktionen til den enkelte defekt og patient. Målene for rekonstruktion af hoved-hals-cancer er gendannelse af funktion og form. Forståelig tale og et acceptabelt æstetisk resultat er vigtige mål. Enhver resektion kan påvirke synkefunktionen, men en relevant plastik kan ofte kompensere for det fjernede væv og herved sikre en acceptabel bevægelse af tungen, samt reducere risikoen for fisteldannelse og "lommer" med føderetention. Ved rekonstruktion efter mandibelresektion er målet at tilføre vital knogle, der kan formes som mandiblen og samtidig have styrke nok til at bære implantater. Derved kan man opnå en både funktionel og æstetisk rekonstruktion af patientens betanding. Knogle må ikke efterlades blottet, men skal altid dækkes af lap eller tilsvarende.

Planlægning af rekonstruktion gøres ud fra den præoperative vurdering af tumor. Man bør inden operationen have en plan for rekonstruktionen, hvor man i tvivlstilfælde har flere muligheder. Patienter, som kræver større rekonstruktioner er ofte i en dårlig almentilstand. For at reducere operationstiden er det formålstjenligt at arbejde i to hold, hvor det ene hold står for det ablative og det andet hold samtidig kan rejse lappen og forberede rekonstruktionen. Dette kan gøres ved at vælge en laprekonstruktion, hvor man ikke skal ændre patientens lejrning.

Direkte lukning kan anvendes ved mindre defekter i mundbunden, laterale tungerand og kindslimhinde. Mindre defekter kan også efterlades til sekundær heling såfremt der ikke er knogleblotning. Delhudstransplantater har en tendens til at skrumpe og blive meget stive, hvilket begrænser brugbarheden i mundhulen. De er dog anvendelige i den hårde gane og gummerne. Lapplastikker kan enten være lokale, regionale eller frie. Lokale lapplastikker i mundhulen med slimhinde såsom FAMM kan anvendes hvis der ikke er mistanke om "field cancerization". Patienter med flere tumorer, udbredte slimhindeforandringer eller tidligere be-

handlet for mundhulekræft bør ikke behandles med lokale lapplastikker. I Appendix 2 gennemgås de stilke-  
de og frie lapper, som kan indgå i rekonstruktion af orale defekter.

### **Operation af halsens lymfeknuder**

Omfanget af kirurgisk behandling af halsens lymfeknuder afhænger af det kliniske stadie på N-site hvorfor præcis stadietildeling har stor betydning for behandlingsplanen. Hos patienter uden kliniske og billeddiag-  
nostiske lymfeknuder kan strategien være Sentinel Node Biopsy (SNB) teknik efterfulgt af selektiv halsdis-  
sektion hvis indiceret, eller primær selektiv halsdissektion alene. Begge tilgange betragtes som "standard of  
care" til operativ behandling/stadietildeling af patienter med lymfeknudenegativ hals. SNB kan udføres  
hvis den nødvendige tekniske ekspertise og erfaring er til stede.

#### *Sentinel Node Biopsy (SNB) til stadietildeling af patienter med lymfeknudenegativ (N0) mundhulekræft*

Risikoen for regionale subkliniske metastaser hos patienter med mundhulekræft af planocellulær type uden  
kliniske eller radiologiske tegn på sådanne (N0) er 20-30%<sup>27</sup>. Traditionelt set har profylaktisk selektiv hals-  
dissektion (SND) været anvendt som teknik til stadietildeling af denne patientgruppe. SNB er en teknik der  
muliggør præcis stadietildeling ved detektion af subklinisk regional spredning. Derved kan de 20-30% af  
patienterne, der reelt er pN+, selekteres til terapeutisk SND, mens de resterende 70-80% undgår profylak-  
tisk halsdissektion. Sentinelle lymfeknuder defineres som den eller de lymfeknuder der modtager lymfe-  
drænage fra primærtumor og dermed først modtager tumorceller i tilfælde af metastasering.

Præcisionen og anvendeligheden af SNB er valideret i en række studier og senest i to metaanalyser på 766  
og 847 patienter hvor sensitivitet og negativ prædiktiv værdi var henholdsvis 93-95% og 96%<sup>28-30</sup>. I to mul-  
tcenterstudier med henholdsvis 227 og 140 patienter med 5 års opfølgning for N-site-recidiv var den nega-  
tive prædiktive værdi og falsk-negative-rate henholdsvis 95-96% og 10%<sup>31,32</sup>. Rationalet for at anvende SNB  
frem for selektiv halsdissektion er især begrundet i lavere morbiditet. I SENT studiet, kordineret af EORTC,  
indgik 415 patienter<sup>33</sup>. Der fandtes en sensitivitet på 86% og en negativ prædiktiv værdi på 95%. Der var  
mindre komplikationer hos 3% af patienterne. To studier har sammenlignet de to indgreb i forhold til post-  
operativ morbiditet og funktionelt resultat. Schiefke et al.<sup>34</sup> undersøgte 49 patienter retrospektivt og fandt  
signifikant bedre subjektivt resultat med hensyn til synkefunktion samt bedre kombineret subjektivt og  
objektivt resultat i skulderfunktion i SNB gruppen. I et prospektivt studie af 62 patienter var der signifikant  
lavere postoperativ morbiditet og bedre skulderfunktion i SNB-gruppen<sup>35</sup>. Samtidig giver SNB kortere ope-  
rationstid, kortere indlæggelsestid samt mulighed for at detektere bilaterale eller kontralaterale drænage-  
mønstre der specielt er et problem ved tumorer placeret i relation til midtlinjen i mundhulen.

SNB kan anvendes på følgende indikationer til stadietildeling: 1) Klinisk T1-T2N0 2) Klinisk T1-T2 involve-  
rende midtlinjen og ipsilateral N+ og kontralateral N0 (for at undgå bilateral ND)<sup>36</sup>.

Principperne i SNB er præoperativ peritumoral injektion af radiokolloid, lymfoskintigrafi og SPECT-CT samt  
intraoperativ identifikation af SN med gammaprobe. For præcis procedurebeskrivelse henvises til guide-  
lines vedtaget i regi af Sentinel European Node Trial<sup>36</sup>. Der skal foretages SPECT-CT da denne modalitet  
sammenlignet med lymfoskintigrafi er vist signifikant at forbedre identifikationsraten af sentinel lymfeknu-  
de og samtidig giver præcis anatomisk information om sentinel lymfeknude placering på halsen<sup>37,38</sup>.

Vanligvis foretages SNB som en to-stadie-procedure hvor halsdissektion ved fund af en positiv sentinel lym-  
feknude ved SNB, foretages i en efterfølgende operation. Anvendelsen af frysemikroskopi til en direkte  
intraoperativ diagnose af sentinel lymfeknude i forbindelse med SNB er undersøgt i tre studier hvor negativ  
prædiktiv værdi var mellem 83-97%<sup>39-41</sup>. Intraoperativ brug af frysemikroskopi til SNB kan anvendes hvis der  
suppleres med cytokkeratin-farvning på frysensnit.

For korrekt udført SNB skal mindst én sentinel lymfeknude med relevant aktivitet identificeres. Hvis SPECT-CT er inkonklusiv eller hvis sentinel lymfeknude ikke kan identificeres intraoperativt skal der i stedet udføres halsdissektion. Det nødvendige gennemsnitlige antal sentinelle lymfeknuder pr. SNB procedure for korrekt stadietildeling af halsen er belyst i flere studier og er 3-4 sentinelle lymfeknuder, mens mere end 5 sentinelle lymfeknuder pr. indgreb er usædvanligt<sup>42,43</sup>. For at anvende metoden korrekt, og for at begrænse arbejdsbyrden for patologen, tilstræbes at SN skelnes fra non-sentinel lymfeknude / 2. echelon lymfeknuder. Identificerede lymfeknuder med aktivitet skal rangeres og nummereres efter faldende aktivitet og kun lymfeknuder med relevant aktivitet skal angives som sentinelle lymfeknuder, mens øvrige lymfeknuder skal angives som non-sentinelle lymfeknude til almindelig histopatologi. En vejledende regel til at vurdere relevant aktivitet i en lymfeknude er at den skal være mindst 10% af aktiviteten i den sentinelle lymfeknude med højest aktivitet.

Den histologiske bearbejdning af sentinel lymfeknude er beskrevet i detaljer under Patologisk udredning. Der anbefales seriel sektionering og farvning med både H&E og cytokeratin antistoffer<sup>44</sup>. Omfanget af den serielle sektionering er en afvejning af arbejdsbyrden med denne teknik mod ønskede sensitivitet for tumorcelle-detektion<sup>45</sup>. Identificerede metastaser skal inddeles i makrometastase, mikrometastase og isolerede tumorceller i henhold til klassifikation og tilhørende nomenklatur i TNM/UICC. Den kliniske betydning af isolerede tumorceller i forhold til makrometastase er omdiskuteret. Broglie viste i en kohorte på 111 patienter, at både isolerede tumorceller og mikrometastase i sentinel lymfeknude-positive patienter, der efterfølgende blev behandlet med SND, reducerede OS og DSS signifikant sammenlignet med sentinel lymfeknude-negative patienter<sup>46</sup>. Tilsvarende demonstrerede et studie med 103 patienter signifikant reduceret total overlevelse og sygdomsspecifik overlevelse ved fund af positiv sentinel lymfeknude sammenlignet med negativ sentinel lymfeknude ved SNB<sup>47</sup>. Samlet set anbefales det, at den behandlingsmæssige konsekvens af en positiv sentinel lymfeknude i alle tilfælde, uafhængig af størrelsen af metastase, udløser selektiv halsdissektion af den hals-side hvor den sentinelle lymfeknude var placeret.

### *Halsdissektion*

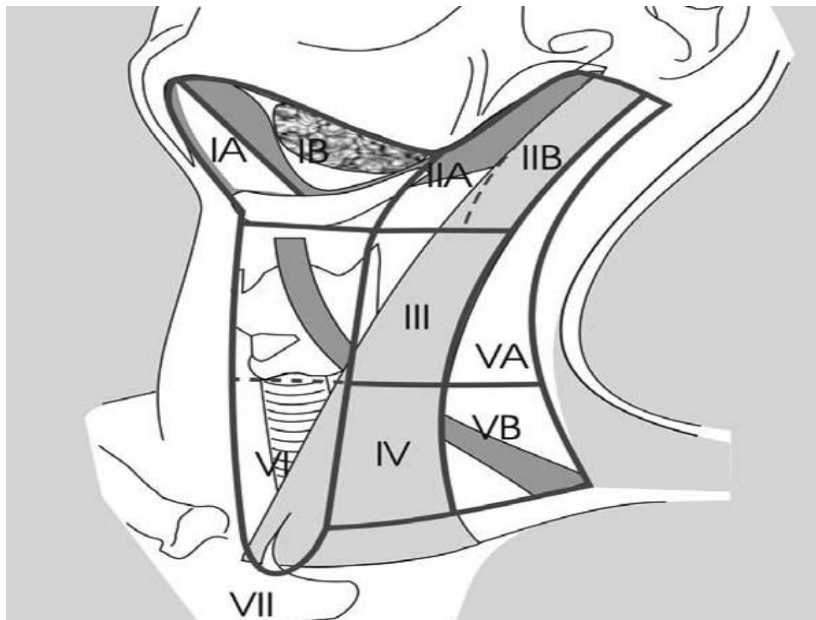
The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNS) har foretaget revision af det standardiserede klassifikationssystem af halsens lymfeknuder for at opnå en mere præcis klinisk og billeddiagnostisk afgrænsning mellem halsens lymfeknude levels. Tidligere var grænsen mellem level IB og IIA m. stylohyoideus, men denne afgrænsning er klinisk og radiologisk vanskelig at definere. Derfor er det foreslået, at grænsen mellem de to levels defineres af den posteriore afgrænsning af gl. submandibularis<sup>48</sup>.

Det anbefales at man anvender den nye nomenklatur for den kirurgiske behandling af halsens lymfeknuder, hvor den kirurgiske procedure deles op i 3 komponenter<sup>49,50</sup>:

1. Den første komponent repræsenterer indgrebet "Halsdissektion".
2. Den anden komponent skal indeholde de levels eller sublevels, som resekeres. De forskellige levels benævnes med romertal fra I til VII. For level I, II, V, som kan deles i sublevels (A og B), vil begge sublevels være fjernet, hvis A eller B ikke er anført. Hvis et sublevel er anført, betyder det, at det ikke nævnte level er bevaret.
3. Den tredje komponent skal indeholde beskrivelsen af de non-lymfatiske strukturer som resekeres. Disse angives ved de generelt accepterede akronymer (IJV, SCM, CN XI, CN XII mm)



**Figur 3: Halsens lymfeknuderegioner (levels)**



**Tabel 5: Nomenklatur for halsdissektion**

<b>Anbefalet nomenklatur</b>	<b>Tidligere nomenklatur</b>
Halsdissektion (I-V, SCM, IJV, CN XI)	Radikal halsdissektion med fjernelse af v. jugularis int., n. accessorius samt m. sternocleidomastoideus.
Halsdissektion (I-V, SCM, IJV, CN XI, CN XII)	Udvidet radikal halsdissektion med fjernelse af v. jugularis int., n. accessorius samt m. sternocleidomastoideus samt n. hypoglossus
Halsdissektion (I-V, SCM, IJV)	Modifieret radikal halsdissektion med bevarelse af n. accessorius
Halsdissektion (I-III, SCM)	Modifieret halsdissektion level I-III samt m. sternocleidomastoideus
Halsdissektion (II-IV)	Selektiv halsdissektion level II-IV
Halsdissektion (II-IV, VI)	Selektiv halsdissektion level II-IV og VI
Halsdissektion (II-III)	Selektiv halsdissektion level II-III
Halsdissektion (IIA-III)	Selektiv halsdissektion level IIA-III
Halsdissektion (IV)	Selektiv halsdissektion level IV
Halsdissektion (IV, VII)	Selektiv halsdissektion level IV og VII

Der er i Coskun 2014 en tabel med de anatomiske begrænsninger af halsens level i henhold til ovenstående<sup>50</sup>.

#### *Hvilke levels skal dissekeres?*

Hyppighed af spredning til de forskellige lymfeknuderegioner på halsen er præsenteret tidligere (Tabel 2). Generelt er risikoen for lymfeknudemetastasering høj ved mundhulekræft, også hos patienter med tilsyneladende N0 hals. Elektiv behandling anbefales hvis risikoen for involvering af en region er større end 10-15%.

Ved N+ anbefales, at der som minimum udføres SND af level I, II, III og IV samt ét level distalt for det level der findes manifest metastaser.

#### *Anbefalinger*

**Lymfeknudenegativ hals og T1-T2:** Der kan anvendes SNB teknik hvis tilgængelig. Alternativt foretages SND af ipsilateral level I, II, III hvis primær tumor er mere end 1 cm fra midtlinjen. Ved tumorer under 1 cm fra midtlinjen foretages bilateral SND af level I, II, III.

**Lymfeknudenegativ hals og T3-T4:** SND af ipsilateral level I, II, III hvis primær tumor er mere end 1 cm fra midtlinjen. Ved tumorer under 1 cm fra midtlinjen foretages bilateral SND af level I, II, III.

**Lymfeknudepositiv hals, uanset T-stadie:** SND af ipsilateral I, II, III, IV, samt mindst ét level under involveret level. F.eks. udføres ved metastase i level IIb også dissektion af level V.

# Onkologisk behandling

## Primær stråleterapi +/- konkomitant kemoterapi

Primær strålebehandling kan anvendes til patienter med mundhulekræft hvis patienten skønnes inoperabel på grund af tumorudbredning, komorbiditet, som forhindrer anæstesi eller operation, eller ved risiko for dårligt funktionelt eller kosmetisk resultat.

Targetvolumina og doser er defineret af DAHANCA i Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA – 2013. Primær strålebehandling af forskellige tumorstadier, med eller uden kemoterapi, er ikke undersøgt isoleret i randomiserede undersøgelser af mundhulecancer, men generelt har man kunnet dokumentere en signifikant forbedret lokoregional tumorkontrol og cancer-specifik overlevelse samt samlet overlevelse ved accelereret fraktionering eller hyperfraktioneret behandling i forhold til normofraktioneret behandling<sup>51-53</sup>. I en nyligt publiceret opdatering af RTOG 9003, hvor effekten af hyperfraktionering versus accelereret fraktionering med eller uden split blev undersøgt overfor standard fraktioneret behandling, og hvor der var inkluderet 110 patienter med stadium III/IV mundhulekræft, fandtes hyperfraktionering at give grænsesignifikant bedre lokoregional kontrol end standardfraktioneret behandling<sup>54</sup>. Konkomitant nimorazol anvendes, idet effekten af strålebehandlingen bedres signifikant vurderet på lokoregional kontrol, men ikke statistisk signifikant på den samlede overlevelse<sup>55</sup>.

Kemoterapi sammen med stråleterapi forbedrer den lokoregionale tumorkontrol og den samlede overlevelse. For konkomitant kemoterapi foreligger meta-analyser, der har påvist en generelt signifikant bedre lokoregional kontrol og samlet overlevelse ved brugen af konkomitant kemoterapi end ved neoadjuverende og adjuverende kemoterapi<sup>56,57</sup>. I analysen fra 2011, omfattende 4.331 patienter med oralcancer fandtes, at effekten også gjaldt for oralcancer specifikt, idet risikoen for død var signifikant mindre ved konkomitant kemoterapi<sup>57</sup>. Effekten var signifikant både ved stadium III og IV sygdom, men ikke for stadium I+II. Der var en signifikant bedre effekt af konkomitant kemoterapi hos kvinder end hos mænd, samt hos patienter yngre end 60 år vurderet ved Cox regressionsanalyse. Den absolutte gevinst af konkomitant kemoterapi hos patienter med mundhulekræft var 9%-point.

DAHANCA har opgjort resultater for kemo-radioterapi af hoved-halscancer (DAHANCA18) i perioden 2007-10<sup>58</sup>. Den 3-årige lokoregionale kontrol for oralcancer var 49% (27-68%). Det brede konfidensinterval afspejler, at kun få patienter er blevet tilbudt primær kemo-radioterapi, hvilket antageligt er betinget af, at den primære behandling af operable patienter er kirurgi. Resultaterne er ikke dårligere end metaanalysernes, og ej heller i forhold til tidligere landsopgørelser i DK, som ligeledes viste 3-års lokoregionale kontrolrater omkring 50%.

## Anbefalinger

Primær strålebehandling, accelereret og/eller hyperfraktioneret, sammen med nimorazol anvendes som primær behandling ved inoperable orale cancere. Konkomitant kemoterapi anvendes ved patienter med stadium III-IV efter samme kriterier som beskrevet i nationale retningslinjer for pharynx-larynx cancer ([www.dahanca.oncology.dk](http://www.dahanca.oncology.dk)) kapitel 2.2. For patienter med stadium III-IV, som ikke er egnede til kemo-strålebehandling, behandles om muligt med accelereret hyperfraktioneret strålebehandling (76 Gy/56 fraktioner), alternativt med accelereret strålebehandling alene.

## Postoperativ strålebehandling efter primær operation for kræft i mundhulen

De fleste undersøgelser af post-operativ strålebehandling har inkluderet tumorer med forskellig hoved-hals topografi, herunder cavum oris, oropharynx, hypopharynx og larynx. Resultaterne af disse studier er vurderet også at gælde for mundhulekræft alene. Der er fokuseret på studier publiceret efter 2003.

Der foreligger ingen større randomiserede undersøgelser af værdien af post-operativ strålebehandling efter primær resektion for mundhulekræft, men det er generelt accepteret at strålebehandling i situationer med øget risiko for recidiv er hensigtsmæssigt. Dette er baseret på en lang række retrospektive studier, der har sammenlignet kirurgi og post-operativ strålebehandling med kirurgi alene. I en systematisk gennemgang hvor præ- og postoperativ strålebehandling blev sammenlignet, var konklusionen at postoperativ strålebehandling var forbundet med en øget lokoregional kontrol<sup>59</sup>. I to små prospektive studier (42 og 51 patienter) blev patienter randomiseret efter primær resektion af stadie III-IV planocellulært karcinom i hoved-hals området<sup>60,61</sup>. Ingen af studier viste signifikant effekt af adjuverende strålebehandling.

På grund af manglen på randomiserede undersøgelser er det vanskeligt at kvantificere effekten af post-operativ strålebehandling præcist, men det er formentlig i størrelsesordenen 30-40% forskel i lokoregional kontrol.

### *Indikationer for postoperativ strålebehandling*

Gældende retningslinjer for post-operativ behandling er i høj grad fastlagt empirisk, og efterfølgende valideret retrospektivt. Mens der er generel konsensus om indikationen ved ekstrakapsulær spredning, multiple patologiske lymfeknuder og involveret margin<sup>62-65</sup> og manglende indikation ved radikalt opererede pT1-T2, er der større usikkerhed vedrørende patienter med intermediære risikofaktorer, herunder insufficient margin, perineural vækst, lymfovaskulær invasion, tumortykkelse og N1-sygdom<sup>66-68</sup>. I de fleste opgørelser betragtes en margin på mindst 5 mm som sufficient, men gode resultater er også rapporteret med anvendelse af en mindre margin<sup>69-71</sup>, hvilket åbner op for en mindre restriktiv tolkning, hvor tilstedeværelsen af andre risikofaktorer også vurderes. Derimod har flere studier og en metaanalyse vist at stigende tumortykkelse er forbundet med en øget risiko for regionalt recidiv<sup>72-74</sup>. Morfologiske forhold og differentieringsgraden af karcinomet er også fundet at have betydning, men der er tale om enkeltstående studier, og validering i større patientmaterialer er nødvendig<sup>75,76</sup>.

Antallet af patologiske lymfeknuder, der medfører indikation for post-operativ strålebehandling varierer betydeligt mellem forskellige opgørelser, men de fleste anvender multiple lymfeknuder eller flere lymfeknudestationer som indikation for adjuverende strålebehandling<sup>66</sup>. Postoperativ strålebehandling af N1 sygdom syntes derimod ikke at være forbundet med en klar gevinst<sup>77</sup>. Tilstedeværelsen af perineural vækst er en negativ prognostisk faktor, men perineural vækst alene (uden andre risikofaktorer) syntes ikke at være indikation for adjuverende strålebehandling<sup>73</sup>. Samme billede gør sig gældende for lymfovaskulær invasion, der er forbundet med en dårligere prognose<sup>72</sup>, men hvor effekten af post-operativ strålebehandling ved stadie I-II sygdom er uklar<sup>78</sup>.

En række studier viser at et øget antal intermediære risikofaktorer er forbundet med en dårligere prognose<sup>73,76,79,80</sup>, kan man i vurderingen af indikationen for post-operativ strålebehandling se på det samlede antal af risikofaktorer. Det gælder f.eks. tilfælde hvor en initial positiv resektionsrand følges op af negative supplerende resektionsrande.

Standard indikationer for postoperativ strålebehandling er derfor:

- Tæt (1-5 mm) eller involveret (<1mm) resektionsmargin (R1 eller R2 resektion)
- Ekstrakapsulær (perinodal) vækst
- pN2-N3
- pT3-T4

Postoperativ strålebehandling kan herudover overvejes ved:

- Udbredt perineural vækst
- Tumortykkelse (invasion)  $\geq 5$  mm
- Lymfovaskulær invasion
- Positiv resektionsrand efterfulgt af negative supplerende resektion

### *Behandlingsområder ved postoperativ strålebehandling*

Principperne følger DAHANCA's strålevejledning 2013 med revision 2014 ([www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)).

CTV1: Makroskopisk tumor (R2), mikroskopisk ikke-radikalt opererede områder (R1) eller områder med ekstrakapsulær vækst (ECE), med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 5 mm i alle retninger, dog større hvis primærtumor er dårlig defineret, og mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Såfremt der ikke er knogleindvækst skal knoglevæv altså ikke inkluderes.

CTV2: Omfatter som udgangspunkt CTV1 med koncentrisk margin på 5 mm i alle retninger, dog mindre hvis den adderede margin går ud i fri luft eller overskrider naturlige barrierer som f.eks. knoglevæv. Kan individuelt udvides til at inkludere andre højrisiko anatomiske regioner.

Såfremt der ikke er et CTV1, dvs. hos radikalt opererede patienter (R0), er CTV2 det radikalt opererede primære tumorområder med minimum 5 mm margin. Selv om indikationen for postoperativ strålebehandling alene er pga. uradikalitet i N-position, kapselgennemvækst eller N2-N3 sygdom skal primærtumorlejet (R0) generelt inkluderes, da senere recidivbehandling i T-position er vanskelig.

CTV3: De regionale elektive lymfeknuderegioner uden margin. Generelt behandles begge sider af halsen, men ved tumorer i kind, lateral gingiva og trigonum retromolare uden indvækst i mundbund, tungebasis eller hårde gane, og uden spredning til kontralaterale lymfeknuder, behandles ipsilateralt.

Bemærk: Hvis indikationen for postoperativ strålebehandling alene er pga. uradikalitet i T-position, efter halsdissektion uden faktorer der indikerer behov for strålebehandling, skal der ved pT1-pT2 tumorer ikke gives elektiv bestråling af halsen.

De elektive lymfeknuderegioner omfatter

- pN0: level I, II, III. Ved involvering af kranienerve medtages hele nerven til basis cranii.
- pN1-3: level I, II, III, og lymfeknudeområder mindst 2 cm kranielt og kaudalt for det præoperative GTV-N. Ved indvækst af patologiske lymfeknuder i muskel inkluderes på samme vis hele musklen mindst 2 cm over og under det præoperative GTV-N.

### *Dosis ved postoperativ strålebehandling*

Peters et al. klassificerede post-operative patienter i lav/høj risiko på baggrund af prognostiske faktorer og randomiserede de to grupper mellem 52.2-54 Gy og 63 Gy (lav risiko) og mellem 63 Gy og 68 Gy (høj risiko)<sup>64</sup>. Efter den første interim analyse blev lavdosis armen i lavrisiko gruppen øget til 57.6 Gy pga. et øget antal recidiver i gruppen. Der var ingen forskel på den lokoregionale kontrol mellem lav- og højdosis armen i de to grupper. Dog så man en signifikant bedre lokoregional kontrol hos lav-risiko patienter med ekstrakapsulær spredning i 63-Gy armen. Der findes ikke andre randomiserede studier, men i tilfælde af positiv margin eller ekstrakapsulær spredning har flere retrospektive opgørelser fundet, at dosis mellem 62.5-68

Gy er forbundet med bedre lokoregional kontrol<sup>81,82</sup>. Fan et al fandt ikke nogen dosis-respons sammenhæng ved 60-66 Gy hos patienter uden ekstrakapsulær vækst, N2-N3 eller positive marginer<sup>80</sup>.

På denne baggrund anbefales stråledosis på

- minimum 66 Gy til CTV1 (se ovenfor),
- 60 Gy til CTV2 (det postoperative område med 5 mm margin, se ovenfor), og
- 50 Gy til CTV3 (elektive lymfeknude regioner).

#### *Fraktionering ved postoperativ strålebehandling*

Fire publicerede, randomiserede studier har undersøgt effekten af fraktionering ved post-operativ strålebehandling. Mundhulekræft har i disse studier udgjort 20-40% af patienterne. Ang et al. randomiserede mellem 63 Gy givet over henholdsvis 5 og 7 uger, og fandt en tendens til bedre lokoregional kontrol og overlevelse i den accelererede arm, men forskellen var ikke signifikant<sup>83</sup>. Sanguinetti et al randomiserede imellem 60 Gy/6 uger og 64 Gy/5 uger, og fandt heller ikke nogen signifikant forskel i lokoregional kontrol eller overlevelse<sup>84</sup>. Awwad et al. randomiserede mellem 60 Gy/6 uger og en hyperfraktioneret arm med 46,2 Gy/12 dage (3F/dagligt) og fandt signifikant bedre lokoregional kontrol i den hyperfraktionerede arm<sup>85</sup>. Suwinski et al. randomiserede mellem 63 Gy på henholdsvis 7 og 5 uger, sidstnævnte med behandling alle ugens 7 dage, og fandt en ikke-signifikant bedre lokoregional kontrol i den accelererede arm, en effekt, der var signifikant hvis analysen blev begrænset til mundhule og mundsvælg<sup>86</sup>. Der var ingen forskel på overlevelsen. Sanguinetti et al. fandt i en subgruppe analyse at patienter med forsinket start på strålebehandlingen havde bedre lokoregional kontrol i den accelererede arm<sup>84</sup>, mens Awwad et al. modsat fandt at en samlet behandlingsvarighed (kirurgi og strålebehandling) udjævnede effekten af den accelererede behandling<sup>85</sup>.

Sammenfattende syntes der ikke at være nogen klar gevinst ved accelerering af den post-operative strålebehandling.

#### *Interval før strålebehandling*

Intervalleret med primær operation og strålebehandling har været genstand for flere metaanalyser, og intervallet skal generelt være så kort som muligt under hensyntagen til sårheling og postoperative komplikationer<sup>9,87,88</sup>. I praksis bør der stiles imod påbegyndelse af strålebehandling indenfor 4 uger efter operationen.

#### *Konkomitant kemoterapi ved postoperativ strålebehandling*

Som beskrevet under primær behandling af oralcancer øger tillæg af kemoterapi til strålebehandling den lokoregionale tumorkontrol og overlevelseshastighed ved hoved-halscancer, og specifikt ved stadium III og IV mundhulekræft. Dette afsnit beskriver, hvorvidt supplerende kemoterapi til postoperativ strålebehandling forbedrer behandlingsresultaterne efter primær kirurgi for oralcancer og hvilke patientgrupper, der forventes at drage nytte heraf. De væsentligste undersøgelser i den sammenhæng er EORTC 22931<sup>89</sup> og RTOG 9501<sup>90</sup>. Begge studier benyttede cisplatin monoterapi (100 mg/m<sup>2</sup>) hver 3. uge konkomitant med postoperativ stråleterapi (54-66 Gy/27-33 Fx) til 'høj-risiko' patienter opereret for oral cancer, oropharynx, hypopharynx eller larynxcancer. EORTC viste en signifikant forbedring af 5-års PFS fra 36% efter postoperativ strålebehandling til 47% efter postoperativ kemo-strålebehandling samt en signifikant øgning i 5-årsoverlevelsen fra 40% til 53%. RTOG viste også en forbedret lokoregional tumorkontrol efter 2 år, 72% vs 82% i favør af postoperativ kemo-radioterapi, men en opdatering af studiet<sup>91</sup> viste en mindre gevinst ved 10-års lokoregional tumorkontrol på 71,2% efter postoperativ strålebehandling alene og 77,7% efter postoperativ kemo-strålebehandling (HR 0,73; p=0.10), mens 10-års estimatet på samlet overlevelse var henholdsvis 27,0% og 29,1% (p=0.31). Kriterierne for 'high risk' i EORTC og RTOG var forskellige, og man har derfor efterfølgende samlet data i en metaanalyse inkl. analyse af sub-grupper. Analyserne viste en signifikant reduktion i dødelighed (HR 0.73) i favør af postoperativ kemo-strålebehandling<sup>62</sup>. En sub-analyse syn-

tes at vise, at effekten er begrænset til gruppen af patienter med ekstrakapsulær vækst på halsen eller tætte resektionsrande (<5 mm). Opdateringen af RTOG synes ikke at rokke ved disse resultater<sup>91</sup>. Patienter med mere end 2 involverede lymfeknuder på halsen havde dog ikke overlevelsesgevinst ved tillæg af cisplatin, hvilket antyder, at postoperativ strålebehandling alene er tilstrækkelig ved pN2b-sygdom. EORTC inkluderede stadium III-IV patienter og påviste den ovenfor beskrevne effekt at postoperativ kemo-strålebehandling, men samlet set må indikationen for postoperativ kemo-strålebehandling efter kirurgi anses for beskeden<sup>62</sup>.

Den potentielle gevinst ved konkomitant kemo-radioterapi skal opvejes i forhold til bivirkninger til behandlingen. EORTC- og RTOG-undersøgelserne viste, at supplerende kemoterapi til postoperativ strålebehandling medfører signifikant øget grad III-IV akut toksicitet, mens senfølger ikke øges signifikant. Desuden var compliance til behandling sub-optimal, idet kun 80% af patienterne i RTOG-studiet modtog den specificerede strålebehandling, mens 39% fik færre end de forventede 3 cisplatin-serier.

Andre studier end ovennævnte, med forskellige former af postoperativ kemo-radioterapi regimer inkluderede cisplatin/5-FU/mitomycin-C/bleomycin, har vist positiv effekt<sup>92</sup>. MACH-NC fra 2009 viste ingen signifikant forskel mellem enkeltstof kemoterapi eller flerstofbehandling<sup>56</sup>. I enkeltstofgruppen fandtes effekten af kemoterapi signifikant højere med platin end med andre enkeltstofbehandling, hvilket indikerer, at enkeltstof cisplatin er et fornuftigt valg som supplerende kemoterapi til lokoregional behandling af planocellulær hoved-halscancer, herunder oralcancer.

Det anbefales at anvende konkomitant kemoterapi med cisplatin til patienter i god almentilstand, som er opereret for planocellulær karcinom med høj risiko for recidiv i form af

- lymfeknudemetastaser med ekstrakapsulær (perinodal) vækst eller
- resektionsafstand  $\leq 1$  mm (R2 resektion)

Det vil være hensigtsmæssigt at give behandlingen som ugentlig cisplatin, idet denne behandling er indarbejdet som standard på afdelingerne i Danmark, og fraktioneret cisplatin-behandling har en acceptabel bivirkningsprofil med høj compliance<sup>58</sup>. Dosis-fraktionering bør følge DAHANCA's stråleterningslinjer (66 Gy/33 fx, 5fx/uge).

### **Induktionskemoterapi og sekventiel kemoterapi**

Effekten af tillæg af kemoterapi til kurativ strålebehandling for hoved-halscancer er beskrevet ovenfor. Data fra mange randomiserede studier og store metaanalyser (MACH-NC) har belyst problemstillingen, herunder den optimale timing af kemoterapien i forhold til strålebehandling<sup>56,93</sup>. Heraf fremgår det, at konkomitant kemoterapi medfører en øget overall overlevelse på 6,5% og øget cancerspecifik overlevelse på 8,5%, mens der ikke fandtes nogen signifikant gevinst for induktionskemoterapi eller adjuverende kemoterapi for disse endepunkter. I overensstemmelse med dette faldt en metaanalyse af 6 studier, der direkte sammenlignede konkomitant kemoterapi med induktionskemoterapi ud til fordel for førstnævnte<sup>56</sup>. Til gengæld har man i metaanalysen kunnet påvise en lille gevinst af induktionskemoterapi, hvad angår fjernmetastaser<sup>56</sup>. Ligeledes har et større randomiseret studie (RTOG 91-11) vist bedre effekt konkomitant kemoterapi end induktionskemoterapi hvad angår endepunktet 'larynx præservasjon'<sup>94</sup>. Disse observationer har ført til, at konkomitant platin-baseret kemoterapi i modsætning til induktionskemoterapi i dag opfattes som 'gold standard' ved strålebehandling af hoved halscancer<sup>56</sup>.

I tolkningen af ovennævnte fund må det have in mente, at en del af de studier der indgik i MACH-NC metaanalysen<sup>56</sup> undersøgte effekten af induktionskemoterapi omfattende cisplatin og 5FU. Senere gennemførte studier har efterfølgende vist bedre effekt af 3-stofsbehandling omfattende taxan, cisplatin og 5FU (TPF)<sup>95-97</sup>. Effekten af induktionskemoterapi kan således være underestimeret i metaanalysen. Desuden var metaanalysen baseret på data omfattende planocellulære karcinomer i cavum oris, oropharynx, hypopharynx og

larynx, og således ikke for mundhulekræft alene. En supplerende analyse af data fra MACH-NC metaanalysen viste dog en høj grad af konsistens på tværs af T-sites<sup>57</sup>. Ligeledes fandtes effekten af kemoterapi at være til stede uanset om strålebehandlingen blev givet postoperativt eller som primær behandling<sup>56</sup>. Det synes derfor rimeligt at antage, at metaanalysens fund vil være dækkende for behandling af mundhulekræft.

Som anført tidligere reducerer konkomitant kemoterapi især risikoen for lokalt recidiv mens induktionskemoterapi synes at medføre en lille reduktion af risikoen for fjernmetastaser<sup>56</sup>. Disse observationer har givet anledning til overvejelser om, at sekventiel kemoterapi med kombination af induktionskemoterapi og konkomitant kemoterapi eventuelt kunne være fordelagtigt. Denne problemstilling er imidlertid kun i meget begrænset omfang undersøgt i kliniske forsøg<sup>98,99</sup>. Der er kun publiceret ét randomiseret fase III studie (PARADIGM) som har sammenlignet induktionskemoterapi med 3 serier TPF efterfulgt af konkomitant kemoradioterapi versus konkomitant kemoradioterapi alene<sup>100</sup>. Inklusion i studiet måtte afbrydes før planlagt ved 145 patienter som følge af langsom rekruttering. Studiet havde således ikke den tilsigtede statistiske styrke. Ydermere blev der i studiet ikke stratificeret for p-16/HPV status. Studiet fandt ingen forskel i overlevelse efter 49 måneders opfølgning. Der er gennemført enkelte andre lignende randomiserede studier, som endnu kun er afrapporteret i abstrakt-form<sup>100</sup>. I to studier der har undersøgt effekten af induktionskemoterapi med TPF fandtes det, at kun knap 80% af patienterne kunne påbegynde den efterfølgende (kemo)radioterapi<sup>96,97</sup>. Induktionskemoterapi kan således meget vel have betydelig negativ indflydelse på compliance hvad angår selve strålebehandlingen og derved risikere at være kontraproduktivt i forhold til en strategi, der stiler efter at gøre selve strålebehandlingen så intensiv som muligt<sup>98,99</sup>. Et enkelt randomiseret fase III studie med 256 patienter har undersøgt effekten af 2 serier induktionskemoterapi med TPF forud for operation for mundhulekræft<sup>101</sup>. Der blev givet postoperativ strålebehandling til en del af patienterne. Her fandtes efter kemoterapien en responsrate på 81% og komplet respons hos 12% af patienterne. Efter 2 år var der dog ingen forskel i overlevelsen. I et ældre randomiseret fase III studie kunne der heller ikke påvises forbedret overlevelse blandt patienter, der fik præoperativ induktionskemoterapi med cisplatin og 5-FU.

På baggrund af ovenstående må det konkluderes, at der ikke foreligger evidens, der støtter anvendelse af induktionskemoterapi ved behandling af mundhulekræft. Kombinationen af induktionskemoterapi og konkomitant kemoterapi kan potentielt udgøre et interessant koncept, men det bør udforskes i randomiserede studier.

## **Biologisk behandling**

### *EGFR antistof*

Planocellulære hoved-hals karcinomer udtrykker i høj grad den epidermale vækstfaktor-receptor EGFR<sup>102,103</sup>. I det første randomiserede fase III studie med EGFR antistoffet cetuximab blev der påvist forbedret median overlevelse og lokoregional kontrol hos patienter med lokalavanceret hovedhalscancer behandlet. Patienter med mundhulekræft var dog ikke med i undersøgelsen<sup>104</sup>. I den randomiserede fase III undersøgelse RTOG 0522 blev det undersøgt, om konkomitant behandling med EGFR-antistoffet cetuximab kunne bedre overlevelsen hos patienter med stadium III-IV hovedhalscancer i kurativt intenderet kemostrålebehandling med cisplatin. Undersøgelsen viste ingen forbedring af de to endepunkter. Der var heller ikke i dette studie patienter med mundhulekræft<sup>105</sup>. I den randomiserede fase II-III undersøgelse NCT01086826 blev det undersøgt, hvorvidt der var forskel i responsrate, progressionsfri overlevelse og total overlevelse mellem kemo-strålebehandling og konkomitant Cetuximab-strålebehandling med eller uden induktionskemoterapi med docetaxel-cisplatin og 5-FU hos patienter med lokalavanceret hovedhalscancer. Undersøgelsen vidste ingen forskel mellem endepunkterne (upubliceret). Der pågår flere studier med cetuximab, om



hvorvidt der er indikation for at bruge stoffet konkomitant med postoperativ strålebehandling (NCT01434394/EAGLE og RTOG 0920 NCT01311063)

I det randomiserede DAHANCA 19 studie blev det undersøgt, om konkomitant behandling med EGFR-antistoffet zalutumumab kunne bedre effekten af primær kurativt intenderet strålebehandling +/- ugentlig cisplatin til patienter med planocellulært hoved-halskarcinom. Efter 3 år var der ikke forskel i lokoregional kontrol eller overlevelse. Der er ikke lavet subgruppeanalyse for mundhulekræft, da der kun er 24 patienter med den type cancer i undersøgelsen.

#### *Tyrosinkinasehæmmere*

I en randomiseret fase II undersøgelse med erlotinib blev det undersøgt, om der var forbedret komplet respons og progressionsfri overlevelse for patienter med stadium III-IV hovedhalscancer i behandling med konkomitant kemostrålebehandling +/- erlotinib. Der var ingen forskel mellem endepunkterne<sup>106</sup>.

Der pågår flere studier med lapatinib. Blandt andet NCT00424255, hvor det undersøges, om der er effekt af adjuverende lapatinib til patienter med højrisiko hoved-halskræft efter operation. Lapatinib gives med konkomitant kemostrålebehandling og efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling i et år. Derudover er der flere fase II studier i gang, hvor stoffet gives sammen med kemostrålebehandling.

#### *VEGF-antistof*

Effekten af bevacizumab undersøges for tiden i flere studier. Eksempelvis i kombination med erlotinib sammen med konkomitant kemostrålebehandling<sup>107</sup>.

## Opfølgning og rehabilitering

Der er i litteraturen ingen evidensbaserede retningslinjer for det optimale kontrolforløb, hverken med hensyn til kontrolintervaller, kliniske undersøgelser eller billeddiagnostik. Grundlaget for opfølgning bør være, at der i dialog med patienten fortages en afdækning af de nødvendige behov, og at der derefter tages en sundhedsfagligt baseret beslutning om indholdet af den planlagte, individuelle opfølgning.

Formål med opfølgningen er:

- Stillingtagen til behov for rehabilitering/palliation, og henvisning til relevant instans, hvis behovet findes
- Information og tilbud om patientuddannelse i "faresignaler" og egenomsorg
- Information om kontaktprocedure til den opfølgningsansvarlige afdeling
- Kvalitetskontrol, primært udmøntet som registrering i kliniske databaser
- At påvise eventuelt recidiv/metakrone/synkrone cancere
- Evaluere behandlingseffekt
- Registrering af eventuelle protokolrelaterede parametre og behandlingsrelaterede data
- Uddannelse af sundhedsfagligt personale

Som beskrevet i Sundhedsstyrelsens Pakkeforløb for hoved- og halskræft: <http://www.sst.dk/publ/Publ2012/06juni/KraeftPkforl/Hovedoghalskraeft3udg.pdf> udgør patienter med hoved- og halskræft en meget heterogen gruppe. Nogle patienter behandles for små og ofte kurable cancere, mens andre rammes af svært aggressive cancertyper, hvor omfattende behandling med kirurgi, radio- og/eller kemoterapi eller kombinationer af disse modaliteter er nødvendig. Omfanget af komplikationer og senfølger er ofte tæt relateret til behandlingens type og intensitet.

De overordnede mål for opfølgning af patienter med hoved- og halskræft er at påvise restsygdom, recidiv eller ny primær cancer, at identificere og vurdere behovet for rehabilitering af senfølger/komplikationer og at vurdere behandlingseffekt<sup>108-110</sup>.

Rehabilitering og palliation planlægges på basis af en individuel behovsvurdering samt løbende opfølgning af de beskrevne senfølger. Hertil kan komme ikke-specifikke behov, der ligeledes skal vurderes med henblik på en evt. indsats. Indsatserne målrettes efter den faglige vurdering på baggrund af den individuelle behovsvurdering.

Der er en lang række mulige senfølger og rehabiliteringsbehov hos patienter behandlet for mundhulekræft. For en detaljeret gennemgang henvises til Sundhedsstyrelsens publikation "Opfølgningsprogram for hoved- og halskræft".

Angående den dentale rehabilitering samt beskrivelse af tilskudsmuligheder og gældende lovgivning henvises til DAHANCAS nationale retningslinjer for pharynx- og larynxcancer 2014, s.22-25

## Appendiks 1: TNM-klassifikation UICC 2010

### T – primær tumor

- T1** Tumor 2 cm eller mindre i største diameter
- T2** Tumor mere end 2 cm, men ikke mere end 4 cm i største diameter
- T3** Tumor mere end 4 cm i største diameter
- T4** Tumor involverer nærliggende strukturer

### N – regionale lymfeknuder

- NX** Regionale lymfeknude metastaser kan ej vurderes
- N0** Ingen regionale lymfeknude metastaser
- N1** Metastase i en enkelt ipsilateral lymfeknude, 3 cm eller mindre i største diameter
- N2** Metastase i en enkelt ipsilateral lymfeknude, mere end 3 cm, men ikke mere end 6 cm i største diameter; *eller* metastase i multiple ipsilaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter; *eller* metastase i bilaterale eller kontralaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter
- N2a** Metastase i en enkelt ipsilateral lymfeknude mere end 3 cm, men ikke mere end 6 cm i største diameter
- N2b** Metastase i multiple ipsilaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter
- N2c** Metastase i bilaterale eller kontralaterale lymfeknuder, ingen mere end 6 cm i største diameter
- N3** Metastase i en lymfeknude mere end 6 cm i diameter

### M – fjernmetastaser

- MX** Fjernmetastaser kan ej vurderes
- M0** Ingen fjernmetastaser
- M1** Fjernmetastaser

### Stadieinddeling

Stadie I	T1	N0	M0
Stadie II	T2	N0	M0
Stadie III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0

Stadie IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T	N2	M0
Stadie IVB	T	N3	M0
Stadie IVC	T	N	M1

## Appendiks 2: Rekonstruktion med stilkede eller frie lapper

### Faciale lapper

Facial Artery Musculo-Mucosal lap (FAMM lap) blev første gang beskrevet i 1992 af Pribaz et al. FAMM lappen bruges til rekonstruktion i cavum oris efter tumor eksision. Lappen tildannes fra indersiden af kinden og indeholder mucosa, submucosa, arteria facialis (a. facialis) og en del af musculus buccinator. Blodforsyning opretholdes af a. facialis som enten ligeres superiort eller inferiort afhængig af hvor i cavum oris lappen skal bruges. Halsdissektion udgør ikke nogen kontraindikation for FAMM lap såfremt a. facialis er bevaret i forbindelse med halsdissektionen. Hos patienter som tidl. har fået stråleterapi i cavum oris ses øget komplikations risiko. Såfremt der påvises universel eller multifokal dysplasi i cavum oris bør der vælges alternativ metode.

### Den buccale fedtpude

En lap, som ofte anvendes til mindre defekter i kindslimhinde, mundbund og tonsilleje, er den buccale fedtpude, som ligger i rummet mellem musculus buccinator medialt og musculus masseter lateralt. Lappen forsynes af flere kar, som danner et subkapsulært plexus. Karrene kommer fra de buccale og dybe temporale grene af arteria maxillaris, den transverselle faciale gren af arteria temporalis superficialis og fra et par grene af arteria facialis. Morfologisk er det buccale fedt anderledes end subkutant fedt og ligner mere orbitalt fedt. Epitelialiserer fra den omkringliggende slimhinde.

### Nasolabiallappen

Nasolabiallappen består af hud fra nasolabialfolden og får sin blodforsyning fra arteria facialis. Lappen kan anvendes til rekonstruktion af næse og kind og kan ligeledes anvendes til defekter i mundbunden og tungen. Det er en meget anvendelig og fleksibel lap, som kan dække hele mundbunden, hvis man laver bilaterale lapper. Lappen kan både have en proksimal og distal stilk, men til mundhulen er den altid distalt baseret. Lappen rejses fra mundvinklen til 5 mm under mediale canthus og så bredt som muligt. Bredden er dog begrænset af, at man stadigvæk kan lukke donordefekten direkte. Normalt flyttes lappen som en tostadie-operation, hvor lapstilkens overskæres efter 2-3 uger, når lappen er revaskulariseret fra kanterne og sår bunden. Den kan også flyttes som en et-stadie-operation ved at de-epitelialisere lapstilkens, men risikoen for lapnekrose er betydeligt forøget, så det bør gøres med omtanke.

### Temperoparietale lap

Den superficielle fascia temporalis lap er tynd og velegnet til dækning af ganen samt buccale slimhinde. Som stilket lap kan den føres under arcus zygomaticus. Ved at fjerne den laterale del af arcus kan man forøge rækkevidden af lappen. Dog er der en mindre risiko for alopecia fra donorområdet. Den kan enten transplanteres med delhud, eller man kan lade den epitelialisere fra slimhinden.

### Temporale muskellap

Musklen er brugbar til rekonstruktion i maksilregionen, i det retromolare område og bagtil submandibulært.

### Stilkede trunkale lapper

Den hyppigst anvendte stilkede lap er pectoralis major-lappen, som får sin blodforsyning fra de thorakoakromiale kar, som kommer fra a. og v. subclavia. Det er en meget robust, men også meget fyldig lap, som kan anvendes til defekter i ansigtet, mundhulen og på halsen. Den er speciel anvendelig til defekter hvor man ønsker fylde (volumen), eksempelvis ved større tungedefekter. Donorstedet kan næsten altid lukkes direkte, dog resulterende i nogen ændring i brystkonfigurationen, som især hos kvinder kan være en væsentlig ulempe.

### **Frie mikro-vaskulære lapper**

Frie lapper har revolutioneret rekonstruktion af hoved-hals-regionen pga. langt bedre resultater både æstetisk og funktionelt. Der er mange fordele ved at anvende frie lapper til rekonstruktion af hoved-hals-regionen. Man kan ofte foretage operationen med to teams, således at tumorexcision og rejsningen af lappen kan foregå samtidig uden at ændre på patientens position. Derved spares kostbar operationstid, og forholdsvis langvarige operationer kan afkortes. Der er et næsten uendeligt antal muligheder og kombinationer af lapper, der kan anvendes, og behandlingen og rekonstruktionen kan i langt højere grad individualiseres. Mange forskellige typer væv kan anvendes: hud, fascie, muskel, knogle, fedtvæv, tarm. Disse kan kombineres på forskellige måder afhængigt af det rekonstruktive behov, således at både hudoverflade, muskel og knogle rekonstrueres med den samme lap. Derved kan meget komplekse defekter dækkes optimalt i en enkelt operation.

Gendannelse af sensitivitet i mundhulen har været et omstridt emne. Resultaterne af innerverede lapper har været meget varierende, men i nogle af de bedre arbejder har man vist ret overbevisende resultater med innerverede radiale underarmslapper, hvor man har anastomoseret nervus antibrachii lateralis cutaneus til nervus lingualis. 75 % af lapperne kunne skelne mellem spids smerte og stump, mod kun 10 % i ikke-innerverede lapper. Alle innerverede lapper kunne skelne mellem varme og kulde, mod kun 50 % af ikke-innerverede lapper. Endelig var der en høj grad af to-punkts-diskrimination i innerverede lapper og praktisk taget ingen i ikke-innerverede lapper.

### **Radial underarmslap**

En af de mest anvendte frie lapper ved mundhulekræft er den radiale underarmslap. Karforsyningen er a. radialis og de kommitterende vener. Evt. kan de superficielle vener anvendes som afløb. Inden man vælger at anvende denne lap, skal man udføre en Allens test for at sikre, at der er sufficient cirkulation af hånden gennem arteria ulnaris. Det gøres ved at komprimere både a. ulnaris og radialis. Når hånden er bleg, løsnes kompressionen på a. ulnaris, og hånden skal så hurtigt blive pæn lyserød igen. Lappen er meget anvendelig, da huden er tynd, elastisk og smidig. Samtidig kan man høste en forholdsmæssig stor lap, give den sensibilitet samt inkludere knogle og sene (palmaris longus). Den har mulighed for en meget lang og velkalibreret karstilk. Den har specielt været anvendt til rekonstruktion i cavum oris. Et problem ved denne lap er donorstedet, som oftest må delhudstransplanteres, og hvor der ofte kommer sårproblemer med langvarig ophealing. Donorstedet opfattes af mange også som skæmmende.

### **Antero-lateral-thigh ALT-lap**

Som et godt alternativ til underarmslappen anvendes ofte ALT-lappen. Dette er en såkaldt perforant-lap, hvor blodforsyningen er baseret på en fasciokutan perforant, der afgår fra den descenderende gren af arteria circumflexa femoris lateralis. Det er en yderst fleksibel lap med meget store mængder væv til rådighed. Den kan indeholde hud, fedtvæv, fascie samt muskel, og den kan sensibiliseres. Donorsteds-morbiditeten er reduceret til et år og evt. manglende sensibilitet på ydersiden af låret.

### **Rekonstruktion af mandiblen**

Rekonstruktion af mandiblen med vaskulariseret knogletransplantat er første valg ved kontinuitetsdefekter over 4 cm. Mandibulær genopbygning med skinner medfører gennembrud af denne til hud/slimhinde i det bestrålede område. Anvendelsen af vaskulariseret knogletransplantat foranlediger primær heling, muliggør hurtigt postoperativ strålebehandling og tillader dental rehabilitering med osseointegrerede implantater. Fibulalappen er den hyppigst anvendte knogle til dette formål og anbefales til oromandibulær rekonstruktion. Der kan høstes en meget stor lap, som i realiteten kan dække enhver defekt. Der kan foretages multiple osteotomier pga. den segmentale blodforsyning fra a. peroneus og forme den meget præcist til erstatning af mandiblen. Man kan inkludere vaskulariseret hud og muskel (soleus) i lappen. Knoglen er tyk og stærk nok til at man kan isætte osseointegrerede tandimplantater.

Crista iliacalappen kan anvende som alternativ til fibula. Denne lap er baseret på arteria circumflexa iliaca profundus. Knoglen er af særdeles god kvalitet, men hudøen er meget tyk og ikke særlig anvendelig. Der er dog betydelig risiko for donorproblemer med abdominal svækkelse, hernie samt konturirregulariteter

## Appendiks 3: Dental rehabilitering

Formålet er så vidt muligt at reetablere de orale funktioner. For at opnå tilfredsstillende prostetisk funktion og minimal påvirkning af bestrålet slimhinde, anvendes dentale implantater som grundlag for implantatbåret protetik. Til rekonstruktion af kæber efter det ablative indgreb anvendes en ossøs vaskulariseret lap, oftest fibula eller radius, med eller uden hud- og muskelø. Fibulalappen synes at være den mest hensigtsmæssige, idet større resektionsdefekter i kæberne, udover at kræve rigelige knoglemængder, også har en kompleks tredimensionel form, som bedst kan imødekommes med en fibulalap. I dag foretages rekonstruktion i et multidisciplinært samarbejde mellem plastikkirurger, ØNH-kirurger og kæbekirurger og der anvendes om muligt 3D simulering til planlægningen af større rekonstruktioner.

I forbindelse med den diagnostiske udredning, foretages den primære planlægning for den kirurgisk/prostetiske rehabilitering:

- Scanning af kæbeknogler
- Evt. fremstilling af 3D printet model
- Simuleret planlægning evt. i samarbejde med bioingeniører og præoperativ bukning/printning af rekonstruktionsplader
- Klinisk foto
- Vurdering af behovet for prostetisk rehabilitering i antagonerende kæbe

Den endelige planlægning af den prostetiske rehabilitering efter multidisciplinær konference. Følgende forhold skal afklares med henblik på den fremtidige implantatindsættelse:

- Type og omfang af det ablative indgreb
- Type af fri lap og eventuelt lokale, stilkede lapper
- Placering og vinkling af den ossøse rekonstruktion
- Type og placering af osteosyntesemateriale
- Behovet for implantatindsættelse i én eller to seancer
- Sikring af ledfunktion.

### Prostetisk rehabilitering

Der laves en individuel behandlingsplan på baggrund af ovennævnte registreringer. Antal og placering af implantater samt valg af protesetype afhænger dels af det forhåndenværende tandsæts stand, dels af omfanget af det ablative indgreb og typen af efterfølgende rekonstruktion.

Ved større broer kan man tage aftryk på fixturniveau eller på abutments afhængig af valg af implantattype.

Implantatindsættelse i strålebehandlede kæber

Med hensyn til proceduren ved indsættelse af implantater i strålebehandlede kæber, er der bred enighed om, at der bør være skærpet krav til omhyggelig planlægning og skånsom teknik (skarpe, langsomt roterende instrumenter; effektiv afkøling). Simultan antibiotikaadministration anbefales og status præsens ordinationer er penicillin V 2MiE i kombination med 500 mg metronidazol til opstart to dage før indgrebet og fortsættes 8 dage postoperativt, for at forhindre infektion i dårligt vaskulariserede væv.

## Referencer

- 1 Fitzpatrick, S. G., Hirsch, S. A. & Gordon, S. C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *Journal of the American Dental Association* **145**, 45-56, doi:10.14219/jada.2013.10 (2014).
- 2 Isayeva, T., Li, Y., Maswahu, D. & Brandwein-Gensler, M. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head and neck pathology* **6 Suppl 1**, S104-120, doi:10.1007/s12105-012-0368-1 (2012).
- 3 Kaminagakura, E. *et al.* High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *International journal of cancer. Journal internationale du cancer* **130**, 1726-1732, doi:10.1002/ijc.26185 (2012).
- 4 Sugiyama, M. *et al.* Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* **45**, 116-122, doi:10.1016/j.bjoms.2006.04.012 (2007).
- 5 *UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours*. Seventh edition edn, 25-29 (Wiley-Blackwell - A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2009).
- 6 Byers, R. M. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *American journal of surgery* **150**, 414-421 (1985).
- 7 Spiro, J. D., Spiro, R. H., Shah, J. P., Sessions, R. B. & Strong, E. W. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *American journal of surgery* **156**, 286-289 (1988).
- 8 Shah, J. P. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American journal of surgery* **160**, 405-409 (1990).
- 9 Chen, Z., King, W., Pearcey, R., Kerba, M. & Mackillop, W. J. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother.Oncol.* **87**, 3-16 (2008).
- 10 Jensen, A. R., Nellesmann, H. M. & Overgaard, J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* **84**, 5-10, doi:10.1016/j.radonc.2007.04.001 (2007).
- 11 Kowalski, L. P. & Carvalho, A. L. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral oncology* **37**, 94-98 (2001).
- 12 Fortin, A. *et al.* Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **52**, 929-936 (2002).
- 13 Gerude, M. F., Dias, F. L., de Farias, T. P., Albuquerque Sousa, B. & Thuler, L. C. Predictors of postoperative complications, prolonged length of hospital stay, and short-term mortality in elderly patients with malignant head and neck neoplasm. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* **76**, 153-164, doi:10.1159/000363189 (2014).
- 14 Vandersteen, C. *et al.* Impact of patient comorbidities on head and neck microvascular reconstruction. A report on 423 cases. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **270**, 1741-1746, doi:10.1007/s00405-012-2224-z (2013).
- 15 Wulff, N. B. *et al.* Risk factors for postoperative complications after total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation: a 10-year retrospective longitudinal study in Eastern Denmark. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, doi:10.1111/coa.12443 (2015).
- 16 Hong, H. R. *et al.* Clinical values of (18) F-FDG PET/CT in oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MRI. *Journal of surgical oncology* **110**, 696-701, doi:10.1002/jso.23691 (2014).



- 17 Arya, S., Rane, P. & Deshmukh, A. Oral cavity squamous cell carcinoma: role of pretreatment imaging and its influence on management. *Clin Radiol* **69**, 916-930, doi:10.1016/j.crad.2014.04.013 (2014).
- 18 Aiken, A. H. Pitfalls in the staging of cancer of oral cavity cancer. *Neuroimaging clinics of North America* **23**, 27-45, doi:10.1016/j.nic.2012.08.004 (2013).
- 19 Arya, S., Chaukar, D. & Pai, P. Imaging in oral cancers. *Indian J Radiol Imaging* **22**, 195-208, doi:10.4103/0971-3026.107182 (2012).
- 20 Vergez, S. *et al.* Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* **130**, 39-45, doi:10.1016/j.anorl.2012.09.004 (2013).
- 21 Nair, S. *et al.* Impact of (18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan on initial evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: our experience at a tertiary care center in India. *World J Nucl Med* **14**, 19-24, doi:10.4103/1450-1147.150519 (2015).
- 22 Sun, R., Tang, X., Yang, Y. & Zhang, C. (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral oncology* **51**, 314-320, doi:10.1016/j.oraloncology.2015.01.004 (2015).
- 23 Platzeck, I. *et al.* FDG PET/MR for lymph node staging in head and neck cancer. *European journal of radiology* **83**, 1163-1168, doi:10.1016/j.ejrad.2014.03.023 (2014).
- 24 Barnes, L., Eveson, J. E., Reichart, P. & Sidransky, D. *WHO International classification of tumours. Pathology & Genetic. Head and Neck tumours.*, (IARC, 2005).
- 25 Chen, T. C., Wang, C. P., Ko, J. Y., Yang, T. L. & Lou, P. J. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology* **48**, 623-628, doi:10.1016/j.oraloncology.2012.01.015 (2012).
- 26 Sopka, D. M. *et al.* Dysplasia at the margin? Investigating the case for subsequent therapy in 'low-risk' squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Oral oncology* **49**, 1083-1087, doi:10.1016/j.oraloncology.2013.08.001 (2013).
- 27 Christensen, A. *et al.* The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope* **121**, 294-298, doi:10.1002/lary.21375 (2011).
- 28 Thompson, C. F. *et al.* Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **270**, 2115-2122, doi:10.1007/s00405-012-2320-0 (2013).
- 29 Govers, T. M., Hannink, G., Merckx, M. A., Takes, R. P. & Rovers, M. M. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral oncology* **49**, 726-732, doi:10.1016/j.oraloncology.2013.04.006 (2013).
- 30 Sebbesen, L. *et al.* Three-year follow-up of sentinel node-negative patients with early oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & neck* **36**, 1109-1112, doi:10.1002/hed.23414 (2014).
- 31 Civantos, F. J. *et al.* Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **28**, 1395-1400, doi:10.1200/JCO.2008.20.8777 (2010).
- 32 Alkureishi, L. W. *et al.* Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Annals of surgical oncology* **17**, 2459-2464, doi:10.1245/s10434-010-1111-3 (2010).
- 33 Schilling, C. *et al.* Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *European journal of cancer* **51**, 2777-2784, doi:10.1016/j.ejca.2015.08.023 (2015).

- 34 Schiefke, F. *et al.* Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head & neck* **31**, 503-512, doi:10.1002/hed.21001 (2009).
- 35 Murer, K., Huber, G. F., Haile, S. R. & Stoeckli, S. J. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head & neck* **33**, 1260-1264, doi:10.1002/hed.21622 (2011).
- 36 Alkureishi, L. W. *et al.* Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Annals of surgical oncology* **16**, 3190-3210, doi:10.1245/s10434-009-0726-8 (2009).
- 37 Bilde, A. *et al.* The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta oto-laryngologica* **126**, 1096-1103, doi:10.1080/00016480600794453 (2006).
- 38 Thomsen, J. B., Sorensen, J. A., Grupe, P. & Krogdahl, A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta radiologica* **46**, 569-575 (2005).
- 39 Tschopp, L., Nuyens, M., Stauffer, E., Krause, T. & Zbaren, P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **132**, 99-102, doi:10.1016/j.otohns.2004.09.010 (2005).
- 40 Stoeckli, S. J. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope* **117**, 1539-1551, doi:10.1097/MLG.0b013e318093ee67 (2007).
- 41 Terada, A. *et al.* Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral oncology* **44**, 838-843, doi:10.1016/j.oraloncology.2007.11.006 (2008).
- 42 Gurney, B. A. *et al.* Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Head & neck* **34**, 1580-1585, doi:10.1002/hed.21973 (2012).
- 43 Atula, T., Shoaib, T., Ross, G. L., Gray, H. W. & Soutar, D. S. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **265 Suppl 1**, S19-23, doi:10.1007/s00405-007-0548-x (2008).
- 44 Bilde, A. *et al.* Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *The Laryngoscope* **118**, 408-414, doi:10.1097/MLG.0b013e31815d8e15 (2008).
- 45 Thomsen, J. B., Christensen, R. K., Sorensen, J. A. & Krogdahl, A. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: is central step-sectioning enough? *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* **36**, 425-429, doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00538.x (2007).
- 46 Broglie, M. A., Haerle, S. K., Huber, G. F., Haile, S. R. & Stoeckli, S. J. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. *Head & neck* **35**, 660-666, doi:10.1002/hed.23017 (2013).
- 47 Kovacs, A. F. *et al.* Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer-a long-term study on 103 patients. *Annals of surgical oncology* **16**, 233-239, doi:10.1245/s10434-008-0150-5 (2009).
- 48 Robbins, K. T. *et al.* Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **134**, 536-538, doi:10.1001/archotol.134.5.536 (2008).
- 49 Ferlito, A. *et al.* Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head & neck* **33**, 445-450, doi:10.1002/hed.21614 (2011).
- 50 Coskun, H. H. *et al.* Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck* **37**, 915-926, doi:10.1002/hed.23689 (2015).

- 51 Overgaard, J. *et al.* Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* **362**, 933-940 (2003).
- 52 Bourhis, J. *et al.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* **368**, 843-854, doi:10.1016/S0140-6736(06)69121-6 (2006).
- 53 Baujat, B. *et al.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002026, doi:10.1002/14651858.CD002026 (2010).
- 54 Beitler, J. J. *et al.* Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **89**, 13-20, doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.027 (2014).
- 55 Overgaard, J. *et al.* A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma, results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. *Radiotherapy and Oncology* **46**, 135-146, doi:10.1016/s0167-8140(97)00220-x (1998).
- 56 Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., Bourhis, J. & Group, M.-N. C. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **92**, 4-14, doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014 (2009).
- 57 Blanchard, P. *et al.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **100**, 33-40, doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036 (2011).
- 58 Bentzen, J. *et al.* Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study. *Acta oncologica* **54**, 1001-1007, doi:10.3109/0284186X.2014.992547 (2015).
- 59 Wennerberg, J. Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta oto-laryngologica* **115**, 465-474 (1995).
- 60 Rodrigo, J. P. *et al.* [Efficacy of postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a prospective randomised clinical trial]. *Acta Otorrinolaringol Esp* **55**, 415-419 (2004).
- 61 Kokal, W. A. *et al.* Postoperative radiation as adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity, larynx, and pharynx: preliminary report of a prospective randomized trial. *Journal of surgical oncology* **38**, 71-76 (1988).
- 62 Bernier, J. *et al.* Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck* **27**, 843-850, doi:10.1002/hed.20279 (2005).
- 63 Langendijk, J. A. *et al.* Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* **104**, 1408-1417, doi:10.1002/cncr.21340 (2005).
- 64 Peters, L. J. *et al.* Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **26**, 3-11 (1993).
- 65 Larsen, S. R., Johansen, J., Sorensen, J. A. & Krogdahl, A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* **38**, 657-662, doi:10.1111/j.1600-0714.2009.00797.x (2009).
- 66 Brown, J. S. *et al.* A comparison of outcomes for patients with oral squamous cell carcinoma at intermediate risk of recurrence treated by surgery alone or with post-operative radiotherapy. *Oral oncology* **43**, 764-773, doi:10.1016/j.oraloncology.2006.09.010 (2007).

- 67 Huang, S. H. & O'Sullivan, B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* **18**, e233-240 (2013).
- 68 Brown, J. S., Shaw, R. J., Bekiroglu, F. & Rogers, S. N. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* **50**, 481-489, doi:10.1016/j.bjoms.2011.08.014 (2012).
- 69 Ch'ng, S. *et al.* Close margin alone does not warrant postoperative adjuvant radiotherapy in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* **119**, 2427-2437, doi:10.1002/cncr.28081 (2013).
- 70 Binahmed, A., Nason, R. W. & Abdoh, A. A. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral oncology* **43**, 780-784, doi:10.1016/j.oraloncology.2006.10.001 (2007).
- 71 Barry, C. P. *et al.* The influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 OSCC. *Head & neck*, doi:10.1002/hed.23729 (2014).
- 72 Huang, T. Y. *et al.* Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral oncology* **46**, 49-55, doi:10.1016/j.oraloncology.2009.10.011 (2010).
- 73 Liao, C. T. *et al.* Does adjuvant radiation therapy improve outcomes in pT1-3N0 oral cavity cancer with tumor-free margins and perineural invasion? *International journal of radiation oncology, biology, physics* **71**, 371-376, doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.015 (2008).
- 74 Kang, C. J. *et al.* The number of pathologically positive lymph nodes and pathological tumor depth predicts prognosis in patients with poorly differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **81**, e223-230, doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.060 (2011).
- 75 Liao, C. T. *et al.* Identification of a high-risk group among patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pT1-2N0 disease. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **82**, 284-290, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.036 (2012).
- 76 Brandwein-Gensler, M. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *The American journal of surgical pathology* **29**, 167-178 (2005).
- 77 Moergel, M., Meurer, P., Ingel, K., Wendt, T. G. & Al-Nawas, B. Effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with small oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and concomitant ipsilateral singular cervical lymph node metastasis (pN1) : A meta-analysis. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* **187**, 337-343, doi:10.1007/s00066-011-2206-x (2011).
- 78 Chen, T. C. *et al.* The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Annals of surgical oncology* **20**, 2388-2395, doi:10.1245/s10434-013-2870-4 (2013).
- 79 Parsons, J. T., Mendenhall, W. M., Stringer, S. P., Cassisi, N. J. & Million, R. R. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **39**, 137-148 (1997).
- 80 Fan, K. H. *et al.* Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher recurrence rates. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **77**, 1024-1029, doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.064 (2010).
- 81 Smeele, L. E. *et al.* Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy. *Head & neck* **22**, 559-563 (2000).
- 82 Zelefsky, M. J., Harrison, L. B. & Armstrong, J. G. Long-term treatment results of postoperative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal carcinoma. *Cancer* **70**, 2388-2395 (1992).
- 83 Ang, K. K. *et al.* Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **51**, 571-578 (2001).

- 84 Sanguineti, G. *et al.* Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **61**, 762-771, doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.682 (2005).
- 85 Awwad, H. K. *et al.* Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *British journal of cancer* **86**, 517-523, doi:10.1038/sj.bjc.6600119 (2002).
- 86 Suwinski, R. *et al.* Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **87**, 155-163, doi:10.1016/j.radonc.2008.02.009 (2008).
- 87 Huang, J., Barbera, L., Brouwers, M., Browman, G. & Mackillop, W. J. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **21**, 555-563 (2003).
- 88 Hansen, O. *et al.* Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: Dependency on tumor differentiation. *Radiotherapy and Oncology* **43**, 47-51, doi:10.1016/s0167-8140(97)01904-x (1997).
- 89 Bernier, J. *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine* **350**, 1945-1952, doi:10.1056/NEJMoa032641 (2004).
- 90 Cooper, J. S. *et al.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine* **350**, 1937-1944, doi:10.1056/NEJMoa032646 (2004).
- 91 Cooper, J. S. *et al.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **84**, 1198-1205, doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.008 (2012).
- 92 Bernier, J. & Cooper, J. S. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *The oncologist* **10**, 215-224, doi:10.1634/theoncologist.10-3-215 (2005).
- 93 Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C. & Designe, L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* **355**, 949-955 (2000).
- 94 Forastiere, A. A. *et al.* Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **31**, 845-852, doi:10.1200/JCO.2012.43.6097 (2013).
- 95 Hitt, R. *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**, 8636-8645, doi:10.1200/JCO.2004.00.1990 (2005).
- 96 Posner, M. R. *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *The New England journal of medicine* **357**, 1705-1715, doi:10.1056/NEJMoa070956 (2007).
- 97 Vermorken, J. B. *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *The New England journal of medicine* **357**, 1695-1704, doi:10.1056/NEJMoa071028 (2007).
- 98 Mak, M. P. & Glisson, B. S. Is there still a role for induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer? *Current opinion in oncology* **26**, 247-251, doi:10.1097/CCO.000000000000073 (2014).
- 99 Beitler, J. J. & Cooper, J. S. Seduction by induction? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**, 9-10, doi:10.1200/JCO.2008.19.5875 (2009).

- 100 Haddad, R. *et al.* Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* **14**, 257-264, doi:10.1016/S1470-2045(13)70011-1 (2013).
- 101 Zhong, L. P. *et al.* Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **31**, 744-751, doi:10.1200/JCO.2012.43.8820 (2013).
- 102 Eriksen, J. G., Steiniche, T., Askaa, J., Alsner, J. & Overgaard, J. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinomas of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **58**, 561-566 (2004).
- 103 Grandis, J. R. & Tweardy, D. J. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer research* **53**, 3579-3584 (1993).
- 104 Bonner, J. A. *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The lancet oncology* **11**, 21-28, doi:10.1016/S1470-2045(09)70311-0 (2010).
- 105 Ang, K. K. *et al.* Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **32**, 2940-2950, doi:10.1200/JCO.2013.53.5633 (2014).
- 106 Martins, R. G. *et al.* Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **31**, 1415-1421, doi:10.1200/JCO.2012.46.3299 (2013).
- 107 Cohen, R. B. Current challenges and clinical investigations of epidermal growth factor receptor (EGFR)- and ErbB family-targeted agents in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer treatment reviews* **40**, 567-577, doi:10.1016/j.ctrv.2013.10.002 (2014).
- 108 Pagh, A. *et al.* The value of routine follow-up after treatment for head and neck cancer. A National Survey from DAHANCA. *Acta oncologica* **52**, 277-284, doi:10.3109/0284186x.2012.741324 (2013).
- 109 Manikantan, K. *et al.* Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. *Cancer treatment reviews* **35**, 744-753, doi:10.1016/j.ctrv.2009.08.007 (2009).
- 110 Digonnet, A. *et al.* Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **270**, 1569-1580, doi:10.1007/s00405-012-2172-7 (2013).