

Behandling af planocellulært karcinom i mundhulen

Nationale retningslinjer

DAHANCA
og
Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi

Forord

Revisionen af de nationale guidelines for behandling af mundhulekræft er foretaget i perioden maj 2021 til august 2024 med udgangspunkt i en revidering af de nationale guidelines fra 2016.

Der har været etableret en styregruppe til at koordinere arbejdet, og der har været nedsat 5 arbejdsgrupper med de overordnede områder epidemiologi og ætiologi, udredning og diagnostik, kirurgisk behandling, onkologisk behandling samt rehabilitering. Arbejdsprocessen har bestået af en kritisk gennemgang af eksisterende litteratur med sigte på at opnå et så evidensbaseret grundlag for de nye guidelines som muligt. Den litteratur der indgår som evidensgrundlag for disse guidelines fremgår af referencelisten. Der har været afholdt 2 møder hvor alle deltagere var inviteret og hvor ændringer i retningslinjer og andre aspekter af revisionsprocessen har været drøftet i fællesskab.

De væsentligste ændringer, i forhold til den tidligere guideline fra 2016, er som følge af den nye 8. udgave af TNM UICC klassifikationen (TNM8), der blev indført 1. januar 2017. I TNM8 er for mundhulekræft indført dybdeinvasion (depth of invasion) for klassifikationen af T og for klassifikationen af N er tilføjet perinodal vækst (extranodal extension). Begge disse ændringer har betydelig vægt i TNM klassifikationen, og har derfor også medført ændringer i de nye nationale guidelines.

Følgende personer har deltaget i denne revision af de nationale guidelines for mundhulekræft:

Anders Christensen (tovholder)
Caroline Plaschke
Christian Grønhøj
Max Rohde
Anders Rørbæk Madsen
Gitte Hvilsom
Jens Ahm Sørensen
Katalin Kiss
Lisbeth Høgedal
Gina Al-Farra
Annika Loft
Danijela Dejanovic
Jesper Filtenborg Tvedskov

Irene Wessel
Lisa Toft Jensen
Jens Ahm Sørensen
Søren Dühr Gade
Sten Schytte
Jørgen Johansen
Mogens Bernsdorf
Christian Maare
Mohammad Farhadi
Ruta Zukauskaitė
Kasper Toustrup
Jytte Buhl

Indhold

Epidemiologi og ætiologi	4
Epidemiologi	4
Histologi	5
Lokalisation	9
Lymfeknudemetastaser	9
Udredning	12
Klinisk udredning ved mistanke om kræft i mundhulen	12
Vurdering af dentale forhold	13
Billeddiagnostisk udredning.....	15
Histopatologisk udredning og håndtering af væv.....	17
Valg af behandlingsmodalitet	20
Kirurgisk behandling	23
Primær tumor resektion	23
Rekonstruktion.....	24
Operation af halsens lymfeknuder	25
Sentinel Node Biopsy (SNB) til stadieinddeling af cN0 mundhulekræft.....	25
Halsdissektion	28
Betydning af lymfeknudehøst ved halsdissektion.....	26
Onkologisk behandling.....	31
Indikationer for postoperativ strålebehandling.....	31
Behandlingsområder ved postoperativ strålebehandling	34
PORT efter rekonstktaruktion med vævslap.....	35
Dosis-fraktionering ved postoperativ strålebehandling	36
Accelereret fraktionering ved postoperativ strålebehandling	38
Tid til strålebehandling	38
Konkomitant kemoterapi ved postoperativ strålebehandling	39
Anbefalinger for postoperativ konkomitant kemoradioterapi.....	40
Primær stråleterapi +/- konkomitant kemoterapi.....	41
Opfølgning og rehabilitering	44
Opfølgning.....	44
Rehabilitering.....	45
Tandrehabilitering.....	46
Referencer.....	46

Epidemiologi og ætiologi

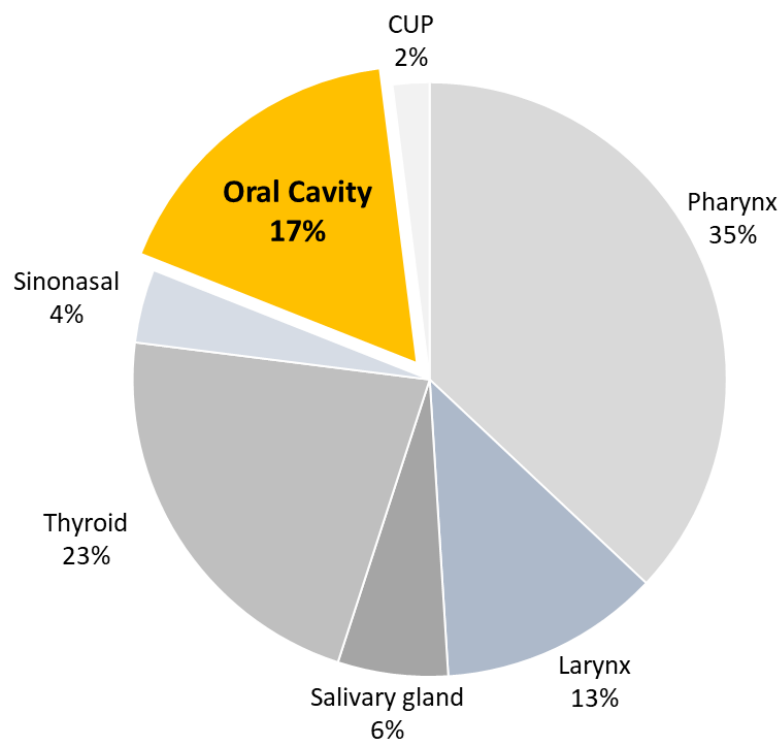
Arbejdsgruppe:

Kasper Toustrup, Jørgen Johansen, Christian Grønhøj, Anders Madsen, Katalin Kiss

Epidemiologi

I henhold til den nationale kliniske database for hoved-halscancer (DAHANCA) var der i 2022 i Danmark 1.761 nye tilfælde af hoved-halskræft, hvoraf 17% blev klassificeret som mundhulekræft (Figur 1). Det nationale cancerregister opgør ikke mundhulecancer selvstændigt, men af nyligste rapport med tal fra 2022 kan udledes, at mundhulecancer samlet set udgjorde mindre end 1% af alle nytilkomne kræfttilfælde i Danmark [1]. Isoleret set har antallet af nye tilfælde af mundhulekræft været stabilt over de sidste 5 år med knap 300 tilfælde om året. Mere end 95% af karcinomerne opstår hos patienter over 45 år og medianalderen er omkring 67 år.

Figur 1: Den relative fordeling af hoved-halskræft i Danmark 2022 (DAHANCA)

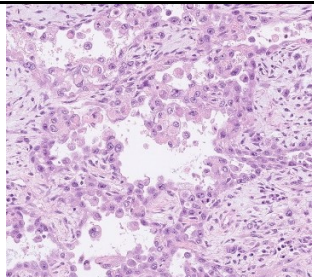
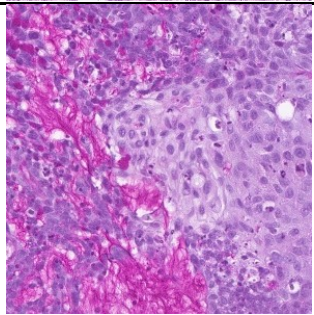
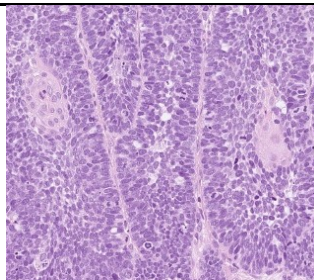
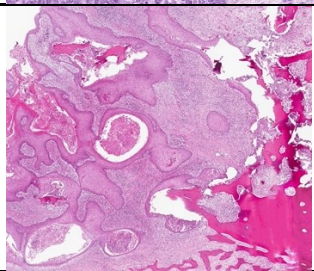
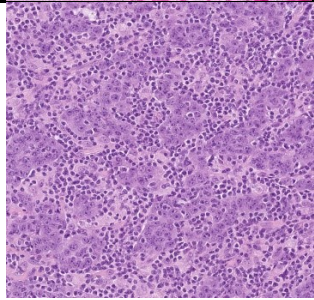


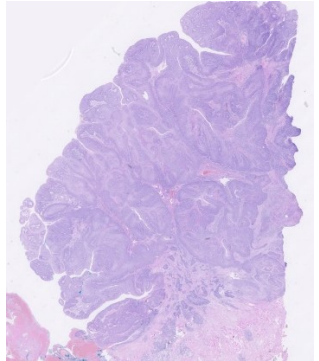
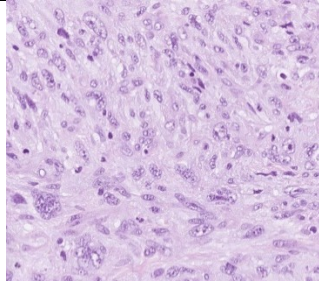
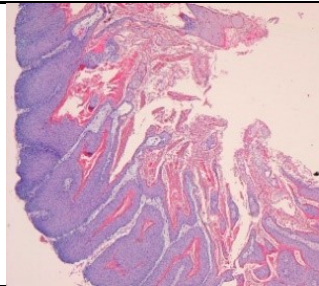
Histologi

Omkring 95 % af alle karcinomerne i mundhulen er planocellulære karcinomer (PCC). Sjældne PCC varianter er adenoidt (akantolytisk) planocellulært karcinom, adenosquamøst karcinom, basaloid karcinom, cuniculat karcinom, lymfoepitelial karcinom, papillomatøst planocellulært karcinom, sarkomatoid (tencelle) karcinom, verrukøst karcinom, se Tabel 2 for detaljer. Disse PCC typer graderes ikke. De resterende cancere omfatter udifferentierede og neuroendokrine karcinomer.

Andre sjældent forekommende maligne tumorer er malignt melanom, malignt lymfom og sarkom.

Figur 2: Særlige morfologiske undertyper af planocellulært karcinom i mundhulen

Undertyper af planocellulært karcinom	Karakteristika	Hæmatoksylin-eosin (HE)
Akantolytisk (adenoidt) planocellulært karcinom	Den kliniske præsentation adskiller sig ikke fra konventionelt PCC. Kan histologisk forveksles med adenokarcinom. De uregelmæssige kirtellignende hulrum indeholder afstødte tumorceller. Har dårlig prognose.	
Adenoskvamøst karcinom	Karcinom med både planocellulær og adenokarcinom komponent. Adskiller sig ikke klinisk fra konventionelt planocellulært karcinom, men har en dårligere prognose. PAS farvning (billedet), påviser både ekstra- og intracytoplasmatiske slim.	
Basaloidt planocellulært karcinom	Lavt differentieret karcinom med høj proliferationsaktivitet og abrupt keratinisering der ofte præsenterer sig i klinisk stadium T3-4 og med metastaser, men den samlede overlevelse er identisk med konventionelt PCC.	
Cuniculat karcinom	Veldifferentieret planocellulært karcinom, med beskeden cytologisk atypi. Metastaserer ikke trods den infiltrative og destruktive vækst. Hyppigste lokalisation er gingiva-alveolære region.	
Lymfoepitelial karcinom	Debuterer ofte med metastase på hals. Mikroskopisk ses syncytielt voksende umodne tumorceller i lymfoidt stroma. Som regel ikke EBV associeret, når den opstår i mundhulen. Cytokeratinfarvning fremstiller tumorcellerne tydeligere.	

Papillomatøst planocellulært karcinom	Klinisk ligner det en stor polyp, hvor overfladisk biopsi ofte viser papillom med varierende grad af dysplasi. I stilkområdet er der invasiv vækst, der kan ses tydeligere ved specialfarvning. Prognosen er bedre end for konventionelt PCC i samme stadium.	
Sarkomatoidt (tencelle) karcinom	Karcinom der på HE snit ligner et sarkom, immunhistokemisk undersøgelse afslører den epiteliale uddifferentiering. Aggressiv, recidivere og metastasere ofte, i mundhulen har den dårligere prognose end konventionelt PCC.	
Verrukøst karcinom	Vortelignende tumor, vokser destruktivt men ikke invasivt. Metastaserer ikke. Der er ingen dysplasi af det papillomatøse og udtalt akantotiske epitel.	

Ætiologi

Mundhulekræft er stærkt associeret til tobaksforbrug. Både rygetobak og ”smokeless” tobak (SLT) er forbundet med øget forekomst af mundhulekræft [2–4]. Samtidigt alkoholforbrug har en synergistisk effekt og øger risikoen yderligere, hvorimod alkohol uden samtidig tobak ikke synes at øge risikoen signifikant [5].

SLT repræsenterer en bred vifte af forskelligartede produkter (eksempelvis betel/arecanød, tyggetobak, snus) som globalt forbruges i meget varierende grad afhængigt af kulturel og geografisk baggrund. Fælles for langt størstedelen af produkterne er et stort indhold af carcinogene nitrosaminer, hvilket øger risikoen for udviklingen af kræft. Indholdet af disse carcinogener er variabelt imellem produkterne, hvorfor også risikoen er variabel. Visse snus-produkter (svensk snus) er omdiskuterede i forhold til om specifikke fremstillingsprocedurer kan reducere mængden af carcinogener i en grad, så den øgede kræft risiko elimineres. På foreliggende evidens kan disse snus produkter dog ikke konkluderes risikofri [6]. E-cigaretter frigiver dampe indeholdende kræftfremkal-

dende stoffer, hvorfor anvendelse af disse ej heller kan vurderes risikofrit. Yderligere studier afvendtes [7,8]. Dårlig mundhygiejne og kronisk svampeinfektion angives også at være væsentlige faktorer for udvikling af mundhulekræft [9].

Oral epitel dysplasi refererer til en præmalign læsion i mundhulen, og diagnosen stilles via mikroskopi af vævet. Der findes flere præmaligne tilstande i mundhulen inkl. leukoplakier, erythroplakier, proliferativ verrukøs leukoplaki, oral submukosal fibrose, aktinisk cheilitis og lichen planus. I mundhulen anvendes et 3-trins graderingssystem for dysplasi. *Let* dysplasi henviser til forandringer, der er begrænset til epitelets basale og parabasale lag. Når disse forandringer involverer den nederste halvdel af epitelet, bruger man betegnelsen *moderat* dysplasi. Inkluderer den øverste halvdel af epitelet, kaldes tilstanden *svær* dysplasi. Forandringer, der involverer epitelets fulde tykkelse, kaldes carcinoma in situ (CIS). Dysplasi og CIS adskiller sig fra PCC ved, at de sidstnævnte viser invasion i det underliggende bindevæv, mens førstnævnte ikke gør det.

Den maligne transformationsproportion varierer meget imellem studier, men er i en systematisk gennemgang beskrevet til cirka 9,8% [10]. Andre opgørelser estimerer den årlige transformationsrate til mellem 1%-2,6% [11–13].

En leukoplaki er en udelukkelsesdiagnose, der beskriver klinisk hvid plet eller plak fastsiddende i slimhinden, i tilfældet hvor en anden specifik sygdom ikke kan diagnosticeres. De fleste leukoplakier er godartede, omkring 5-20% viser dysplasi og kun en lille andel viser carcinom [14]. Den kliniske udfordring er, at der ikke er nogen pålidelig måde at afgøre hvorvidt leukoplakiske læsioner er godartede, præmaligne eller cancerøse, baseret på udseendet alene. Derfor er anbefalingen for enhver leukoplaki, der ikke forsvinder, at der bør tages en biopsi for en definitiv diagnose. Tyndere, homogene leukoplakier vil ofte (men ikke altid) vise tidligere dysplastiske træk (let dysplasi) ved biopsi. Kliniske træk som fortykkelse af læsionen, kornet eller uregelmæssig overfladestruktur eller et blandet rødt og hvidt udseende ("plettet" leukoplaki eller erythroleukoplaki) er alle kliniske træk, som kan være forbundet med højere grader af dysplasi eller direkte malignitet [15].

Oral lichen planus (OLP) er en kronisk mukokutan lidelse med en kontroversiel association til oral planocellulært carcinom. Ætiologien bag OLP er stadig ukendt, men den klassificeres ofte som en autoimmun tilstand. Den ses hyppigst i alderen 40 til 60 år og er rapporteret med en overvægt af kvinder. Lichen planus vil oftest vise sig som bilaterale og/eller multifokale læsioner, der kan involvere alle dele af mundslimhinden. Bukkale slimhinde og gingiva har tendens til at blive påvirket hyppigst. Den retikulære variant af lichen planus ses oftest og viser sig som en række hvide, snørrebåndslignende læsioner kendt som Wickham Striae [16].

En lille procentdel (1-2 %) af patienter med lichen planus udvikler sig til karcinom. Dette ses hyppigst hos patienter med erosive former for lichen planus. Den præcise årsag til omdannelsen er uklar. Der er hævdet, at de lichenoide læsioner i sig selv kan undergå malign transformation, men dette er ringe dokumenteret [17].

Betydningen af human papillom virus (HPV) ved mundhulekræft er tvivlsom, og HPV vurderes ikke at være en kausal faktor for udviklingen af mundhulekræft. Det intracellulære protein p16 har modsat kræft i mundsvælg ikke indflydelse på overlevelsen hos patienter med mundhulekræft, og der er fundet lav konkordans mellem HPV og p16-status for mundhulecancer [18,19].

Lokalisation

Mundhulekræft (DC02-DC06) kan ifølge UICC være lokaliseret til kindens slimhinder, processus alveolaris superior og -inferior, hårde gane, trigonom retromolare, mundgulvet og forreste 2/3 af tungen indtil papillae vallatae (sulcus terminalis linguae) [20]. I DAHANCA databasen registreres desuden lokalisation svarende til sulcus alveololabialis og læbernes mucosa. Tabel 1 viser en oversigt over fordeling af lokalisation i 6.091 danske patienter med mundhulekræft i perioden 2000 til og med 2022 (Dahanca).

Table 1: Localisation of Oral Cancer. DAHANCA database 2000- ultimo 2022 (n=6.091)

Primary T-Site:	Number	Percent
Floor of mouth	1.910	31%
Oral tongue (anterior 2/3)	2.165	35%
Gingiva	987	16%
Retromolar region	406	7%
Buccal mucosa	339	6%
Hard palate	159	3%
Buccoalveolar sulci	90	>1%
Lip mucosa	35	<1%

Lymfeknudemetastaser

Omkring en tredjedel af alle patienter med mundhulekræft har spredning til de regionale lymfeknuder. Baseret på registreringer i DAHANCA databasen for perioden 2000-2022, redegøres i tabel 2 for primær klinisk level-specificeret lymfeknudespredning afhængigt af tumorsite.

Andelen af okkulte metastaser fra mundhulekræft ved en klinisk N0 hals er fundet at være mellem 20-35% i nationale og internationale data [21–25].

De involverede lymfeknuderegioner er oftest level I-III på samme side. Kontralateral metastasering forekommer mindre hyppigt og især for midtlinie-tumorer. For lateraliserede eller paramediane tumorer er raten af subkliniske kontralaterale metastaser fundet at være 4% [26].

Level I til III involveres successivt med initial metastatisk spredning til én eller få sentinelle lymfeknuder og derefter spredning til det tilstødende lymfatiske gebet [27]. 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 anbefales elektiv behandling af level IV ved cN0 hals [28].

Table 2. Pattern of clinical lymph node metastasis (cN+) dependend on primary tumoursite, (DAHANCA: CCO 2000-ultimo2022).

Site

<i>Floor of mouth</i>			Level	Ipsilat. Invol In	% of cN+	Kontralat. Invol In	% of cN+
Total known cN status:	1.893	100%	I	354	51%	106	15%
cN0	1.200	63%	II	421	61%	141	20%
cN+	693	37%	III	194	28%	60	9%
			IV	58	8%	22	3%
			V	24	3%	3	<1%
			VI	2	<1%	1	<1%

<i>Oral toungue (anterior 2/3)</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	2.138	100%	I	226	29%	61	8%
cN0	1.362	64%	II	570	73%	130	17%
cN+	776	36%	III	255	33%	52	7%
			IV	62	8%	13	2%
			V	29	4%	5	1%
			VI	6	1%	1	<1%

<i>Gingiva</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	975	100%	I	196	56%	42	12%
cN0	623	64%	II	210	60%	41	12%
cN+	352	36%	III	68	19%	14	4%
			IV	22	6%	9	3%
			V	13	4%	2	1%
			VI	1	<1%	0	0%

<i>Lip mucosa</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	35	100%	I	3	43%	0	0%
cN0	28	80%	II	5	71%	1	14%
cN+	7	20%	III	2	29%	1	14%
			IV	1	14%	1	14%
			V	0	0%	0	0%
			VI	0	0%	0	0%

<i>Hard palate</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	150	100%	I	14	38%	1	3%
cN0	113	75%	II	28	76%	11	30%
cN+	37	25%	III	10	27%	3	8%
			IV	1	3%	1	3%
			V	3	8%	1	3%
			VI	0	0%	0	0%

<i>Retromolar region</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	399	100%	I	63	38%	4	2%
cN0	234	59%	II	137	83%	15	9%
cN+	165	41%	III	34	21%	6	4%
			IV	9	5%	2	1%
			V	6	4%	0	0%
			VI	1	1%	0	0%

<i>Buccal mucosa</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	334	100%	I	75	69%	2	2%
cN0	226	68%	II	51	47%	5	5%
cN+	108	32%	III	13	12%	1	1%
			IV	1	1%	0	0%
			V	2	2%	0	0%
			VI	0	0%	0	0%

<i>Buccoalveolar sulci</i>			Level	Ipsilat. invol	% of cN+	Kontralat. involv	% of cN+
Total known cN status:	88	100%	I	18	53%	1	3%
cN0	54	61%	II	21	62%	3	9%
cN+	34	39%	III	10	29%	2	6%
			IV	2	6%	0	0%
			V	0	0%	0	0%
			VI	0	0%	0	0%

Udredning

Arbejdsgruppe:

Anders Christensen, Caroline Plaschke, Max Rhode, Anders Madsen, Gitte Hvilsom, Jens Ahm Sørensen, Katalin Kiss, Gina Al-Farra

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
- Smerter i mere end 2 uger

Patienterne udredes i kræftpakkeforløb, i regi af praktiserende ØNH læge og på en ØNH afdeling, som sikrer et hurtigt og relevant udredningsprogram. Flere studier har vist, at ventetid før udredning og behandling medfører forringelse af prognosen [29–32].

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

- Sygehistorie (symptomer, varighed)
- Ernæringstilstand
- Tobak
- Alkohol
- Andet overforbrug
- Komorbiditet
- Performance-status
- Tandstatus

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 behandlingskomplikationer og forlænge hospitalsindlæggelsen [33–36]. Derfor er det vigtigt at sikre en hurtig rehabiliterende indsats på disse områder – dog uden forsinkelse på opstarten af behandling. Komorbiditet 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 [37,38]
- Klinisk TNM stadie
- Bioptering (Biopsi fra primær tumor, FNA fra suspekter lymfeknuder)
- Funktionel undersøgelse (trismus, tunge-mobilitet, tale)

Hvis ikke ambulant undersøgelse 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 præirradiatoriske tandsanering. Dette element skal ligge så tidligt som muligt for at undgå unødvendig forsinkelse af eventuel strålebehandling. Selve tandsaneringen foretages først efter definitiv beslutning om strålebehandling på MDT.

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). Der udføres ortopantomografi i det primære udredningsforløb.

Indikationer for tandekstraktion er følgende:

- Pocher > 4-5 mm
- Furkaturinvolvering
- Komliceret 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. 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 korticalis-destruktion ses tydeligt på CT. PET/CT anbefales især ved klinisk 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, samt falsk negative fund ved nekrotiske/cystiske metastaser [39]. 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 [39]. Dette er også tilfældet ved kraftige tandartefakter på både CT- og MR-skanningen ved udredning af primærtumor.

Anbefaling til indhold af radiologiske beskrivelser:

- Tumor beliggenhed og morfologi (velafgrænset, infiltrativ, multilobulleret osv.)
- Tumor størrelse i tre planer (aksial x kraniokaudalt)
- Involvering af nærliggende organer og om muligt perineural/ vaskulær indvækst, periostalt eller knogle involvering

- Lymfeknunders beliggenhed og størrelse (Grænse for forstørret lymfeknude målt på det korteste led er over 10 mm i alle levels, dog accepteres i level 2 en størrelse på op til 15 mm, medmindre PET positiv eller morfologisk malignitetssuspekt). Der anføres placering sv.t levels ipsilateralt og kontralateralt samt evt. andre ikke klassificeret i levels, eksempelvis retropharyngealt (level 7), regio nuchae (level 10) eller buccalt (level 9). For et lymfeknudekonglomerat angives størrelse i tre planer. Morfologien af lymfeknuder beskrives, f. eks. nekrose, tegn til perinodal vækst eller indvækst i nærliggende strukturer.
- CT thorax lav dosis: Man skal angive fund af små noduli, som kan betragtes uspecifikke, hvis man finder enkelte under 5 mm (som regel under detektionsgrænsen på PET). Fund af lunge-noduli > 5 mm udredes efter de gældende danske retningslinier beskrevet i ”Praktisk håndtering af pulmonale noduli” [40]. Alle andre infiltrater eller abnorme fund, såsom emfysem eller pleurale ansamliger, skal nævnes.
- Knoglevinduet skal gennemses og fund beskrives

Der foreligger kun ganske få studier, der belyser brugen af PET/MR til stadieinddeling 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	MR, CT, UL eller PET/CT	B
Fjernmetastaser	PET/CT	C

Brug af UL til regional stadieinddeling af halsens lymfeknuder kan foretages med samtidig brug FNA ved mistanke om patologi (UL-vejledt FNA) for at opnå acceptabel diagnostisk præcision [38,41].

MR-skanningen skal indeholde T1W sekvenser både før (med henblik på eventuel knoglemarvsinvolvering) og efter iv injektion af kontrast. T1W fedtsaturerede sekvenser efter kontrastindgift

foretages for at visualisere evt. perineural spredning og yderligere vurdering af evt. knoglemarvs-involvering samt med henblik på tydeligere fremstilling af den primære tumorproces, der ofte vil have meget højt signal efter kontrastindgift. De T2W sekvenser fremstiller involvering af mund-bund og ”extrinsic” tungemuskler samt lymfeknuder godt.

MR bør udføres som minimum med følgende sekvenser:

- Coronal STIR
- Transversel T1W før iv injektion af kontrast
- Diffusionsvægtet sekvens
- Transversel T2W sekvens
- T1W FAT SAT efter kontrastindgift gerne i 3 projektioner (transversel, coronal og sagittal)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.

Der skal udføres CT af thorax eller PET/CT frem for Rgt af thorax i det primære udredningsprogram for at udelukke forekomst af fjernmetastaser og primær synkron tumor i brysthulen. CT thorax og PET-CT er vist at have højere sensitivitet for lungepatologi frem for Rgt af thorax i flere studier [42–44].

Histopatologisk håndtering og vurdering af væv

Resektatet orienteres af kirurg og opspændes på korkplade i anatomiske retninger, hvorefter det sendes til patologisk undersøgelse. Det anbefales at opspændte præparat fotograferes med anførte markeringer for at optimere mulighed for at korrelere intraoperative fund og den histologiske undersøgelse. Der kan med fordel anvendes markeringsnåle med forskellig farve for at angive udstrækning af de enkelte resektionsrande i forhold til anatomiske strukturer. Kritiske resektionsrande skal være markerede og markeringen skal fremgå af rekvisitionen.

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 Bio-bank.

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 mikroskopi- svaret 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 lymfeknudere regioner (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 metastasesuspekt lymfeknude skal angives og de udtagne snit bør repræsentere metastasens største udbredning evt. delt i flere kapsler. Hvis makroskopisk undersøgelse giver mistanke om perinodal tumorvækst udtages altid væv fra dette område.

De mindre 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. En halsglandeldissektion level I-III indeholder som regel minimum 18 lymfeknuder. Hvis der findes færre end 18 eller lymfeknuder på den tumorbærende side, bør alt det resterende fedtvæv indstøbes.

Perinodal tumorvækst defineres histologisk som entydig gennemvækst af lymfeknudekapslen af vitale tumorceller ud i perinodale bløddelsvæv med eller uden desmoplastisk reaktion. Denne definition er baseret på nyligt opdateret internationale konsensus anbefalinger hvortil der henvises [45]. Tilstedeværelse af perinodal tumorvækst skal anføres i beskrivelsen og angives med udbredelse i mm målt vinkelret på lymfeknudekapslen.

Eventuelle mikrometastaser (< 2 mm) og isolerede tumorceller (< 0.2 mm) anføres og tælles som metastaser for hoved-hals-kæft [46]. Dette selvom den 8. udgave af IUCC TNM-klassifikationen generelt for andre kræftformer opfatter mikrometastaser og isolerede tumorceller som værende pN0 [47].

Patologirapporten bør indeholde: _

- Tumortype og hvis relevant differentieringsgrad, vurderet ved tumorens invasive front (højt, moderat og lavt differentieret, WHO 2023 klassifikation [48])
- Beskrivelse af tumorens invasive front: Kohesiv eller non-kohesiv

- Dybeste tumorinfiltration (mm)
- Tumor mål (længde x bredde x dybde) i mm
- Indvækst i kar og nervebaner
- Knogleinvasion med bemærkning om, hvorvidt der ses erosion eller gennemvækst af korticalis i kæbeknoglen.
- Korteste afstand fra tumor til samtlige af kirurgen anførte sideresektionsrande navngivet med anatomiske betegnelser eller andre af kirurgen anførte betegnelser og til bundresektionsfladen (mm).
- Korteste afstand fra dysplasi/karcinoma in situ til samtlige undersøgte slimhinderesektionsrande (mm).
- Antal lymfeknuder i hver anatomisk region (level)
- Antal positive lymfeknuder i hver region (level)
- Diameter af den største metastase
- Forekomst af perinodal (ekstranodal) vækst og dennes mål

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 150 µm intervaller. I hvert level skæres minimum to, evt. fire snit, den første farves med hematoxylin og eosin (HE), den sidste med pancytkeratin CK AE1/AE3. De to mellemliggende er ufarvede til evt. yderlige undersøgelse. Alle lymfeknuder registreres som negative eller positive for

hhv. makrometastase (> 2 mm), mikrometastase ($\geq 0,2$ mm, ≤ 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

For 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 mundhulener 1 cm makroskopisk. Postoperativ strålebehandling er indiceret ved mikro- eller makroskopisk non-radikalitet på T-site (R1, R2), pN2 eller højere; eller såfremt der findes perinodal tumorvækst eller metastase til bløddelsvæv. Ved inoperabilitet overvejes mulighed for primær kurativ strålebehandling mod både tumor og halsens lymfeknuder.

I 8. udgave af IUCC TNM klassifikationen er tumors dybdeinvasion (DOI) indført som selvstændig parameter for stadieinddeling af T-site. Dette betyder, at en tumor med en største diameter under 4 cm, men med DOI på over 10 mm, bliver et T3-stadie. Det har været diskuteret hvorvidt en sådan T3 tumor med største diameter < 4 cm opereret med en R0 resektion kan behandles med kirurgi alene uden strålebehandling på T-site. Newman et al. undersøgte retrospektivt 104 patienter med pT3N0M0 OSCC og fandt at gruppen med DOI > 10 mm sammenlignet med gruppen med DOI < 10 mm havde signifikant lavere sygdomsspecifik 5-års overlevelse (24% vs 72%) hvorfor dette studie anbefaler at postoperativ strålebehandling overvejes til pT3 [49]. I en retrospektiv analyse af 570 patienter med OSCC behandlet primært kirurgisk med tumorresektion og elektiv eller terapeutisk halsdissektion undersøgte D'Cruz et al. betydningen af DOI < 10 mm vs DOI > 10 mm i relation til outcome. De fandt at pT3 tumorer med DOI > 10 mm havde signifikant lavere 5-års overlevelse og at DOI > 10 mm var signifikant associeret med øget risiko for subkliniske metastaser samt forekomst af perineural vækst. I studiet fremføres at DOI > 10 mm ikke alene bør være grundlag for postoperativ strålebehandling men at DOI skal vurderes sammenhæng med øvrige kendte risikofaktorer (marginer, perineural vækst, vækstmønster) [50]. I et retrospektivt studie undersøgte Rajappa et al. 375 patienter med cN0 OSCC og effekt af adjuverende strålebehandling i relation til DOI. I subgruppe-analysen af patienter med DOI > 10 mm (N = 83) stratificeret for adjuverende

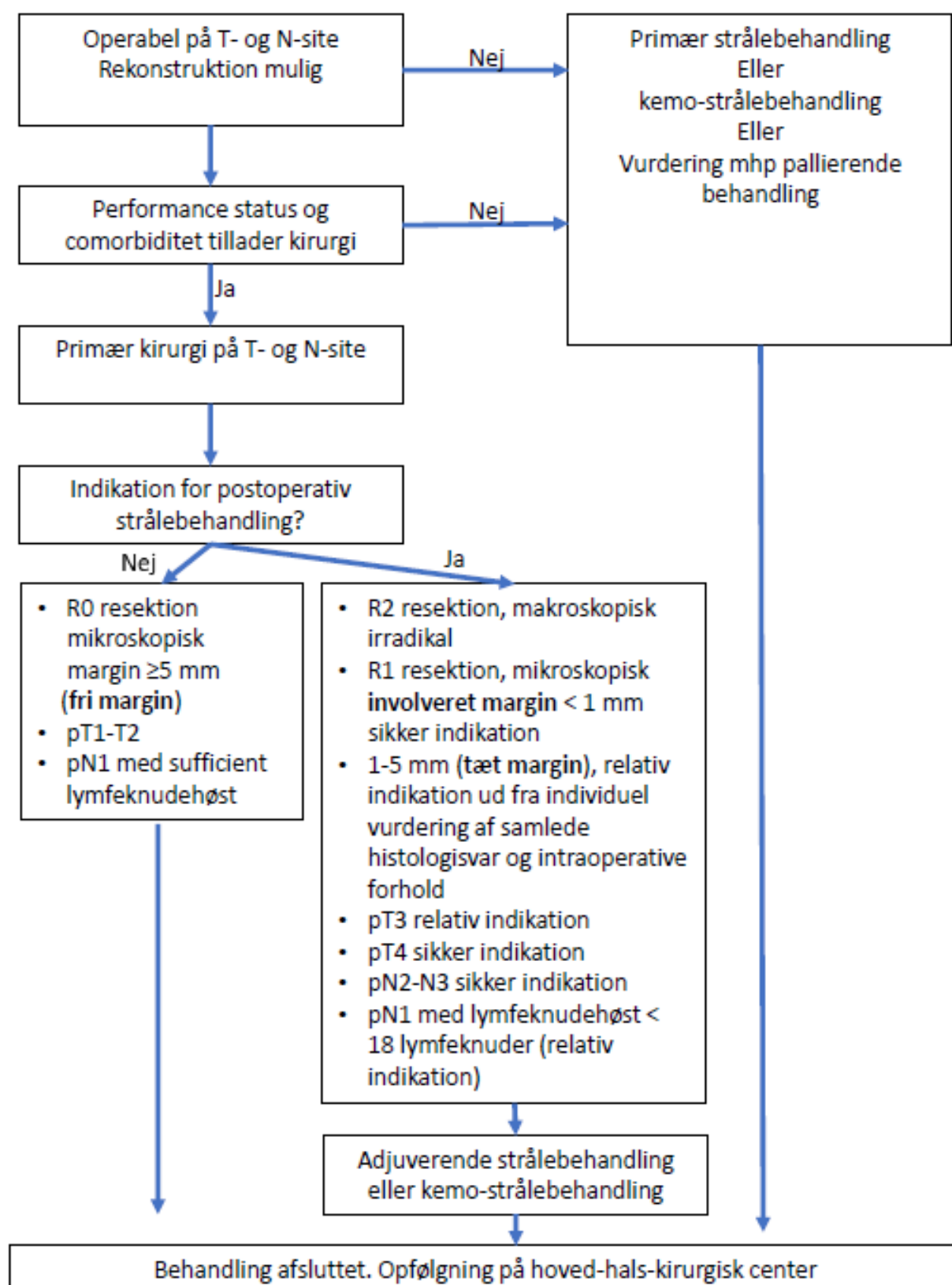
strålebehandling vs. observation kunne ikke findes nogen signifikant gevinst af strålebehandling på sygdoms-specifik eller samlet overlevelse [51]. Senest er betydning af DOI og indikation for strålebehandling undersøgt i et retrospektivt multicenter-studie af 1409 patienter, hvor det konkluderes at DOI alene (<10 mm vs >10mm), i fravær af andre negative T-site relaterede faktorer, ikke er en indikation for PORT da der ikke er signifikant forskel i overlevelse [52]. Samlet set anbefales, ud fra foreliggende evidens, at DOI > 10 mm alene ikke er indikation for adjuverende behandling, men at DOI skal vægtes i forhold til øvrige kendte ugunstige faktorer relateret til T-site, herunder margin-status samt vaskulær og perineural vækst.

Tabel 4. Behandlingsmodalitet ved forskellige stadier

Stadium	I	II	III	IV
TNM	T1, N0	T2, N0	T3*, N0 T3, N1 Radikalt opereret T1-2, N1 med utilstrækkelig lymfeknudehøst (<18 lymfeknuder)	≥T4, ≥ N1
T position	Monoterapi: Kirurgi. Evt Strålebehandling hvis ikke kirurgi kan gennemføres eller ikke ønskes.		Kombinationsbehandling: Kirurgi og strålebehandling. Monoterapi: Strålebehandling, hvis pt er teknisk inoperabel eller pt ikke ønsker operation/ risiko for dårligt funktionelt eller kosmetisk resultat	
N position				

*pT3 alene pga. DOI >10 mm er ikke ubetinget en indikation for PORT.

Figur 3: Behandlingsdiagram for behandling af kræftsygdomme i mundhulen



Kirurgisk behandling

Arbejdsgruppe:

Jesper Filtenborg Tvedskov, Anders Christensen, Caroline Plaschke, Søren Gade, Steen Skytte, Lisa Toft Jensen, Jens Ahm Sørensen, Birgitte Jul Kiil

Primær tumor resektion

Den tilstræbte makroskopiske resektionsafstand er uanset lokaliseringen i mundhulen 1 cm. Resektionen kan evt. vejledes af peroperativ frysemikroskopi, idet patologisk tæt mikroskopiskmargin (<5 mm) er en dårlig prognostisk faktor for sygdomsfri og samlet overlevelse af patienter med tidlig mundhulekræft [53].

Hvis peroperativ frysemikroskopi anvendes, viser nyere data, at den diagnostiske præcision kan forbedres, hvis fryserande tages fra præparatet fremfor fra resektionskaviteten, hvorfor dette anbefales [54,55]. På baggrund af endelig histologisk margin-status kan postoperativ adjuverende strålebehandling eller re-excision med en bredere margen være nødvendigt.

Moderat eller svær dysplasi i resektionsranden er associeret til lavere lokal kontrol og sygdomsfri overlevelse og dermed dårligere prognose og en yderligere re-resektion skal overvejes ud fra en individuel vurdering [56].

Til endelig histopatologisk undersøgelse følges resektatet af en rekvisition, der som mindste krav bør indeholde oplysning om lokalisation og sideangivelse samt makroskopisk resektionsafstand. Vedr. håndtering af præparat, se under *Histopatologisk håndtering og vurdering af væv*. Peroperativ tumorbeskrivelse er vigtig. Lokalisation 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, udseendebeskrives 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 perinodal tumorvækst) eller det drejer sig om makroskopisk non-radikal resektion (R2). Selv om den anbefalede resektionsafstand på 1 cm ikke er overholdt, kan resektionen alligevel vurderes radikal, f.eks. pga. af relation til periost ved resektion af mundbund og gingiva. Ved operation tæt på betydende nerver (fx n. lingualis og n. hypoglossus) kan

1 cm afstand betyde kirurgisk resektion af nerven. Det kan her vurderes, at acceptere en mindre margin end 1 cm for at bevare nervefunktion. Ved kirurgisk resektion med en forventelig tæt margen må postoperativ strålebehandling indgå i overvejelserne. Mikroskopisk radikalitet vurderes som udgangspunkt på hovedpræparatet og inddeles som henholdsvis fri margin (≥ 5 mm, R0), tæt margin (1-4,9 mm) eller involveret margin (< 1 mm, R1). De enkelte marginers relation til knogle, eller intraoperativ brug af supplerende intraoperativ fryserand kan betyde, at en tæt eller involveret margin samlet set vurderes at være en fri margin. Brug af fryserande kan indgå i den samlede vurdering af radikalitet, men er ikke at betragte som supplerende resektionsrande.

Hvorvidt en ikke-radikal resektionsrand (R2/R1) kan ændres til en fri resektionsrand (R0) efter en supplerende resektion, med samme terapeutiske effekt som en primært fri margin (R0), er undersøgt i en række studier hvor resultaterne ikke er entydige. Denne problemstilling er senest analyseret i en metaanalyse samt et internationalt review. [57,58]. Hvis supplerende resektion anvendes, er omhyggelig orientering og markering af resektionen i relation til hoved-præparatet meget vigtigt, i forhold til med størst sikkerhed at kunne vurdere mikroskopisk radikalitet. På baggrund af ovenstående anbefales det, at en korrigeret positiv rand med brug af supplerende resektion, der er uden mikroskopisk sygdom, som udgangspunkt er at betragte som en fri rand. Den samlede vurdering af radikalitet gøres på MDT i samråd med ansvarlige kirurgi.

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 eventuelt at bære implantater. Derved kan man opnå en både funktionel og æstetisk rekonstruktion af patientens betanding. Det ses dog ofte, at patienter med implantater i mandiblen sjældent har tykkefunktion, men blot kosmetisk udbytte og at det ikke har indflydelse på livskvaliteten [59]. Knogle må ikke efterlades blottet, men skal altid dækkes af lap eller tilsvarende.

Planlægning af rekonstruktion gøres ud fra den præoperative vurdering af patienten. 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 anvendelig 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 behandlet for mundhulekræft bør ikke behandles med lokale lapplastikker

Operation af halsens lymfeknuder

Omfanget af kirurgisk behandling af halsens lymfeknuder afhænger af det kliniske stadie på N-site hvorfor præcis stadieinddeling har stor betydning for behandlingsplanen. Hos patienter uden kliniske og billeddiagnostiske suspekter lymfeknuder kan strategien være Sentinel Node Biopsy (SNB) teknik efterfulgt af selektiv halsdissektion, hvis indiceret, eller primær selektiv halsdissektion alene. Begge tilgange betragtes som "standard of care" til operativ behandling/stadieinddeling af patienter med lymfeknudenegativ hals. Begrundet i lavere morbiditet udføres i Danmark SNB fremfor primær selektiv halsdissektion til patienter med cN0 hals [60,61].

Sentinel Node Biopsy (SNB) til stadieinddeling af cN0 mundhulekræft

Risikoen for regionale subkliniske metastaser hos patienter med mundhulekræft af planocellulær type uden kliniske eller radiologiske tegn på sådanne (cN0) er 20-30% [62]. Traditionelt set har profy-

laktisk selektiv halsdissektion (SND) været anvendt som teknik til stadieinddeling af denne patientgruppe. SNB er en teknik der muliggør præcis stadieinddeling 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 profylaktisk halsdissektion. Sentinelle lymfeknuder defineres som den eller de lymfeknuder der modtager lymfedrænage fra primærtumor og dermed først modtager tumorceller i tilfælde af metastasering.

Diagnostisk præcisionen og anvendelighed af SNB er valideret i en række studier. I de to seneste metaanalyser på 847 og 1084 patienter var sensitivitet og negativ prædiktiv værdi var henholdsvis 92-93% og 96% [63,64]. To prospektive kliniske randomiserede studier med follow-up har sammenlignet SNB mod END og samstemmende fundet begge strategier ligeværdige i diagnostisk præcision, men at SNB har lavere morbiditet forbundet med halsindgrebet [65,66]. Samtidig er SNB sammenlignet med SND fundet at have kortere indlæggelsestid og en mere fordelagtig økonomisk profil vurderet ved cost-benefit analyse [67,68]. SNB giver mulighed for at afdække det præcise individuelle lymfatiske drænage-mønster for den enkelte patient og dette er særligt vigtigt for at detektere bilateral eller kontralateral metastatisk spredning, der specielt er et problem ved tumorer placeret i relation til midtlinjen i mundhulen [26]. Principperne for henholdsvis nuklearmedicinsk billedannelse samt operativ teknik og histologisk analyse er senest sammenfattet i to konsensus publikationer hvortil der kan refereres [69,70]. Der skal foretages SPECT-CT da denne modalitet sammenlignet med lymfeskindtografi er vist signifikant at forbedre identifikationsraten af sentinel lymfeknude og samtidig giver præcis anatomisk information om sentinel lymfeknude placering på halsen [71,72].

Data fra flere studier har vist lavere præcision af SNB for tumorer i mundbunden og inferiore tungeflade sammenholdt med øvrige subsites hvilket skyldes det såkaldte "shine-through" fænomen, hvor kraftig strålings-aktivitet fra injektionsområdet overskygger SNs beliggende i kort afstand fra den primære tumor i level 1. Sådanne SN detekteres ikke på den præoperative lymfeskindtografi og SPECT/CT og intraoperativt kan de ofte heller ikke lokaliseres med gamma-probe pga. generende stråling fra T-site [24,73,74]. Til at håndtere denne udfordring med shine-through fra mundbundstumorer skal der enten udføres super-selektiv halsdissektion af forreste level 1B og 1A eller der skal anvendes en optisk tracer til direkte visualisering af mulige skjulte SN i dette level [69,75–77].

SNB kan anvendes på følgende indikationer til stadieinddeling:

- Klinisk T1-3N0
- Klinisk T1-T3 involverende midtlinjen og ipsilateral N+ og kontralateral N0 (for at undgå bilateral ND)
- T1-T3N0 recidiv og/eller tidligere bestrålet eller kirurgisk behandlet hals.

For tumorer med dybdeinvasion >10 mm (T3) skal anvendelse af SNB afvejes mod individuelt vurderet risiko for subklinisk regional sygdom og evt behov for adgang til halsens kar i forhold til rekonstruktion med lokal eller fri lap [69].

Vanligvis foretages SNB som en to-stadie-procedure hvor halsdissektion ved fund af en positiv sentinel lymfeknude ved SNB, foretages i en efterfølgende operation. Anvendelsen af frysemikroskopi til en direkte intraoperativ diagnose af sentinel lymfeknude i forbindelse med SNB er specifikt undersøgt i tre studier hvor negativ prædiktiv værdi var mellem 83-97% [78–80]. Intraoperativ frysemikroskopi teknik anvendes i en række centre på verdensplan som standardteknik [65,66]. Samlet set kan intraoperativ brug af frysemikroskopi til SNB anvendes hvis der suppleres med cytokeratin-farvning på frysesnit. 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 gennemsnitlige antal sentinelle lymfeknuder pr. SNB procedure for korrekt stadietildeling af halsen er rapporteret i en række studier og er 1-3 sentinelle lymfeknuder, mens mere end 5 sentinelle lymfeknuder pr. indgreb er usædvanligt [81]. For at anvende metoden korrekt, og for at begrænse arbejdsbyrden for patologen, tilstræbes at SN skelnes fra non-sentinel 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 lymfeknuder 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 [69].

Den histologiske bearbejdning af sentinel lymfeknude er beskrevet i detaljer under *Histopatologisk udredning og håndtering af væv*. Der anbefales seriel sektionering og farvning med både H&E og cytokeratin antistoffer [82]. Omfanget af den serielle sektionering er en afvejning af arbejdsbyrden med denne teknik mod ønskede sensitivitet for tumorcelle-detektion [83]. Identificerede metastaser skal inddeles i makrometastase, mikrometastase og isolerede tumorceller i henhold til klassifikation og tilhørende nomenklatur i TNM/UICC.

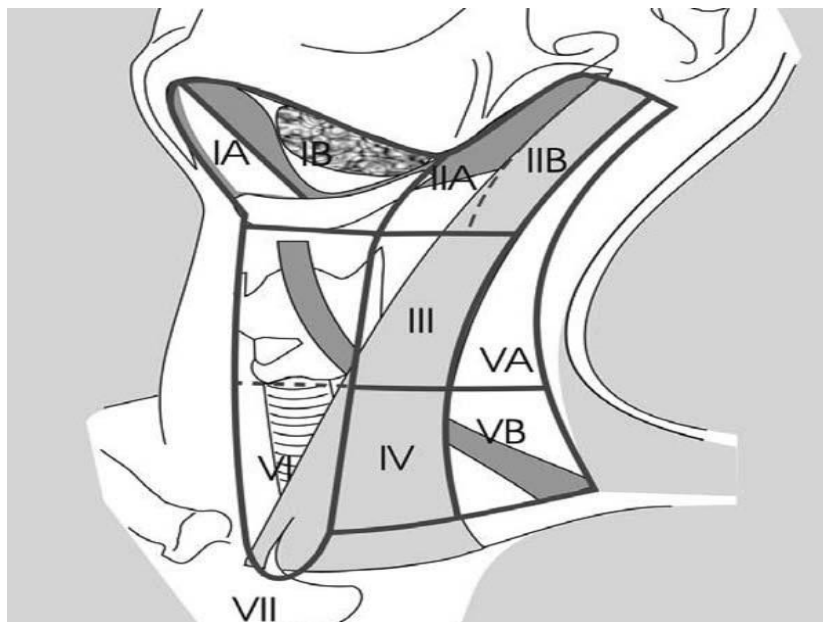
Den kliniske betydning af isolerede tumorceller i forhold til makrometastase er fortsat uafklaret. Samlet set anbefales det fortsat, at den behandlingsmæssige konsekvens af en positiv sentinel lymfeknude i alle tilfælde, uafhængig af størrelsen af metastase, udløser selektiv halsdissektion af den hals-side hvor den sentinelle lymfeknude var placeret [69].

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 vedtaget, at grænsen mellem de to levels defineres af den posteriore afgrænsning af gl. submandibularis

Det anbefales at man anvender den nye nomenklatur for den kirurgiske behandling af halsens lymfeknuder, hvor den kirurgiske procedure deles op i 3 komponenter [84,85].

- Den første komponent repræsenterer indgrebet "Halsdissektion"
- Den anden komponent skal indholde de levels eller sublevels, som reseceres. 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.
- Den tredje komponent skal indeholde beskrivelsen af de non-lymfatiske strukturer som reseceres. Disse angives ved de generelt accepterede akronymer (IJV, SCM, CN XI, CN XII mm)

Figur 4: Halsens lymfeknuderegioner (levels)**Tabel 5: Nomenklatur for halsdissektion**

Anbefalet nomenklatur	Tidligere nomenklatur
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)	Modificeret radikal halsdissektion med bevarelse af n. accessorius
Halsdissektion (I-III, SCM)	Modificeret 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 2015 en tabel med de anatomiske begrænsninger af halsens level i henhold til ovenstående [85].

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 cN0 hals. Elektiv behandling anbefales hvis risikoen for involvering af en region er større end 15- 20% [86]. Ved N+ anbefales, at der som minimum udføres SND af level I, II, III og IV samt ét level distalt for det level, hvor der findes manifesterede metastaser [85].

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.

Betydning af lymfeknudehøst ved halsdissektion

Specielt for mundhulekræft har en række studier vist at antallet af lymfeknuder (nodal yield) høstet ved både elektiv og terapeutisk halsdissektion level I-III er en uafhængig prognostisk faktor for samlet og sygdomsspecifik overlevelse. Der foreligger internationale såvel som nationale enkelt-serier, multicenter-data samt metaanalyser som evidens [87–89]. Den underliggende mekanisme er formentlig, at lymfeknudehøst hænger sammen med kirurgisk grundighed der igen hænger sammen med øget chance for resektion af subklinisk nodal sygdom på halsen. Forskellige cut-off værdier er blevet undersøgt, og samlet set er der evidens for at lymfeknudehøst på henholdsvis ≥ 18 for elektiv halsdissektion level I-III og ≥ 21 for terapeutisk halsdissektion er associeret med bedre overlevelse.

I relation hertil anføres forsat i 8. version af UICC TNM, generelt for hoved-halskræft, at antal høstede lymfeknuder for en elektiv eller en radikal eller modificeret radikal halsdissektion normalvis vil være henholdsvis 10 eller flere og 15 lymfeknuder eller flere. Det anbefales at betragte ≥ 18

lymfeknuder ved en halsdissektion level I-III som cutt-off for tilstrækkelig og utilstrækkelig lymfeknudehøst.

Onkologisk behandling

Arbejdsgruppe:

Jørgen Johansen, Mogens Bernsdorf, Christian Maare, Mohammad Farhadi, Ruta Zukauskaite, Kasper Toustrup

Postoperativ strålebehandling efter primær operation for mundhulecancer

Der foreligger ingen større randomiserede undersøgelser af værdien af postoperativ strålebehandling efter primær resektion for mundhulekræft. Det er internationalt generelt accepteret, at strålebehandling er indiceret postoperativt i situationer med øget risiko for recidiv, så som tætte resektionsrande, perinodal vækst, multiple lymfeknudemetastaser og bløddelsvævs metastaser for alle typer hoved-halscancer for at reducere risiko for tilbagefald af sygdommen og dermed øge chancen for overlevelse. Rationalet er baseret på en lang række retrospektive studier, der har sammenlignet kirurgi og postoperativ strålebehandling med kirurgi alene ved hoved-halscancer. Den aktuelle beskrivelse af indikationen for postoperativ stråleterapi efter kirurgi for mundhulecancer er baseret på originale data for hoved-halscancer samt supplement af specifikke oralcancer opgørelser. Desuden beskrives internationale rekommandationer på området.

Indikationer for postoperativ strålebehandling

Gældende retningslinjer for postoperativ stråleterapi (**PORT**) er i høj grad fastlagt empirisk og efterfølgende valideret retrospektivt. Der foreligger adskillige retrospektive opgørelser, som dokumenterer effekten af postoperativ stråleterapi ved hoved-halscancer generelt [90].

Det er vanskeligt at kvantificere effekten af PORT efter kirurgi for oralcancer på grund af manglen på randomiserede undersøgelser. SEER-data har vist en signifikant øgning på 20%-point i sygdomsspecifik og total overlevelse efter adjuverende stråleterapi for oralcancer alene [91], hvilket blev bekræftet i en supplerende analyse på SEER-data på T1-2N1 sygdom omhandlende overvejende oralcancer. Her fandt Yang et al. en justeret HR for død på 0.64 på 5-års overlevelsen efter

PORT hos patienter med færre end 18 fjernede lymfeknuder svarede til en ca. 15%-point forbedret 5-års overlevelse. Effekten af PORT var statistisk insignifikant ved fjernelse af over 25 lymfeknuder [92].

Der er en generel konsensus om indikationen for PORT ved forekomst af perinodal spredning på halsens lymfeknuder, multiple patologiske lymfeknuder og involveret margin [93–96].

Indikation for PORT ud fra antal involverede lymfeknuder på halsen varierer betydeligt mellem forskellige opgørelser. Multiple involverede lymfeknuder eller flere lymfeknudestationer er hyppigt angivet som indikation for adjuverende strålebehandling [97]. Se i øvrigt nedenstående 'note'.

Ved radikalt opererede pT1-T2 findes der generelt ikke indikation for PORT. I de fleste opgørelser betragtes en margin på mindst 5 mm som sufficient. Tilfredsstillende resultater er dog rapporteret med anvendelse af en mindre margin for oral cancer i de lave stadier og med kun én risikofaktor, hvilket åbner op for en mindre restriktiv tolkning, men tilstedeværelsen af andre risikofaktorer må også tages i betragtning [98–101].

Metaanalysen af Bulbul et al (60) viste, at patienter med initialt involverede marginer, der intraoperativt fik frie rande med supplerende resektion, havde dårligere outcome end patienter med frie rande fra starten. Dette bør tages i betragtning ved valg af PORT.

Der er større usikkerhed om indikationen for PORT ved intermediære risikofaktorer, herunder utilstrækkelig resektionsmargin, perineural vækst, lymfovaskulær invasion, differentiering, og tumortykkelse.

Tilstedeværelsen af perineural vækst er en negativ prognostisk faktor, men alene uden andre risikofaktorer synes der ikke at være indikation for adjuverende strålebehandling [102]. Samme billede gør sig gældende for lymfovaskulær invasion, der er forbundet med en dårligere prognose, men hvor effekten af PORT er uklar ved st. I-II sygdom [102–107].

Morfologiske forhold og differentieringsgraden af karcinomet er også fundet at have betydning for

prognosen og recidivfrekvensen, men der er tale om enkeltstående studier, og en validering i større patientmaterialer er ikke tilgængelig til at begrunde specifikke anbefalinger for disse faktorer [103,108].

Flere studier inkl. en metaanalyse har vist, at stigende tumortykkelse er forbundet med øget risiko for regionalt recidiv [96,102,106,109]. Dette er nu taget i betragtning i den 8. udgave af UICC TNM-klassifikation, hvor tumortykkelse er implementeret i pT-klassifikationen (≤ 5 , ≤ 10 og >10 mm). Se også afsnit om *kirurgisk behandling* for overvejelser og evidens for at tilbyde postoperativ strålebehandling på baggrund af re-resektion til R0 eller tumor-tykkelse alene.

Indikationen for PORT må derfor i hvert enkelt tilfælde vurderes på MDT ud fra det samlede billede af klinik, radiologi og operatørens vurdering af operationens radikalitet.

Præ- versus postoperativ stråleterapi

Præ- og postoperativ strålebehandling er systematisk sammenlignet og viste, at postoperativ strålebehandling medførte øget loko-regional kontrol [110].

Som følge af ovenstående anbefales

DAHANCA standardindikationer for postoperativ strålebehandling af oralcancer:

- Tæt (1-5 mm), mikroskopisk involveret (<1 mm) resektionsmargin (R1) eller makroskopisk involveret margin (R2)
- Perinodal tumorvækst
- pN2-N3
- Radikalt opereret T1-2N1-sygdom ved utilstrækkelig lymfeknudehøst (<18 lymfeknuder)
- pT3-T4
 - pT3 alene pga. DOI >10 mm er ikke ubetinget en indikation for PORT.

Postoperativ strålebehandling kan overvejes ved:

- Udbredt perineural vækst
- Lymfovaskulær invasion
- Positiv resektionsrand efterfulgt af en supplerende resektion uden tumorvæv

Note:

Der er ikke international konsensus om indikationen for PORT i intermediær risikogruppen T1N1, T2N1 (st. III). UICC's sidste klassifikation (8. udg.) anfører, at en selektiv halsdissektion generelt skal identificere 10 lymfeknuder, mens en modificeret radikal halsdissektion generelt vil inkludere 15 lymfeknuder eller flere.

Lymfeknude-ratioen har vist sig at være af prognostisk betydning, både inden for kirurgisk behandling af mamma-cancer og mundhulecancer. Wang et al. viste en øget sygdomsspecifik og total overlevelse efter postoperativ stråleterapi hos patienter med oralcancer og en positiv lymfeknude-ratio på >5,5%. For en enkelt fjernet positiv lymfeknude ved SNB vil det svare til fjernelse af yderligere mindst 18 negative lymfeknuder [111]. DAHANCA har før disse resultater anbefalet monoterapi til disse stadium III cancers (TxN1). Med ovenstående SEER-data fra 2018 in mente (signifikant reduktion på 20%-point i DSS og OS efter PORT) bør postoperativ stråleterapi overvejes også ved radikalt opereret T1-2N1-sygdom ved utilstrækkelig lymfeknudehøst [91].

Behandlingsområder ved postoperativ strålebehandling

Det postoperative stråleområde (target) afhænger af indikationen for PORT.

Unilateral PORT gives ved lateraliserede cancers. Herved forstås lateralt beliggende tumorer i kind, gingiva og trigonum retromolare uden spredning til kontralaterale lymfeknuder. Der er på nuværende tidspunkt ikke overrevisende holdepunkter for at skulle anbefale unilateral strålebehandling ved karcinomer udgået fra laterale tungerand.

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

Selv om indikationen for postoperativ strålebehandling alene er pga. uradikalitet i N-position, perinodal tumorvækst eller pN2-N3 sygdom, skal primær tumorleje generelt inkluderes, da området ofte vil modtage biologisk relevant stråledosis under PORT (ofte 35-40 Gy), der med fordel kan øges til tumoricide niveauer og mindske risikoen for recidiv i T-position.

Principperne for valg af behandlingsområde (target) ved postoperativ stråleterapi for mundhulecancer er supplerende beskrevet i DAHANCA's strålevejledning (Radiotherapy Guidelines) 2020:

https://www.dahanca.dk/CA_Adm_Web_Page?WebPageMenu=1&CA_Web_TabNummer=0

PORT efter rekonstruktion med vævslap

Mens der er generel konsensus om at definere behandlingskrævende områder (CTV) ved makroskopisk sygdom eller risikoområder for mikroskopisk sygdom, så er der ikke enighed om, i hvilket omfang en rekonstruktionslap bør inkluderes i CTV. Stort CTV og høj stråledosis vil uvilkårligt medføre øget toxicitet, men samtidig reducere risikoen for recidiv. Det er således et delikat valg, om man vil inkludere en hel lappen eller dele heraf i det postoperative stråleområde.

Det antages, at stråleterapi er en medvirkende årsag til den ellers naturlige atrofi, fibrosering og funktionelle forandring, der kan opstå i vævene efter lapkirurgi. Andre faktorer omtales i bl.a. Razavi CR et al [112].

En sammenlignende undersøgelse viste, at patienter med store lapper blev strålebehandlet på større CTV'er, og at patienter med rekonstruktionslapper oplevede en højere grad af akut og sen toxicitet, også efter korrektion for konkurrerende faktorer som tumorstadie og rygning. Omvendt fandt forfatterne en lav risiko for recidiv i selve lappen [113]. Det er således et kildent spørgsmål, om man skal inkludere hele lappen eller forsøge at definere lappens grænseflade til det tidligere tumorgebet, det såkaldte '*surgical bed*'. Ved det sidste valg bør onkologen konsultere operatøren i forbindelse med indtegnning i dosisplanlægningssystemet under vejledning af både PET/CT og MR. De internationale multidisciplinære hoved-halsgrupper GORTEC og HNCIG har i en konsensusrede-

gørelse anbefalet som minimum, at lap-vævsovergangen bør betragtes som et højere risikoområde end andre dele af lappen [114].

DAHANCA anbefaler flg. definition af CTV'er ved PORT efter lapkirurgi:

- Ovenstående definition af CTV (5+5 mm) ved PORT bibeholdes, også efter lapkirurgi
- Ved usikkerhed om præoperativ tumorlokalisering defineres et tumorleje/surgical bed i samarbejde mellem kirurg, onkolog og billeddiagnostiker
- Hele lappen bør inkluderes omkring T-site, hvis tumorleje/surgical bed ikke kan defineres.

Dosis-fraktionering ved postoperativ strålebehandling

Det væsentligste studie, som har undersøgt dosis-respons ved postoperativ stråleterapi ved hoved-halscancer er Peters et al. Oralcancer udgjorde 28% [95]. Studiet klassificerede post-operative hoved-halspatienter (alle lokaliseringer) i lav og høj risiko på baggrund af prognostiske faktorer. Man randomiserede mellem 52,2-54 Gy og 63 Gy (lav risiko) og mellem 63 Gy og 68,4 Gy (høj risiko). Efter den første interim-analyse blev lavdosisarmen i lavrisiko-gruppen øget til 57,6 Gy pga. et øget antal recidiver i gruppen. Man fandt ingen forskel på den lokoregionale kontrol inden for lavrisikogruppen mellem 57,6 Gy over 6 uger versus 63 Gy over 7 uger. Der var ingen forskel på den lokoregionale kontrol inden for højriskogruppen mellem 63 Gy over 6 uger versus 68,4 Gy over 7½ uge, alt givet med 1,8 Gy/fraktion. Dog fandt man en signifikant bedre lokoregional kontrol i 63-Gy armene hos lav-risiko patienter med perinodal spredning.

Ved ekstrapolation til danske forhold, hvor PORT gives med 33 fraktioner over 6½ uge, har DAHANCA i retningslinjerne fra 2003 og 2016 anbefalet 66 Gy til CTV1, 60 Gy til CTV2 og 50 Gy til CTV3 (elektive lymfeknuderegioner).

Rosenthal et. al. har i 2017 publiceret en opdatering af ovenstående dosis-respons data efter mere end 20 års follow-up. Opdateringen bekræftede, at der ikke var en dosis-responseeffekt mellem de to dosisniveauer i lavrisiko-gruppen (57,6 vs 63 Gy) eller i højrisko-gruppen (63 vs 68,4 Gy). Det tidligere fundne dosis-respons i lavrisiko-gruppen (63 bedre end 57,6 Gy) med ekstranodal vækst

kunne ikke verificeres. Men det blev bekræftet, at positive resektionsmarginer og ekstranodal vækst var de væsentligste prognostiske faktorer. Desuden var total behandlingstid prognostisk, beregnet som total pakketid > 85 dage, en behandlingsperiode der dog ikke afspejler de danske accelererede pakkeforløb for behandling af hoved-halscancer [115].

Der findes ikke andre randomiserede dosis-respons studier. Udlægning af ovenstående studier (Peters et al, Rosenthal et al) er, at postoperative stråleterapi bør gives op til 57-58 Gy, og ekstranodulær vækst til mindst 63 Gy.

I tilfælde af positiv margin eller perinodal spredning har flere retrospektive opgørelser fundet, at dosis mellem 62,5-68 Gy er forbundet med bedre lokoregional kontrol [116,117]. I modsætning til dette fandt Fan et al ikke nogen dosis-respons sammenhæng ved 60-66 Gy hos patienter uden perinodal vækst, N2-N3 eller positive marginer [105].

DAHANCA anbefaler dosis-fraktionering jævnfør Radiotherapy Guidelines 2020

https://www.dahanca.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Radiotherapy_guidelines_2020.pdf

:

- 66 Gy til CTV1
- 60 Gy til CTV2
- *50 Gy til CTV3

*Hvis indikationen for PORT er T3/T4N0-sygdom skal der trods sufficient halsdissektion tilbydes elektiv behandling mod relevante lymfeknuderegioner. Stråledosis og overvejelser om antal fjernede lymfeknuder bør diskuteres på MDT. Ovenstående data antyder, at 52-54 Gy ikke er tilstrækkeligt i opereret ('disturbed') område, hvilket antages at være hypoksisk betinget (Gilbert Fletcher

i reference: Peters L et al 1993). Hér anbefales 60 Gy i 30 fraktioner og ikke 50 Gy [95].

Accelereret fraktionering ved postoperativ strålebehandling

Fire publicerede, randomiserede studier har undersøgt effekten af fraktionering ved postoperativ strålebehandling. Mundhulecancer 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 [118]. 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 [119]. Awwad et al. randomiserede mellem 60 Gy/6 uger og en hyperfraktioneret arm med 46,2 Gy/12 dage (3 fx/dagligt) og fandt signifikant bedre lokoregional kontrol i den hyperfraktionerede arm [120]. 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. Der var ingen forskel på overlevelsen [121]. Sanguinetti et al. fandt i en subgruppe analyse at patienter med forsinket start på strålebehandlingen havde bedre lokoregional kontrol i den accelererede arm, mens Awwad et al. modsat fandt at en samlet behandlingsvarighed (kirurgi og strålebehandling) udjævnede effekten af den accelererede behandling.

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

DAHANCA anbefaler:

- Postoperativ stråleterapi gives i form af 2 Gy/fraktion, 5 fraktioner per uge

Tid til strålebehandling

Intervallet mellem primær operation og strålebehandling har været genstand for flere metaanalyser, og intervallet skal generelt være så kort som muligt under hensyntagen til sårheling og post-

operative komplikationer [29,122,123]. I praksis bør der stiles mod påbegyndelse af strålebehandling indenfor 6 uger efter operation underhensyn til ophealing. Dette svarer til rekommandationen fra National Comprehensive Cancer Network Guideline og i tråd med en oversigtsartikel af Graboyes EM et al. Studiet viste, at 4 ud af 5 studier kunne dokumentere en signifikant sammenhæng mellem overlevelse og forlænget tidsinterval (over/under 6 uger) fra operation til strålebehandling [124].

DAHANCA anbefaler:

- Postoperativ stråleterapi bør gives inden for 6 uger efter operation.

Konkomitant kemoterapi ved postoperativ strålebehandling

Tillæg af kemoterapi til strålebehandling øger den lokoregionale tumorkontrol og overlevelseshastighed ved hoved-halscancer, og specifikt ved stadium III og IV mundhulekræft som beskrevet under primærbehandling af oralcancer. 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 og RTOG 9501 [125,126].

Begge studier benyttede cisplatin (100 mg/m²) hver 3. uge konkomitant med postoperativ stråleterapi (54-66 Gy/27-33 fraktioner) til 'høj-risiko' patienter opereret for oral cancer, oropharynx, hypopharynx eller larynxcancer. EORTC viste en signifikant forbedring af 5-års PFS fra 36% til 47% for PORT + cisplatin 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 viste en mindre gevinst efter 10 års opfølgning; fra 71,2% til 77,7% på lokoregional tumorkontrol efter PORT + cisplatin (HR 0,73; p=0,10) [127]. 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, men man har samlet data i en metaanalyse inkl. analyse af sub-grupper, der viste en signifikant reduktion i dødelighed (HR 0.73) i favør af postoperativ kemo-radioterapi [93].

En sub-analyse syntes at vise, at effekten af postoperativ kemoradioterapi er relateret til gruppen af patienter med perinodal vækst eller tætte resektionsrande (<5 mm). Opdateringen af RTOG synes ikke at røkke ved disse resultater (Cooper 2012). Patienter med mere end 2 involverede lymfeknuder på halsen havde dog ikke overlevelsesegevinst 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 af postoperativ kemo-radioterapi, men samlet set må indikationen for postoperativ kemo-radioterapi efter kirurgi anses for indskrænket til selekterede patientkategorier [93].

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 3-4 akut toksicitet, mens senfølger ikke blev øget 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 inkluderende cisplatin/5-FU/mitomycin-C/bleomycin, har vist positiv effekt [93]. MACH-NC fra 2009 viste ingen signifikant forskel mellem enkeltstof kemoterapi eller flerstofbehandling [128]. 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.

Anbefalinger for postoperativ konkomitant kemoradioterapi

DAHANCA anbefaler konkomitant kemoterapi med cisplatin til patienter i god almentilstand med planocellulært karcinom og med høj risiko for recidiv i form af

- lymfeknudemetastaser med perinodal tumorbækst eller
- resektionsafstand <1 mm (R1/R2 resektion)

Det vil være hensigtsmæssigt at give behandlingen som ugentlig cisplatin, idet denne behandling er indarbejdet som standard i Danmark og har en acceptabel bivirkningsprofil med høj compliance [129].

Se i øvrigt DAHANCA's nationale retningslinjer for cisplatinbehandling:

https://www.dahanca.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Cisplatin_2020.pdf

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.

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 behandling eller hyperfraktioneret stråleterapi i forhold til normofraktioneret behandling [130–132].

Meta-analysen af Lacas et al undersøgte værdien af ikke-konventionel fraktioneret (hyperfraktioneret, moderat accelereret, kraftig accelereret) primær eller postoperativ stråleterapi versus konventionel fraktioneret stråleterapi (11.423 patienter). Ikke-konventionel stråleterapi medførte en signifikant bedre total overlevelse (HR 0,94) på 3,1%-point efter 5 år. Effekten var begrænset til hyperfraktioneret behandling (HR 0,83) med en absolut gevinst efter 5 år på 8,1%. I supplerende materiale fra meta-analysen viste de tilsvarende tal for oralcancer en gevinst på 2,2% for total overlevelse og 3,6% for progressionsfri overlevelse. Imidlertid var konkomitant kemo-radioterapi (normofraktioneret) bedre end non-konventionel fraktionering, men hér indgik kun 986 patienter i analysen. Det blev konkluderet, at hyperfraktioneret stråleterapi og konkomitant kemoradioterapi er standardbehandling ved avanceret hoved-halscancer.

Konkomitant kemoterapi som primær behandling af hoved-halscancer er opgjort i flere meta-analyser, inkl. Lacas et al som anført ovenfor. Den seneste er fra 2021 og inkludere 19.805 patienter [133]. I undersøgelsen indgik både patienter, der var primært opereret eller primært strålebehandlet. Der blev påvist en generel signifikant bedre lokoregional tumorkontrol og samlet overlevelse efter konkomitant kemoterapi end ved anvendelse af induktions- eller adjuverende kemoterapi hos patienter med hoved-hals-kraft. Effekten af konkomitant kemoterapi faldt med stigende alder og var signifikant bedre hos kvinder end mænd. Den samlede overlevelse ved brug af konkomitant kemoterapi øges ikke ved tillæg af induktions- eller adjuverende kemoterapi.

De specifikke tal for oralcancer (Lacas et al, Supplementary Material) afspejlede det overordnede billede. Lokoregional behandling + konkomitant kemoterapi medførte en signifikant forbedret total overlevelse og 'event-free' overlevelse ved oralcancer, hhv. HR 0,82 og 0.78. Ingen effekt af induktionsbehandling.

Dette var en bekræftelse af den foregående analyse fra 2011, omfattende 4.331 patienter med oralcancer [134]. Risikoen for død var signifikant mindre ved konkomitant kemoterapi ved stadium III og IV sygdom, men ikke for stadium I+II. Den absolutte gevinst af konkomitant kemoterapi hos patienter med mundhulekræft var 9%-point.

Der er således demonstreret en overlevelsesevinst ved både hyperfraktioneret stråleterapi og konkomitant kemoradioterapi ved lokalavanceret hoved-halscancer, inkl. oralcancer. Da behandlingerne ofte kombineres, har man i en metaanalyse ønsket at undersøge den relative effekt af de specifikke behandlinger hver for sig [135].

28.978 patienter fra 115 randomiserede studier i 1980-2016 indgik. Man undersøgte lokoregional behandling versus lokoregional behandling + (kemo-) radioterapi. Hyperfraktioneret strålebehandling med konkomitant kemoterapi gav de bedste totale overlevelsesserater; HR 0,82 for platinbaseret kemoradioterapi. Der er dog ikke opgjort specifikke tal for oralcancer.

I DAHANCA regi blev der fra 2007-2010 udført et fase 2 studie til undersøgelse af effekt og gennemførlighed af primær kurativt intenderet accelereret strålebehandling med konkomitant cisplatin og nimorazol til lokal avanceret planocellulært karcinom i larynx, oropharynx, hypopharynx og cavum oris [129]. Cavum oris cancer udgjorde 10% af kohorten. Behandlingen var veltoleret

i hele gruppen og viste for oralcancer en loko-regional tumor kontrol på 49%, event-fri overlevelse på 35% og 5-års overlevelse på 41%. I meta-analysen fra 2011 (Blanchard et al) var 5-års overlevelsen på cavum oris cancer 33%.

Anbefalinger

Primær strålebehandling, accelereret og/eller hyperfraktioneret, anvendes som primær behandling ved inoperable orale cancere. For indikationen for konkomitant kemoterapi og nimorazol henvises til nationale retningslinjer:

https://www.dahanca.oncology.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Nimorazol_2021.pdf

https://www.dahanca.oncology.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Cisplatin_2020.pdf

Targetvolumina og doser er defineret af DAHANCA i national retningslinje for stråleterapi:

https://www.dahanca.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Radiotherapy_guidelines_2020.pdf

(Radiotherapy Guidelines 2020, DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group).

Opfølgning og rehabilitering

Arbejdsgruppe:

Caroline Plaschke, Jørgen Johansen, Anders Christensen, Søren Gade, Jytte Buhl

Opfølgning

Der er i litteraturen ingen evidensbaserede retningslinjer for det optimale kontrolforløb efter behandling for hoved-halscancer, hverken med hensyn til kontrolintervaller, kliniske undersøgelser eller billeddiagnostik. Grundlaget for opfølgning bør være i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens *Opfølgningsprogram for hoved- og halskræft 2015*,

https://www.dahanca.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_Opfolgningsprogram_for_hoved-halskraeft_2015.pdf,

men i øvrigt i dialog med patienten at fortage 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

Danske Regioners intentioner om opfølgning efter kræft er, at der udøves '*differentierede indsatser på baggrund af individuelle behovsvurderinger*'. I samarbejde og dialog mellem patienten og den ansvarlige sygehusafdeling udarbejdes en individuel plan for opfølgning, herunder forventningsafstemning med patienten. Alle patienter skal have udført en behovsvurdering i forbindelse med behandlingsforløbet, status ved afslutning af behandlingsforløb og i efterforløbet ved ændringer i tilstanden (*Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft, Sundhedsstyrelsen, 2018*).

<https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2018/Forloebprogram-for-rehabilitering-og-palliation-i-forbindelse-med-kræft>.

Rehabilitering

Patienter med hoved- og halskræft udgør 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. For en detaljeret gennemgang af mulige senfølger og rehabiliteringsbehov henvises til Sundhedsstyrelsens publikationer "Opfølgningsprogram for hoved- og halskræft 2015" samt "Pakkeforløb for hoved- og halskræft"

<https://sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Hoved-halskraeft/220620-Pakkeforloeb-for-hoved--og-halskraeft.ashx>.

Rehabilitering planlægges som beskrevet i afsnittet ovenfor 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.

Hovedansvaret for rehabilitering er placeret i kommunerne, mens ansvaret for palliative indsatser afhænger af indsatsens art. Sygehuset har ansvaret for rehabilitering og palliation, hvis patienten

har brug for diagnosespecifik rehabilitering, der kræver speciallæge (se Sundhedsstyrelsens "Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft, 1028; pp. 34-36). Det er sygehuses/behandlende afdelings ansvar at henvise patienten til den kommunale rehabilitering. Der findes flere skemaer der kan anvendes til behovsvurdering af patienter. F.eks er PCI (patient concern inventory oversat og afprøvet på dansk population og afdækkede flere "unmet needs" end standardopfølgning [136].

Tandrehabilitering

Efter operation og/eller strålebehandling for hoved-halskræft kan man være berettiget til tilskud til tandbehandling. Der henvises til SST guidelines for dette i deres pjece "Tilskud til tandbehandling" fra 2019:

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~mdia/E4226C383C60416F8756FB7B67F1957A.ashxT>

Pjecen omhandler kun patienter, der har modtaget kemo- og/eller strålebehandling. Ved fjernelse af tænder i forbindelse med den kirurgiske behandling er patienten kun berettiget til tandrehabilitering i offentlig regi, såfremt der samtidig med tandfjernelse er foretaget knoglekirurgi. Såfremt der kun fjernes tænder alene i forbindelse med kirurgi, har patienten ikke krav på tandrehabilitering i offentlig regi og skal selv forestå betaling. Der kan dog være forskelle i praksis regionerne imellem.

Referencer

1. Nye kræfttilfælde i Danmark 2022 Cancerregisteret [Internet]. Available from: www.sundhedsdata.dk
2. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group; 2008. p. 667–75.
3. Gupta B, Johnson NW. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in south asia and the pacific. *PLoS*

One. Public Library of Science; 2014.

4. Hecht SS, Hatsukami DK. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. *Nat Rev Cancer. Nature Research*; 2022;22:143–55.

5. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig. Springer Verlag*; 2019. p. 2849–59.

6. Gupta AK, Kanaan M, Siddiqi K, Sinha DN, Mehrotra R. Oral Cancer Risk Assessment for Different Types of Smokeless Tobacco Products Sold Worldwide: A Review of Reviews and Meta-analyses. *Cancer Prev. Res. American Association for Cancer Research Inc.*; 2022. p. 733–45.

7. Gallagher K, Vargas P, Santos-Silva A. The use of E-cigarettes as a risk factor for oral potentially malignant disorders and oral cancer: a rapid review of clinical evidence. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. Medicina Oral, S.L.*; 2024;e18–26.

8. Zhang Q, Wen C. The risk profile of electronic nicotine delivery systems, compared to traditional cigarettes, on oral disease: a review. *Front. Public Heal. Frontiers Media S.A.*; 2023.

9. Mathur R, Singhavi HR, Malik A, Nair S, Chaturvedi P. Role of Poor Oral Hygiene in Causation of Oral Cancer—a Review of Literature. *Indian J. Surg. Oncol. Springer*; 2019. p. 184–95.

10. Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis [Internet]. Oral Dis*; 2021 [cited 2023 Nov 10];27:1881–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606345/>

11. Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncol. Elsevier Ltd*; 2003;39:470–5.

12. Brouns E, Baart JA, Karagozoglu KH, Aartman IHA, Bloemena E, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis. Blackwell Munksgaard*; 2014;20.

13. Sundberg J, Korytowska M, Holmberg E, Bratel J, Wallström M, Kjellström E, et al. Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia-A prospective longitudinal multicentre study. *PLoS One. Public Library of Science*; 2019;14.

14. Villa A, Woo S Bin. Leukoplakia-A Diagnostic and Management Algorithm. *J Oral Maxillofac Surg [Internet]. J Oral Maxillofac Surg*; 2017 [cited 2024 Feb 5];75:723–34. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865803/>

15. Clarkson E, Hadioonzadeh R, Peters SM. Treatment of Oral Dysplasia. *Dent Clin North Am* [Internet]. *Dent Clin North Am*; 2024 [cited 2024 Feb 5];68:133–49. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37951630/>

16. Silverman S. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. *J Oral Maxillofac Surg*; 2000 [cited 2024 Feb 5];58:1286–8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078141/>

17. González-Moles M, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, Ayén Á, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, et al. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 2021 [cited 2024 Feb 5];26:e541–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162824/>

18. Schneider K, Jakobsen KK, Jensen JS, Wessel I, Christensen A, Specht L, et al. Impact of p16-overexpression on overall and progression-free survival outcomes in oral cavity squamous cell carcinomas: A semi-national, population-based study. *Oral Oncol*. Elsevier Ltd; 2020;111.

19. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. *J Clin Oncol*; 2014 [cited 2023 Nov 10];32:3930–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267748/>

20. MB A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. *AJCC Cancer Staging Man*. 2017.

21. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* [Internet]. [cited 2013 Dec 17];10:160–7. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3235344>

22. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* [Internet]. 1990 [cited 2013 Dec 17];66:109–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2354399>

23. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB. Critical Assessment of Supraomohyoid Neck Dissection.

24. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, Frendø M, Kiss K, Lelkaitis G, et al. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2016 [cited

- 2023 Feb 14];38 Suppl 1:E1033–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040238/>
25. Kim DH, Kim Y, Kim SW, Hwang SH. Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc; 2021;131:E459–65.
26. Mahieu R, den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, et al. Contralateral Regional Recurrence in Lateralized or Paramedian Early-Stage Oral Cancer Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy-Comparison to a Historic Elective Neck Dissection Cohort. *Front Oncol* [Internet]. *Front Oncol*; 2021 [cited 2023 Nov 10];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968742/>
27. Hirakawa H, Matsuzuka T, Uemura H, Yoshimoto S, Miura K, Shiotani A, et al. Distribution pattern and pathologic analysis of metastatic sentinel and non-sentinel lymph nodes in lymphatic basin dissection for clinical T2/T3 oral cancer with clinical N0 status. *Auris Nasus Larynx*. Elsevier Ireland Ltd; 2022;49:680–9.
28. Gurmeet Singh A, Sathe P, Roy S, Thiagrajan S, Chaukar D, Chaturvedi P. Incidence and impact of skip metastasis in the neck in early oral cancer: Reality or a myth? *Oral Oncol*. Elsevier Ltd; 2022;135.
29. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol*. 2008;87:3–16.
30. Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. *Radiother Oncol*; 2007 [cited 2022 Dec 11];84:5–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17493700/>
31. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* [Internet]. *Oral Oncol*; 2001 [cited 2022 Dec 11];37:94–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11120489/>
32. Fortin A, Bairati I, Albert M, Moore L, Allard J, Couture C. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2002 [cited 2022 Dec 11];52:929–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11958885/>
33. Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M, Takes RP, Bradley PJ, et al. Comorbidity in head and

neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol* [Internet]. *Oral Oncol*; 2010 [cited 2023 Nov 10];46:712–9. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850371/>

34. Gerude MF, Dias FL, De Farias TP, Sousa BA, Thuler LCS. Predictors of postoperative complications, prolonged length of hospital stay, and short-term mortality in elderly patients with malignant head and neck neoplasm. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* [Internet]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 2014 [cited 2022 Dec 11];76:153–64. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059680/>

35. Vandersteen C, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Nao EEM, Pierre CS, et al. Impact of patient comorbidities on head and neck microvascular reconstruction. A report on 423 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2013 [cited 2022 Dec 11];270:1741–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23081673/>

36. Wulff NB, Kristensen CA, Andersen E, Charabi B, Sørensen CH, Homøe P. Risk factors for postoperative complications after total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation: a 10-year retrospective longitudinal study in Eastern Denmark. *Clin Otolaryngol* [Internet]. *Clin Otolaryngol*; 2015 [cited 2022 Dec 11];40:662–71. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891761/>

37. van den Brekel MWM, Castelijns JA. What the clinician wants to know: surgical perspective and ultrasound for lymph node imaging of the neck. *Cancer Imaging* [Internet]. *Cancer Imaging*; 2005 [cited 2022 Dec 11];5 Spec No A. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361135/>

38. Stoeckli SJ, Haerle SK, Strobel K, Haile SR, Hany TF, Schuknecht B. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2012 [cited 2022 Dec 11];34:469–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21604319/>

39. Rohde M, Nielsen AL, Pareek M, Johansen J, Sørensen JA, Diaz A, et al. A PET/CT-Based Strategy Is a Stronger Predictor of Survival Than a Standard Imaging Strategy in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med* [Internet]. *J Nucl Med*; 2018 [cited 2024 Jan 11];59:575–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864630/>

40. A, Arshad, Harders SMW AM. Praktisk håndtering af pulmonale noduli. 2021; Available from: <http://www.lunsecancer.dk>

41. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knecht P, Marres HAM, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1998 [cited 2022 Dec 19];40:1027–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9539556/>
42. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, Sørensen JA, Nguyen N, Diaz A, et al. Head-to-Head Comparison of Chest X-Ray/Head and Neck MRI, Chest CT/Head and Neck MRI, and 18F-FDG PET/CT for Detection of Distant Metastases and Synchronous Cancer in Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. *J Nucl Med*; 2017 [cited 2024 Jan 11];58:1919–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572489/>
43. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:990–4.
44. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*; 2002 [cited 2022 Dec 19];27:409–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383307/>
45. Gupta R, Fielder T, Bal M, Chiosea SI, Dahlstrom JE, Kakkar A, et al. International Consensus Recommendations of Diagnostic Criteria and Terminologies for Extranodal Extension in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: An HN CLEAR Initiative (Update 1). *Head Neck Pathol*. 2025;19:20.
46. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2019 [cited 2022 May 16];41:2655–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896058/>
47. D BJ, K GM, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Eighth Edi. Wiley Blackwell; 2017.
48. WHO Classification of Tumours. *Int. Agency Res. Cancer*. 2023.
49. Newman M, Dziegielewska PT, Nguyen NTA, Seikaly HS, Xie M, O'Connell DA, et al. Relationship of depth of invasion to survival outcomes and patterns of recurrence for T3 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. Elsevier Ltd; 2021;116.
50. D'Cruz AK, Dhar H, Vaish R, Hawaldar R, Gupta S, Pantvaidya G, et al. Depth of invasion in early

- oral cancers- is it an independent prognostic factor? *Eur J Surg Oncol* [Internet]. *Eur J Surg Oncol*; 2021 [cited 2024 Jan 9];47:1940–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33814237/>
51. Rajappa SK, Ram D, Bhakuni YS, Jain A, Kumar R, Dewan AK. Survival benefits of adjuvant radiation in the management of early tongue cancer with depth of invasion as the indication. *Head Neck*. John Wiley and Sons Inc.; 2018;40:2263–70.
52. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen TC, Liao C ta, Chaturvedi P, et al. Depth of invasion alone as an indication for postoperative radiotherapy in small oral squamous cell carcinomas: An International Collaborative Study. *Head Neck*. John Wiley and Sons Inc.; 2019;41:1935–42.
53. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* [Internet]. *Oral Oncol*; 2012 [cited 2023 Feb 6];48:623–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349276/>
54. Maxwell JH, Thompson LDR, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al. Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; 2015 [cited 2023 Nov 6];141:1104–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225798/>
55. Amit M, Na’Ara S, Leider-Trejo L, Akrish S, Cohen JT, Billan S, et al. Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled study. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2016 [cited 2023 Feb 6];38 Suppl 1:E1803–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685937/>
56. Sopka DM, Li T, Lango MN, Mehra R, Liu JCJ, Burtneess B, et al. Dysplasia at the margin? Investigating the case for subsequent therapy in “low-risk” squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Oral Oncol* [Internet]. *Oral Oncol*; 2013 [cited 2023 Nov 10];49:1083–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054332/>
57. Bulbul MG, Tarabichi O, Sethi RK, Parikh AS, Varvares MA. Does Clearance of Positive Margins Improve Local Control in Oral Cavity Cancer? A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2019 [cited 2024 Feb 23];161:235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30912991/>
58. Thomas Robbins K, Triantafyllou A, Suárez C, López F, Hunt JL, Strojan P, et al. Surgical margins in head and neck cancer: Intra- and postoperative considerations. *Auris Nasus Larynx* [Internet].

Auris Nasus Larynx; 2019 [cited 2024 Apr 8];46:10–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172560/>

59. Lodders JN, van Baar GJC, Vergeer MR, Jansen F, Schulten EAJM, Lissenberg-Witte BI, et al.

Implant-based dental rehabilitation in head and neck cancer patients after maxillofacial reconstruction with a free vascularized fibula flap: the effect on health-related quality of life.

Support Care Cancer [Internet]. Support Care Cancer; 2022 [cited 2024 Aug 11];30:5411–20.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35298715/>

60. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, et al. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers:

A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. J Clin Oncol [Internet]. J Clin Oncol; 2021

[cited 2022 May 16];39:2025–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877855/>

61. Garrel R, Poissonnet G, Plana AM, Fakhry N, Dolivet G, Lallemant B, et al. Equivalence

Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. J Clin Oncol [Internet]. J Clin

Oncol; 2020 [cited 2022 May 16];38:4010–8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052754/>

62. Christensen A, Bilde A, Therkildsen MH, Mortensen J, Charabi B, Kirkegaard J, et al. The

prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. Laryngoscope [Internet].

Laryngoscope; 2011 [cited 2023 Feb 12];121:294–8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21271576/>

63. Govers TM, Hannink G, Merks MAW, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for

squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. Oral Oncol. 2013;49:726–32.

64. Yang Y, Zhou J, Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue

squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. Eur Arch

Otorhinolaryngol; 2017 [cited 2023 Feb 12];274:3843–52. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900723/>

65. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, et al. Neck Dissections

Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers:

- A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. *J Clin Oncol*; 2021 [cited 2023 Feb 12];39:2025–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877855/>
66. Garrel R, Poissonnet G, Plana AM, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, et al. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. *J Clin Oncol*; 2020 [cited 2023 Feb 12];38:4010–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052754/>
67. Hernando J, Villarreal P, Álvarez-Marcos F, García-Consuegra L, Gallego L, Junquera L. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. *J Craniomaxillofac Surg*; 2016 [cited 2023 Feb 12];44:550–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948173/>
68. Govers TM, Takes RP, Baris Karakullukcu M, Hannink G, Merks MAW, Grutters JPC, et al. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral Oncol* [Internet]. *Oral Oncol*; 2013 [cited 2023 Feb 12];49:771–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23735238/>
69. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2019 [cited 2022 Dec 19];41:2655–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896058/>
70. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG, Rubello D, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2019 [cited 2023 Feb 14];46:623–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564849/>
71. Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, Marving J, Therkildsen MH, Kirkegaard J, et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* [Internet]. *Acta Otolaryngol*; 2006 [cited 2023 Feb 14];126:1096–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923717/>
72. Thomsen JB, Sørensen JA, Grupe P, Kroghdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta Radiol* [Internet]. *Acta Radiol*; 2005 [cited 2023 Feb 14];46:569–75.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16334838/>

73. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, 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. *J Clin Oncol* [Internet]. *J Clin Oncol*; 2010 [cited 2023 Feb 14];28:1395–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142602/>

74. Den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B, et al. Elective Neck Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancer Patients: The Dutch Experience. *Cancers (Basel)* [Internet]. *Cancers (Basel)*; 2020 [cited 2023 Feb 14];12:1–13.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635357/>

75. Stoeckli SJ, Huebner T, Huber GF, Broglie MA. Technique for reliable sentinel node biopsy in squamous cell carcinomas of the floor of mouth. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2016 [cited 2023 Feb 14];38:1367–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027415/>

76. Christensen A, Juhl K, Charabi B, Mortensen J, Kiss K, Kjær A, et al. Feasibility of Real-Time Near-Infrared Fluorescence Tracer Imaging in Sentinel Node Biopsy for Oral Cavity Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. *Ann Surg Oncol*; 2016 [cited 2023 Feb 14];23:565–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467454/>

77. Christensen A, Wessel I, Charabi BW, Juhl K, Kiss K, Lelkaitis G, et al. Diagnostic accuracy of combined optical- and radio-guided SNB for neck staging of oral squamous cell carcinoma lesions in the anterior oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2023 [cited 2023 May 3]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37010601/>

78. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbären P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2005 [cited 2023 Feb 14];132:99–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15632917/>

79. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* [Internet]. *Laryngoscope*; 2007 [cited 2023 Feb 14];117:1539–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17667135/>

80. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hyodo I, Ogawa T, Hanai N, et al. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncol* [Internet]. *Oral Oncol*; 2008 [cited 2023 Feb 14];44:838–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234545/>

81. Atula T, Shoaib T, Ross GL, Gray HW, Soutar DS. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2008 [cited 2023 Feb 14];265 Suppl 1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092173/>
82. Bilde A, Von Buchwald C, Therkildsen MH, Mortensen J, Kirkegaard J, Charabi B, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope* [Internet]. *Laryngoscope*; 2008 [cited 2023 Feb 14];118:408–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043487/>
83. Thomsen JB, Christensen RK, Sørensen JA, Kroghdahl A. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: is central step-sectioning enough? *J Oral Pathol Med* [Internet]. *J Oral Pathol Med*; 2007 [cited 2023 Feb 14];36:425–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617836/>
84. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2011 [cited 2023 Feb 14];33:445–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319256/>
85. Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Strojjan P, Teymoortash A, et al. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Internet]. *Head Neck*; 2015 [cited 2023 Feb 14];37:915–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623715/>
86. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1994 [cited 2014 Jan 23];120:699–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018319>
87. Cheraghlou S, Otremba M, Kuo Yu P, Agogo GO, Hersey D, Judson BL. Prognostic Value of Lymph Node Yield and Density in Head and Neck Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2018 [cited 2024 Jan 9];158:1016–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460685/>
88. Stampe H, Jakobsen KK, Tvedskov JF, Wessel I, Kiss K, Friberg J, et al. Prognostic Value of Lymph Node Yield, Lymph Node Density, and pN in Oral Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2023 [cited 2024 Jan 9];169:276–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066971/>
89. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao CT, Kowalski LP, et al. Minimum nodal yield in oral

squamous cell carcinoma: Defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol*. Springer New York LLC; 2014;21:3049–55.

90. Margalit DN, Sacco AG, Cooper JS, Ridge JA, Bakst RL, Beadle BM, et al. Systematic review of postoperative therapy for resected squamous cell carcinoma of the head and neck: Executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. *Head Neck*. 2021;43:367–91.

91. Torrecillas V, Shepherd HM, Francis S, Buchmann LO, Monroe MM, Lloyd S, et al. Adjuvant radiation for T1-2N1 oral cavity cancer survival outcomes and utilization treatment trends: Analysis of the SEER database. *Oral Oncol*. Pergamon; 2018;85:1–7.

92. Yang C, Kang B, Liu W, Yin C, Lee C. Postoperative radiotherapy is associated with improved survival in pT1-2N1 oral and oropharyngeal cancer without adequate neck dissection. *Radiat Oncol*. 2021;16:1–8.

93. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, 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*. 2005;27.

94. Langendijk JA, Slotman BJ, Van Der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer*. 2005;104.

95. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26.

96. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Kroghdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2009;38.

97. Brown JS, Blackburn TK, Woolgar JA, Lowe D, Errington RD, Vaughan ED, 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 Oncol*. 2007;43.

98. Ch'Ng S, Corbett-Burns S, Stanton N, Gao K, Shannon K, Clifford A, et al. Close margin alone does not warrant postoperative adjuvant radiotherapy in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2013;119.

99. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in

oral cancer. *Oral Oncol.* 2007;43.

100. Barry CP, Ahmed F, Rogers SN, Lowe D, Bekiroglu F, Brown JS, et al. The influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 OSCC. *Head Neck.* 2014;

101. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, et al. A proposal to redefine close surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017;143.

102. Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Does Adjuvant Radiation Therapy Improve Outcomes In pT1-3N0 Oral Cavity Cancer With Tumor-Free Margins and Perineural Invasion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71.

103. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: Histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29.

104. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39.

105. Fan KH, Wang HM, Kang CJ, Lee LY, Huang SF, Lin CY, et al. Treatment Results of Postoperative Radiotherapy on Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Coexistence of Multiple Minor Risk Factors Results in Higher Recurrence Rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77.

106. Huang TY, Hsu LP, Wen YH, Huang TT, Chou YF, Lee CF, et al. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral Oncol.* 2010;46.

107. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Hsu CW, Yeh KA, et al. The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2013.

108. Liao CT, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Ng SH, Lee LY, et al. Identification of a high-risk group among patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pT1-2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82.

109. Kang CJ, Lin CY, Wang HM, Fan KH, Ng SH, Lee LY, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81.

110. Wennerberg J. Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol.* 1995;115.
111. Wang J, Liu Y, Shayan G, Ma Y, Yi J. Lymph node ratio-dependent prognosis stratification and postoperative radiotherapy utilization in T1-2N1 oral cavity carcinoma. *Radiother Oncol.* 2022;172.
112. Razavi CR, Hostetter J, Shukla A, Cheng Z, Aygun N, Boahene K, et al. Predictors of Free Flap Volume Loss in Nonosseous Reconstruction of Head and Neck Oncologic Defects. *Ear, Nose Throat J.* 2022;101.
113. Gérard M, Le Guevelou J, Jacksic N, Lequesne J, Bastit V, Géry B, et al. Postoperative radiotherapy after flap reconstructive surgery in patients with head and neck cancer: A retrospective monocentric study with flap delineation to assess toxicity and relapse. *Cancer/Radiotherapie.* 2020;24.
114. Carsuzaa F, Lapeyre M, Gregoire V, Maingon P, Beddok A, Marcy PY, et al. Recommendations for postoperative radiotherapy in head & neck squamous cell carcinoma in the presence of flaps: A GORTEC internationally-reviewed HNCIG-endorsed consensus. *Radiother Oncol.* 2021;160.
115. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, et al. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol.* Elsevier; 2017;98:1002–11.
116. Smeele LE, Leemans CR, Langendijk JA, Tiwari R, Slotman BJ, Van der Waal I, 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.* 2000;22:559–63.
117. Zelefsky MJ, Harrison LB, Armstrong JG. Long-term treatment results of postoperative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal carcinoma. *Cancer.* 1992;70.
118. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51.
119. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo' R, Gabriele P, Sormani MP, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: Results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61.
120. Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, Begg AC, Wilson G, Bentzen SM, et al. Accelerated

hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: Influence of proliferation. *Br J Cancer*. 2002;86.

121. Suwiński R, Bańkowska-Woźniak M, Majewski W, Idasiak A, Maciejewski A, Ziółkowska E, et al. Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2008;87.

122. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003;21.

123. Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Høyer M, Jørgensen KE, et al. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: Dependency on tumor differentiation. *Radiother Oncol*. 1997;43.

124. Graboyes EM, Kompelli AR, Neskey DM, Brennan E, Nguyen S, Sterba KR, et al. Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145:166–77.

125. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350.

126. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2004;350.

127. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2012 [cited 2023 Nov 10];84:1198–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749632/>

128. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92.

129. Bentzen J, Toustrup K, Eriksen JG, Primdahl H, Andersen LJ, Overgaard J. 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 Oncol (Madr)*. 2015;54.

130. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:933–40.

131. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. *Lancet*; 2006 [cited 2023 Nov 10];368:843–54. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950362/>

132. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. *Lancet Publishing Group*; 2017;18:1221–37.

133. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* [Internet]. *Radiother Oncol*; 2021 [cited 2023 Nov 10];156:281–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515668/>

134. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* [Internet]. *Radiother Oncol*; 2011 [cited 2023 Nov 10];100:33–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684027/>

135. Petit C, Lacas B, Pignon JP, Le QT, Grégoire V, Grau C, et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol*. *Elsevier Ltd*; 2021;22:727–36.

136. Mortensen A, Wessel I, Rogers SN, Tolver A, Jarden M. Needs assessment in patients surgically treated for head and neck cancer—a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*; 2022;30:4201–18.