



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**«Το πηλίκο των θετικών λεμφαδένων ως προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με
πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας και διηθημένους λεμφαδένες:
Συστηματική ανασκόπηση και μετά- ανάλυση»**

**“Lymph node ratio as a prognostic factor in node- positive oral squamous cell
carcinoma patients: A systematic review and meta- analysis”**

Όνομα: Ζωή Γαρταγάνη
Αρ. μητρώου: 20190052
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Ιατρός, Ειδικεύομενη Ωτορινολαρυγγολογίας

Επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια ΜΔΕ:

Ψαλτοπούλου Θ., Καθηγήτρια Κλινικής Θεραπευτικής, Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής

**USER
ΑΘΗΝΑ 2022**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**«Το πηλίκo των θετικών λεμφαδένων ως προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με
πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας και διηθημένους λεμφαδένες:
Συστηματική ανασκόπηση και μετά- ανάλυση»**

**“Lymph node ratio as a prognostic factor in node- positive oral squamous cell
carcinoma patients: A systematic review and meta- analysis”**

Όνομα: Ζωή Γαρταγάνη

Αρ. μητρώου: 20190052

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Ιατρός, Ειδικευόμενη Ωτορινολαρυγγολογίας

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Ψαλτοπούλου Θεοδώρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Θεραπευτική Κλινική Νοσοκομείου
Αλεξάνδρα

Ψυρρή Αμάντα, Καθηγήτρια Παθολογίας- Ογκολογίας, Β' Προπαιδευτική Κλινική, Αττικό
Νοσοκομείο

Σεργεντάνης Θεόδωρος, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας- Μεθοδολογίας της
Έρευνας, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Πίνακας περιεχομένων και ευρετήριο

Περιεχόμενα

Πίνακας περιεχομένων και ευρετήριο	2
Συντομογραφίες.....	3
Περίληψη.....	3
Υπόβαθρο.....	4
Μεθοδολογία.....	4
Αποτελέσματα	4
Συμπεράσματα	4
Abstract	4
Background	4
Methods.....	5
Results.....	5
Conclusions.....	5
Γενικό Μέρος	5
Ορισμός και Ανατομία	5
Επιδημιολογία	6
Παθολογοανατομικά στοιχεία της νόσου.....	6
Λευκοπλακία.....	7
Ερυθροπλακία.....	7
Ομαλός λειχήνας.....	8
Κλινική εικόνα και διάγνωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας.....	8
Σταδιοποίηση	9
Θεραπεία	13
Χειρουργική θεραπεία	14
Ακτινοθεραπεία.....	16
Χημειοθεραπεία	18
Ανοσοθεραπεία	20
Παρακολούθηση- follow up	20
Εισαγωγή	21
Ειδικό Μέρος.....	22
Υλικά και Μέθοδοι.....	22
Εξαγωγή των δεδομένων και «μέγεθος αποτελέσματος» (effect size).....	23

Στατιστική ανάλυση.....	24
Εκτίμηση της ποιότητας των μελετών και του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.	25
Αποτελέσματα.....	25
Περιγραφή των επιλεγθέντων μελετών	25
Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών	26
Μετά-ανάλυση.....	32
Μετά-παλινδρόμηση.....	40
Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και του κινδύνου στατιστικού σφάλματος	42
Το πηλίκο των θετικών λεμφαδένων ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του στόματος.....	43
Συζήτηση.....	44
Περιορισμοί της μελέτης	45
Συμπληρωματικά δεδομένα.....	46
Βιβλιογραφία.....	56

Συνομογραφίες

LNR: lymph node ratio, LND: lymph node density, OSCC: oral squamous cell carcinoma, HPV: human papilloma virus, WHO: world health organization, OPMDs: oral potentially malignant disorders, HCV: hepatitis C virus, GVHD: graft versus host disease, αMEA: ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, TNM: tumor, node, metastasis, AJCC: America Joint Committee on Cancer, DOI: depth of invasion, ENE: extranodal extension, ENema: extranodal extension macroscopic, ENemi: extranodal extension microscopic, CAP: college of American Pathologists, WPOI: worst pattern of invasion, SOHND: supraomohyoid neck dissection, SLNB: sentinel lymph node biopsy, PORT: post- operative radiotherapy, IMRT: intensity- modulated radiation therapy, CCRT: concomitant chemoradiotherapy, 5- FU: 5-φθοροουρακίλη, EXTREME: Erbitux in first line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer, FDA: Food and Drug Administration, PD-1, PD-L1: programmed death, programmed death ligand, NK cells: natural killer cells, CPS: combined positive score, PRISMA: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, RCT: randomized controlled trial, RR: relative risk, NOS: Newcastle Ottawa scale, ICOR: International Consortium for Outcomes Research, LNY: lymph node yield, OS: overall survival, DFS: disease free survival, DSS: disease specific survival, LRDFS: locoregional disease free survival, LRFS: local recurrence free survival, DMFS: distant metastasis free survival, RFS: recurrence free survival, ROC curve: receiver operating characteristics curve, AUC: area under the curve, SND: selective neck dissection

Περίληψη

Υπόβαθρο

Αρκετές μελέτες ,προσπαθώντας να βρουν προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης για τους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας και με διηθημένους τραχηλικούς λεμφαδένες με στόχο την καλύτερη σταδιοποίηση των ασθενών αυτών, έχουν αναδείξει το πηλίκο των θετικών λεμφαδένων ως ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης είναι να αποδείξει κατά πόσο είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αυτούς τους ασθενείς.

Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τις εξής βάσεις δεδομένων: PubMed, EMBASE, Cochrane library και Clinical trials.gov. και ανευρέθηκαν μελέτες από το 2009 μέχρι και το 2020. Υπολογίστηκε ο συνολικός σχετικός κίνδυνος (pooled Relative Risk) μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) για τα εξής τελικά καταληκτικά σημεία: OS, DFS, DSS, DMFS, LRDFS, LRFS, RFS, σύμφωνα με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (der Simonian-Laird approach). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υπό-ομάδων και ανάλυση μετά-παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα

Τελικά επιλέχθηκαν 20 μελέτες, όλες μελέτες κοόρτης, με την πλειοψηφία αυτών να είναι αναδρομικές, οι οποίες περιλάμβαναν συνολικά 15.281 ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και θετικούς τραχηλικούς λεμφαδένες. Οι ασθενείς με υψηλό πηλίκο θετικών λεμφαδένων, σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό, είχαν μικρότερο OS (RR= 1,68, 95% CI: 1,47- 1,91), DFS (RR= 1,68, 95% CI: 1,42- 1,99), DSS (RR= 1,94, 95% CI: 1,56- 2,42), DMFS (RR= 1,83, 95% CI: 1,13-2,96), LRDFS (RR= 1,55, 95% CI: 1,10- 2,20) και LRFS (RR= 1,73, 95% CI: 1,41- 2,13).

Συμπεράσματα

Το πηλίκο των θετικών λεμφαδένων φαίνεται να είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας και διηθημένους τραχηλικούς λεμφαδένες και είναι πολύ πιθανό να ενσωματωθεί σε μελλοντικά συστήματα σταδιοποίησης των ασθενών αυτών, για καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου.

Abstract

Background

Many studies have already proved the clinical implication of lymph node ratio as an important prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma and positive cervical lymph nodes, aiming at better and more precise classification in this group of cancer patients. The

main purpose of this study is to prove that lymph node ratio is an independent prognostic factor in oral cancer patients.

Methods

A systematic search was conducted in the following databases: PubMed, EMBASE, Cochrane library and Clinical trials.gov and studies between 2009 and 2020 were found. The pooled relative risk was calculated along with 95% confidence intervals for the following endpoints: OS, DFS, DSS, DMFS, LRDFS, LRFS, RFS according to the random-effects model (der Simonian-Laird approach). Also, subgroup and meta-regression analysis were performed.

Results

Finally 20 studies were eligible, all of them were cohort studies, with the vast majority being retrospective cohort studies, which included 15,281 patients with oral cancer and positive cervical lymph nodes. The high LNR group of patients in comparison with the low LNR patients had shorter OS (RR= 1.68, 95% CI: 1.47- 1.91), DFS (RR= 1.68, 95% CI: 1.42- 1.99), DSS (RR= 1.94, 95% CI: 1.56- 2.42), DMFS (RR= 1.83, 95% CI: 1.13-2.96), LRDFS (RR= 1.55, 95% CI: 1.10- 2.20) και LRFS (RR= 1.73, 95% CI: 1.41- 2.13).

Conclusions

Lymph node ratio seems to be an important, independent prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma and is very likely to be incorporated in future classification systems for better risk stratification of these patients.

Γενικό Μέρος

Ορισμός και Ανατομία

Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους στον πληθυσμό παγκοσμίως με αυξημένη επίπτωση σε κάποιες περιοχές, κυρίως της Ασίας και της Αφρικής, με υπεροχή των αντρών, ωστόσο αφορά και τον δυτικό κόσμο με διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση τα τελευταία χρόνια. [1] Ο πιο κοινός τύπος καρκίνου της στοματικής κοιλότητας ιστολογικά είναι ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων (SCC), με κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα το κάπνισμα και το αλκοόλ [2]. Λοιποί ιστολογικοί τύποι αφορούν λιγότερο από το 10% του συνόλου των νεοπλασιών, όπως είναι το αδenoκαρκίνωμα ή ο αδenoκυστικός καρκίνος από τους ελάσσονες σιελογόνους αδένες που βρίσκονται στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας, το σάρκωμα και το επιθηλιακό μελάνωμα.[3] Η βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης και των μεθόδων αυτής, έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση, αλλά και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών τα τελευταία χρόνια. [4]

Ανατομικά η στοματική κοιλότητα εκτείνεται από το εσωτερικό όριο του χείλους μέχρι το άνω όριο αυτού, το σημείο συμβολής της σκληρής και της μαλακής υπερώας, πλαγίως αφορίζεται από τον βλεννογόνο των παρίσθμιων αμυγδαλών και οπίσθια από τις θηλές της βάσης της γλώσσας.[3]. Συνοπτικά η στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει τις εξής περιοχές:

άνω και κάτω χείλος, πρόσθια δύο τρίτα της γλώσσας, βάση του στόματος, ούλα (άνω και κάτω χείλους), βλεννογόνος παρειάς, οπισθογόμφιο τρίγωνο και σκληρή υπερώα. [5]

Επιδημιολογία

Η ετήσια επίπτωση νέων περιπτώσεων καρκίνου στόματος υπολογίζεται περίπου στις 275.000 νέες περιπτώσεις/έτος.[6]Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας εκ πλακώδους επιθηλίου (OSCC) ενδημεί στις χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας, όπως στην Σρι Λάνκα, στο Μπαγκλαντές, στην Ινδία και στο Πακιστάν. [7] Στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί ο επιπολασμός της νόσου κατά 30% και για το 2018 και μαζί με τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα είναι ο έβδομος πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος με αυξημένη επίπτωση στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης.[6] Όπως προαναφέρθηκε, στο ρίσκο εμφάνισης καρκίνου της στοματικής κοιλότητας υπάρχει σαφής υπεροχή των αντρών, ωστόσο τελευταία έχει αυξηθεί η επίπτωση της νόσου και στις γυναίκες, πιθανώς λόγω αλλαγής συνηθειών και αύξησης του καπνίσματος. Το ρίσκο εμφάνισης καρκίνου στόματος και στοματοφάρυγγα στην Ευρώπη στους άνδρες υπολογίζεται περίπου στο 1,85%, ενώ αντίστοιχα στις γυναίκες στο 0,37%[8]

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα οι δύο κυριότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν σε καρκίνο στοματικής κοιλότητας εκ πλακωδών κυττάρων (OSCC) είναι το κάπνισμα και το αλκοόλ. Ωστόσο σε κάποιες περιοχές του πλανήτη ενδημούν κάποιες συνήθειες, οι οποίες δεν είναι διαδεδομένες στον δυτικό κόσμο, όπως είναι ο μασώμενος καπνός και η μάσηση του σπόρου του φοίνικα (*Areca catechu*), ιδιαίτερα στην Νοτιοανατολική Ασία, όπως στην Ταιβάν και μπορούν να δικαιολογήσουν τον αυξημένο επιπολασμό της νόσου σε αυτές τις περιοχές.[7] Ο καπνός περιέχει πολλούς καρκινικούς παράγοντες, όπως είναι οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες και οι νιτροζαμίνες και μαζί με το αλκοόλ φαίνεται να έχει συνεργική δράση όσον αφορά το ρίσκο εμφάνισης OSCC. [2] Άλλοι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι η κακή στοματική υγιεινή[9], η έκθεση σε σκόνη ξύλου, η ανεπαρκής διατροφή σε φρούτα και λαχανικά[9], η αυξημένη κατανάλωση άλατος και κόκκινου κρέατος[9] και το κοινωνικοοικονομικό στάτους [10]. Επιπλέον πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες, όσον αφορά κυρίως ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί σε κάπνισμα και αλκοόλ, είναι η λοίμωξη από τον ερπητοϊό HSV-1 και τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων HPV. Ωστόσο, ο ρόλος που παίζει ο HPV στην ανάπτυξη καρκίνου στόματος δεν είναι αποσαφηνισμένος, όπως είναι στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα, και η βιβλιογραφία προς το παρόν είναι αμφιλεγόμενη. [11]

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της στοματικής κοιλότητας αυξάνει με την ηλικία και κυρίως εμφανίζεται μετά την πέμπτη δεκαετία ζωής με μέση ηλικία εμφάνισης τα 58,37 έτη, με συχνότερη πρωτοπαθή εστία την γλώσσα.[12] Το 1,5% των ασθενών πάσχει από δεύτερη πρωτοπαθή εστία καρκίνου, η οποία εντοπίζεται συχνότερα είτε στο στόμα είτε στο αναπνευστικό, όπως στον λάρυγγα ή στους πνεύμονες.[7] Τέλος, οι ασθενείς με OSCC εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετάγχρονης εστίας, γεγονός που καθιστά την στενή παρακολούθηση του ασθενούς μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας άκρως σημαντική.[13]

Παθολογοανατομικά στοιχεία της νόσου

Όπως προαναφέρθηκε η πιο συχνή κακοήθεια της περιοχής της στοματικής κοιλότητας είναι ο καρκίνος εκ πλακώδους επιθηλίου (SCC), ενώ σπανιότερα μπορεί να αναπτυχθεί κάποια κακοήθεια από ελάσσονες σιελογόνους αδένες που βρίσκονται στην περιοχή, από επιθήλιο, από συνδετικό ιστό, από λεμφικό ιστό, από μελανοκύτταρα ή σπανιότερα η βλάβη που ανευρίσκεται στην στοματική κοιλότητα να χαρακτηριστεί ως μεταστατική από άλλη πρωτοπαθή εστία.

Υπάρχουν διάφορες προκαρκινωματώδεις βλάβες, οι οποίες μπορεί να εξελιχθούν με την πάροδο του χρόνου και χωρίς την κατάλληλη θεραπεία σε καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, όπως είναι η λευκοπλακία, η ερυθροπλακία, ο ομαλός λειχήνας και η ακτινική χειλίτιδα.[14]. Σύμφωνα με τον WHO (2005) αυτές οι πιθανές προκαρκινωματώδεις βλάβες του στοματικού βλεννογόνου (oral potentially malignant disorders- OPMDs) διακρίνονται βάσει του βαθμού της επιθηλιακής δυσπλασίας που έχουν κατά την παθολογοανατομική εξέταση σε ήπια, μέτρια, σοβαρή και καρκίνωμα in situ. [15]

Λευκοπλακία

Είναι η πιο συχνή από τις προαναφερθείσες προκαρκινωματώδεις βλάβες και χαρακτηρίζεται ως «μία λευκωπή βλάβη ή πλάκα στον στοματικό βλεννογόνο, η ύπαρξη της οποίας δεν μπορεί να αποδοθεί κάπου αλλού είτε κλινικά είτε παθολογοανατομικά» [16], άρα στην ουσία αποτελεί μία διάγνωση εξ αποκλεισμού, η οποία θα πρέπει να αποδίδεται μόνο αφού αποκλεισθούν άλλες παθολογίες της περιοχής, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν παρόμοιες κλινικές εικόνες, όπως μπορεί να είναι ο ομαλός λειχήνας ή η στοματική καντιντίαση. [17]

Η λευκοπλακία εμφανίζεται συνήθως μετά την 4^η δεκαετία ζωής και κυρίως σε άνδρες. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, ωστόσο σπανιότερα μπορεί να σχετίζεται και με HPV λοίμωξη. [14]Πιο συχνά εμφανίζεται στον βλεννογόνο της παρειάς, στην περιοχή του βλεννογόνου των ούλων και στο κάτω χείλος, με αυξημένο κίνδυνο δυσπλασίας για τις βλάβες που εντοπίζονται στην περιοχή της πλάγιας επιφάνειας της γλώσσας, στο κάτω χείλος και στο έδαφος του στόματος.[18]

Παραδοσιακά, η λευκοπλακία χωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την ομοιογενή και την μη ομοιογενή, με την μη ομοιογενή να εμφανίζει πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο δυσπλασίας, η κάθε μία από τις οποίες χωρίζεται σε περαιτέρω υποτύπους, είτε ανάλογα με τα κλινικά είτε με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της βλάβης., όπως είναι η θηλωματώδης βλάβη, η οζώδης και η ερυθρολευκοπλακία.[19]

Η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής μίας λευκοπλακίας διαφέρει πολύ ανάλογα με την βιβλιογραφία και κυμαίνεται μεταξύ του 0,13% και του 17,5%. [15]Παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής είναι οι κάτωθι: το θήλυ γένος, η μακροχρόνια ύπαρξη λευκοπλακίας, το μεγάλο μέγεθος της βλάβης (>200 mm²), η λευκοπλακία σε μη καπνιστές, η εντόπιση της βλάβης, κυρίως στην γλώσσα και στο έδαφος του στόματος, ο μη ομοιογενής τύπος λευκοπλακίας, η παρουσία Candida albicans στην βλάβη και η παρουσία επιθηλιακής δυσπλασίας στο παρασκεύασμα.[15] Για τον λόγο αυτό καθίσταται απαραίτητο, και έχει εδραιωθεί στην κλινική πράξη, η πλήρης αφαίρεση των βλαβών αυτών επί υγιών ορίων, με τουλάχιστον 5 mm υγιές όριο πέριξ της βλάβης, και μετέπειτα η στενή παρακολούθηση του ασθενούς.[15], μαζί με αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως είναι η διακοπή του καπνίσματος ή της κατανάλωσης αλκοόλ. [20]

Ερυθροπλακία

Η ερυθροπλακία ορίζεται ,αντίστοιχα με την λευκοπλακία, ως «η παρουσία ερυθρής βλάβης, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί κλινικά ή παθολογοανατομικά κάπου αλλού» .[14]. Η ερυθροπλακία είναι αρκετά πιο σπάνια από ότι η λευκοπλακία, ωστόσο υποκρύπτει συχνότερα επιθηλιακή δυσπλασία και καρκίνωμα in situ και παρουσιάζει γενικότερα υψηλότερο δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής, για αυτό και σε αυτή την περίπτωση η θεραπεία είναι χειρουργική αφαίρεση της βλάβης και με τα αποτελέσματα της βιοψίας σχεδιασμό της περαιτέρω θεραπείας και παρακολούθησης.[21] Συνήθως εμφανίζεται σε μεγαλύτερους άνδρες, κυρίως στην 6^η-7^η δεκαετία ζωής, με συχνότερα σημεία εντόπισης τα πλάγια της γλώσσας, το έδαφος του στόματος, το οπισθογόμφιο τρίγωνο και την μαλθακή υπερώα.[22] Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ερυθροπλακία έχει σαφή όρια, ωστόσο κυρίως σε περιπτώσεις ερυθρολευκοπλακίας τα όρια είναι ασαφή και οι ερυθρές περιοχές συνήθως αντιπροσωπεύουν και περιοχές επιθηλιακής δυσπλασίας. [17]

Ομαλός λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας είναι μία ανοσο- μεσολαβούμενη φλεγμονώδης νόσος με χαρακτηριστικές βλάβες σε δέρμα και βλεννογόνους, η οποία μπορεί να επηρεάσει και τον στοματικό βλεννογόνο. Εμφανίζεται στο 5% του συνολικού πληθυσμού με μία υπεροχή των γυναικών με ηλικία εμφάνισης κυρίως την 5^η δεκαετία ζωής. Το συχνότερο σημείο εμφάνισης του στην στοματική κοιλότητα είναι ο βλεννογόνος της παρειάς, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και οπουδήποτε αλλού.[23] Είναι χαρακτηριστικό ότι οι βλάβες είναι ομαλές και αμφοτερόπλευρες, καθώς και ότι δεν παραμένουν σταθερές, αλλά παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις. [23]Επιπλέον, η εμφάνιση του ομαλού λειχήνα έχει συνδεθεί σε πολλές περιπτώσεις με συστηματικές παθήσεις, όπως είναι η λοίμωξη με HCV, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η θυρεοειδική δυσλειτουργία και το GVHD (graft versus host disease) σε ασθενείς που έχει πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση αλλογενών stem cells ή με την χορήγηση φαρμάκων, όπως των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, οι b-blockers και οι αΜΕΑ. [24]Και σε αυτή την περίπτωση υπάρχει μία πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής της τάξεως του 1,4% σε 7ετή παρακολούθηση, η οποία αυξάνεται από κάποιους παράγοντες, όπως είναι το γυναικείο φύλο και η εντόπιση του ομαλού λειχήνα στην περιοχή της γλώσσας ή στις περιπτώσεις όπου υπάρχει εξέλκωση στην περιοχή της βλάβης.[23]

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων, όπου δεν υπάρχει έντονο άλγος στην περιοχή, δεν χρειάζονται ειδική θεραπεία, πέρα από την κατά περιόδους συμπτωματική αντιμετώπιση κυρίως κατά την περίοδο των εξάρσεων ,αν αυτή απαιτείται, ωστόσο σε μη τυπικές περιπτώσεις κλινικά για την διαφοροδιάγνωση της βλάβης ή αν υπάρχει υποψία κακοήθους εξαλλαγής, θα πρέπει να διενεργείται βιοψία από την περιοχή της βλάβης. [23]

Κλινική εικόνα και διάγνωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας

Ενώ λόγω περιοχής θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως οι τυχόν ύποπτες αλλοιώσεις του στοματικού βλεννογόνου θα ήταν εύκολο να ανιχνευθούν αρκετά πρώιμα λόγω προσβασιμότητας της εν λόγω περιοχής, ωστόσο η κλινική πραγματικότητα απέχει πολύ. Η πλειονότητα των ασθενών την στιγμή της διάγνωσης έχει προχωρημένη νόσο, συνήθως σταδίου III ή IV, κάτι το οποίο επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση τους.[25] Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) εφιστά την προσοχή όσον αφορά την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας σαν ένα κύριο πρόβλημα για την μείωση του

επιπολασμού του καρκίνου γενικότερα και κεντρικό ρόλο σε αυτό διαδραματίζει η σωστή ανίχνευση, διάγνωση και θεραπεία των διάφορων προκαρκινικών αλλοιώσεων. [26]

Καταρχάς, ο ιατρός χρειάζεται μία πηγή φωτισμού, γλωσσοπίεστρα, γάντια και γάζες. Η σωστή κλινική εξέταση της στοματικής κοιλότητας έχει ως εξής. Αρχικά, γίνεται μία επισκόπηση όλης της περιοχής της κεφαλής-τραχήλου για τυχόν εξογκώματα, αλλοιώσεις στο δέρμα της περιοχής, σημεία φλεγμονής, τυχόν ασυμμετρίες κοκ. Μετέπειτα γίνεται προσεκτική επισκόπηση και ψηλάφηση όλων των δομών της στοματικής κοιλότητας με την προτεινόμενη παρακάτω σειρά. Ξεκινάμε επισκοπώντας και ψηλαφώντας την περιοχή των χειλέων, μετά του παρειακού βλεννογόνου, μετά παρατηρούμε προσεκτικά την περιοχή των οδόντων και των ούλων. Έπειτα με την χρήση γαζών έλκουμε την γλώσσα προς τα έξω και επισκοπούμε πολύ προσεκτικά τα πλάγια τοιχώματα αυτής και προς τα πίσω δίνοντας έμφαση στην περιοχή του οπισθογόμφιου τριγώνου. Πολύ σημαντική κρίνεται η ψηλάφηση της βάσης της γλώσσας λόγω της μη εύκολης επισκόπησης της περιοχής αυτής. Κατόπιν ζητάμε από τον ασθενή να σηκώσει προς τα άνω την γλώσσα του προκειμένου να επισκοπήσουμε την περιοχή του εδάφους του στόματος και με αμφίχειρη εξέταση μπορούμε να ψηλαφήσουμε και την περιοχή αυτή, ενώ δεν παραλείπουμε την επισκόπηση της σκληρής και της μαλακής υπερώας και των παρίσθμιων αμυγδαλών με την σωστή κατάσπαση της γλώσσας. Τέλος, καλό θα ήταν να ελέγχουμε πάντα τα στόμια των σιελογόνων αδένων, του πόρου του Stensen και του Whartin με την ταυτόχρονη μάλαξη της παρωτίδας και του υπογνάθιου αδένα αντίστοιχα, καθώς και μία προσεκτική ψηλάφηση των δομών του τραχήλου, αφού σε κάποιες περιπτώσεις η πρώτη εκδήλωση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας μπορεί να είναι ένας επώδυνος, διογκωμένος λεμφαδένας, ο οποίος θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μία τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση. [27]

Ο ασθενής μπορεί να προσέλθει με συμπτώματα, όπως είναι το άλγος στην στοματική κοιλότητα, το αίσθημα καύσου, η οδυνοφαγία, η αιμορραγία από την περιοχή της βλάβης, καθώς και πιθανώς αντανακλαστική ωταλγία σύστοιχα της βλάβης. Θα πρέπει να υπάρχει υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας από την πλευρά του ιατρού και θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες από κάθε βλάβη, η οποία παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο των δύο με τριών εβδομάδων.[28] Κατά την διάρκεια της κλινικής εξέτασης σε ασθενή με πιθανό ή επιβεβαιωμένο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, θα πρέπει να διενεργείται και άμεση λαρυγγοσκόπηση με την χρήση εύκαμπτου ινοπτικού ενδοσκοπίου με σκοπό την ενδελεχή εξέταση του υποφάρυγγα και του λάρυγγα, αφού σε ποσοστό 1,5% οι ασθενείς με καρκίνο του στόματος εμφανίζουν δεύτερη πρωτοπαθή εστία.[17]

Μετά από την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, ακολουθεί ο απεικονιστικός έλεγχος, με τον οποίο θα καθοριστεί η έκταση τη βλάβης, η πιθανή διήθηση τραχηλικών λεμφαδένων και η ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων ή σύγχρονες εστίες, καθώς και λεπτομερή εξέταση των χαρακτηριστικών της πρωτοπαθούς εστίας, όπως είναι το βάθος διήθησης, πιθανή διήθηση οστού ή μυών, καθορίζοντας έτσι το στάδιο της νόσου. Ο συνήθης έλεγχος περιλαμβάνει την αξονική τομογραφία (CT) του σπλαγγχνικού κρανίου, CT τραχήλου και θώρακα και PET (positron emission tomography) scan για ανίχνευση τυχόν απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει θέση και η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) στην περιοχή κυρίως του σπλαγγχνικού κρανίου για την καλύτερη απεικόνιση των μαλακών μορίων. [28]

Σταδιοποίηση

Το πιο διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης όλων των καρκίνων της περιοχής της κεφαλής τραχήλου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, είναι το TNM, το οποίο αξιολογεί χαρακτηριστικά: της πρωτοπαθούς εστίας (T-tumor), των λεμφαδένων (N-nodes) και την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M-metastasis), το οποίο έχει προταθεί από την Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο, AJCC (American Joint Committee on Cancer).[29]

Πλέον είναι σε ισχύ η 8^η έκδοση της AJCC (2017), η οποία έχει επιφέρει μεγάλες αλλαγές στο σύστημα σταδιοποίησης, καθώς έχει εισάγει έννοιες, όπως το DOI (depth of invasion), το βάθος διήθησης και το ENE (extranodal extension), την διήθηση δηλαδή του λεμφαδένα πέραν από την κάψα του. Το DOI ορίζεται ως την απόσταση από την βασική μεμβράνη της γειτονικής υγιούς περιοχής ως το βαθύτερο βάθος διήθησης των καρκινικών κυττάρων. Το DOI μετριέται σε mm και στην ουσία αντιπροσωπεύει την επιθετικότητα του καρκίνου και αξίζει να σημειωθεί πως διαφέρει από τον κλινικό όρο του πάχους του όγκου (tumor thickness), καθώς είναι ένας αυστηρά παθολογοανατομικός ορισμός και αυτή η διαφορά γίνεται έκδηλη ειδικά σε περιπτώσεις θηλωματωδών ή εξωφυτικών όγκων.[30] Το ENE ορίζεται επακριβώς ως η τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση, η οποία επεκτείνεται πέρα από την κάψα του λεμφαδένα και διηθεί τον γύρω συνδετικό ιστό με ή χωρίς αντίδραση του γύρω στρώματος.[31]. Το ENE μπορεί να κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω σε μικροσκοπικό και μακροσκοπικό. Το μακροσκοπικό (ENEm_a) σημαίνει πως υπάρχει μακροσκοπική διήθηση της κάψας του λεμφαδένα που είναι ορατή δια γυμνού οφθαλμού ή εκτείνεται πάνω από 2 mm πέρα από την κάψα στο μικροσκόπιο και το μικροσκοπικό ENE (ENEm_i) είναι αυτό που η διήθηση του λεμφαδένα είναι ορατή μόνο στο μικροσκόπιο και εκτείνεται λιγότερο από 2 mm από την κάψα.[32]

Η εισαγωγή αυτών των δύο καινούργιων εννοιών οδήγησε σε αύξηση του σταδίου των ήδη διαγνωσμένων καρκίνων της στοματικής κοιλότητας, τα οποία είχαν κατηγοριοποιηθεί με βάση την 7^η έκδοση της AJCC.[33]

Η 8^η έκδοση της AJCC για την ταξινόμηση βάσει του συστήματος TNM είναι η εξής:

T (primary tumor), πρωτοπαθής εστία

Tx	Δεν μπορεί να ανευρεθεί η πρωτοπαθής εστία
Tis	Καρκίνωμα in situ
T1	Μέγεθος όγκου ≤2 εκ και DOI ≤5mm
T2	Μέγεθος όγκου ≤2εκ και DOI >5mm και <10mm ή όγκος >2 εκ και ≤4 εκ και DOI ≤10mm
T3	Μέγεθος όγκου >2 εκ και ≤4 εκ και DOI >10mm ή όγκος >4 εκ και DOI <10mm
T4	Μετρίως προχωρημένη ή πολύ προχωρημένη τοπικά νόσος
T4a	Μετρίως προχωρημένη τοπικά νόσος. Μέγεθος όγκου >4 εκ και DOI >10mm ή ο όγκος διηθεί γειτονικές δομές, μέσω του φλοιού του οστού είτε της άνω είτε της κάτω γνάθου ή διηθεί το γναθιαίο άντρο ή το δέρμα του προσώπου
T4b	Πολύ προχωρημένη τοπικά νόσος. Ο όγκος διηθεί το μασητήριο διάστημα ή τους πτερυγοειδείς μύες ή περιβρογχίζει την έσω καρωτίδα.

*σημείωση: η επιφανειακή διήθηση οδόντος σε καρκίνο που η πρωτοπαθής εστία ανευρίσκεται στα ούλα, δεν αρκεί για να χαρακτηριστεί ο όγκος ως T4

Περιοχικοί λεμφαδένες N (nodes)

Clinical N (cN)

Nx	Δεν μπορούν να εκτιμηθούν οι περιοχικοί λεμφαδένες
N0	Καμία λεμφαδενική μετάσταση
N1	Λεμφαδενική μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα με μέγεθος ≤ 3 εκ στην μεγαλύτερη του διάμετρο και ENE (-)
N2	Μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα με μέγεθος > 3 εκ, αλλά όχι πάνω από 6 εκ στην μεγαλύτερη του διάμετρο και ENE (-) ή μετάσταση σε πολλαπλούς λεμφαδένες ομόπλευρα, όχι μεγαλύτερους από 6 εκ στην μεγαλύτερη τους διάμετρο και ENE (-) ή αμφοτερόπλευροι ή αντίπλευροι λεμφαδένες, κανένας από αυτούς > 6 εκ και ENE (-)
N2a	Μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα με μέγεθος > 3 εκ, αλλά όχι πάνω από 6 εκ στην μεγαλύτερη του διάμετρο και ENE (-)
N2b	Μετάσταση σε πολλαπλούς λεμφαδένες ομόπλευρα, όχι μεγαλύτερους από 6 εκ στην μεγαλύτερη τους διάμετρο και ENE (-)
N2c	Μετάσταση σε αμφοτερόπλευρους ή αντίπλευρους λεμφαδένες με κανέναν από αυτούς > 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και ENE (-)
N3	Μετάσταση σε έναν λεμφαδένα > 6 εκ και ENE (-) ή μετάσταση σε οποιονδήποτε λεμφαδένα ή λεμφαδένες με κλινικά εμφανής ENE (+)
N3a	Μετάσταση σε έναν λεμφαδένα > 6 εκ και ENE (-)
N3b	Μετάσταση σε οποιονδήποτε λεμφαδένα ή λεμφαδένες με κλινικά εμφανής ENE (+)

Pathological N (pN)

Nx	Δεν μπορούν να εκτιμηθούν οι περιοχικοί λεμφαδένες
N0	Καμία λεμφαδενική μετάσταση
N1	Λεμφαδενική μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα με μέγεθος ≤ 3 εκ στην μεγαλύτερη του διάμετρο και ENE (-)
N2	Μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα με μέγεθος ≤ 3 εκ, αλλά με ENE (+) ή > 3 εκ, αλλά < 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και με ENE (-) ή μετάσταση σε περισσότερους από έναν ομόπλευρους λεμφαδένες με κανέναν > 6 εκ και ENE (-) ή με αμφοτερόπλευρους ή αντίπλευρους λεμφαδένες κανέναν > 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και ENE (-)
N2a	Μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα με μέγεθος ≤ 3 εκ, αλλά με ENE (+) ή > 3 εκ, αλλά < 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και με ENE (-)
N2b	μετάσταση σε περισσότερους από έναν ομόπλευρους λεμφαδένες με κανέναν > 6 εκ και ENE (-)
N2c	Μετάσταση σε αμφοτερόπλευρους ή αντίπλευρους λεμφαδένες με κανένα εκ των οποίων > 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και ENE (-)
N3	Μετάσταση σε έναν λεμφαδένα > 6 εκ στην μεγαλύτερη τους διάμετρο και ENE (-) ή μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα > 3 εκ, αλλά < 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και ENE (+) ή πολλαπλοί ομόπλευροι, αντίπλευροι ή αμφοτερόπλευροι λεμφαδένες οποιουδήποτε μεγέθους με ENE (+) ή ένας μονήρης αντίπλευρος λεμφαδένας οποιουδήποτε μεγέθους και ENE (+)
N3a	Μετάσταση σε έναν λεμφαδένα > 6 εκ στην μεγαλύτερη τους διάμετρο και ENE (-)
N3b	Μετάσταση σε έναν ομόπλευρο λεμφαδένα > 3 εκ, αλλά < 6 εκ στην μεγαλύτερη διάμετρο και ENE (+) ή πολλαπλοί ομόπλευροι, αντίπλευροι ή αμφοτερόπλευροι λεμφαδένες οποιουδήποτε μεγέθους με ENE (+) ή ένας μονήρης αντίπλευρος λεμφαδένας οποιουδήποτε μεγέθους και ENE (+)

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

Βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης, grade (G)

Gx	Δεν μπορεί να ανευρεθεί
G1	Καλή διαφοροποίηση
G2	Μέτρια διαφοροποίηση
G3	Ασθενής διαφοροποίηση

Συνολική ταξινόμηση

stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage IVa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stage IVb	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage IVc	Any T	Any N	M1

Οι παραπάνω πίνακες ανευρίσκονται στο AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017), published by Springer International Publishing.[34]

Η μεγάλη αλλαγή αυτή στην σταδιοποίηση που πραγματοποιήθηκε στην 8^η έκδοση σε σχέση με την 7^η, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, ήταν η εισαγωγή της έννοιας του DOI και του ENE, για τον πρωτοπαθή όγκο και τους λεμφαδένες αντίστοιχα, καθώς και με την έννοια της διήθησης του οστού (bone invasion), που αν υπάρχει κατατάσσεται αυτόματα ως T4a, ενώ αντίθετα σε σχέση με την 7^η έκδοση αφαιρέθηκε η έννοια της διήθησης των μυών της γλώσσας (γενειογλωσσικός, υογλωσσικός κλπ), επειδή το DOI το υπερκαλύπτει, αλλά και η μικρή διήθηση των μυών αυτών είναι πολύ δύσκολο κάποιες φορές να διαπιστωθεί, είτε κλινικά είτε παθολογοανατομικά.[35]

Αν και προς το παρόν έχει ενταχθεί στην σταδιοποίηση των καρκίνων της στοματικής κοιλότητας μόνο το DOI και το ENE, μελετώνται συνεχώς και καινούργια παθολογοανατομικά ή κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε μία ακόμα καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών. Το Αμερικανικό Κολλέγιο των Παθολογοανατόμων έχει προτείνει ένα πλήρες ερωτηματολόγιο (CAP dataset) προς συμπλήρωση από τους παθολογοανατόμους, που εξετάζουν τα δείγματα και από πρωτοπαθείς

όγκους και από διηθημένους και μη λεμφαδένες, αρκετά εκτενείς και που στην ουσία υποδεικνύει και την μελλοντική κατεύθυνση του συστήματος ταξινόμησης. Περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, λεπτομερή αναφορά του είδους του χειρουργείου που πραγματοποιήθηκε, την πρωτοπαθή εστία, την πλευρά εμφάνισης του όγκου και το μέγεθος αυτού, τον ιστολογικό του τύπο, τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, την έκταση του όγκου, τα χειρουργικά υγιή όρια, τον προσανατολισμό των ορίων, την διήθηση ή μη του υποθέματος του όγκου, αν υπάρχει λεμφαγγειακή ή περινευρική διήθηση, αν ανιχνεύεται το worst pattern of invasion (WPOI), περιοχικοί λεμφαδένες, η παθολογοανατομική TNM σταδιοποίηση και η κλινική TNM σταδιοποίηση. [36]

Ένας παθολογοανατομικός όρος, ο οποίος δεν έχει διευκρινιστεί είναι το χειρότερο πρότυπο διήθησης (Worst pattern of invasion), του πρωτοπαθούς όγκου, το οποίο ταξινομείται από 1-5, με τα WPOI-4 και WPOI-5 να έχουν τα χειρότερα ποσοστά επιβίωσης, ενώ τα 1-3 θεωρούνται λιγότερο επιθετικά πρότυπα. Αναλυτικότερα, το WPOI-1 περιλαμβάνει την εκτεταμένη «πίεση» του ορίου από τον όγκο, το WPOI-2 τις ευρείες δακτυλιοειδείς προσεκβολές του όγκου ή ξεχωριστές μεγάλες νησίδες καρκινικών κυττάρων, το WPOI-3 εμφανίζει πιο επιθετικές νησίδες με παραπάνω από 15 καρκινικά κύτταρα, το WPOI-4 μικρές νησίδες από καρκινικά κύτταρα, λιγότερα από 5, ή λωρίδες καρκινικών κυττάρων και τέλος το WPOI-5 δείχνει όγκο δορυφόρο (tumor satellite) χώρια από την κύρια μάζα του πρωτοπαθούς όγκου σε απόσταση πάνω από 1 mm. Το WPOI-5 θεωρείται το χειρότερο πρότυπο διήθησης, γιατί έχει συνδεθεί με χειρότερα ποσοστά επιβίωσης, ενώ φαίνεται ότι πιθανώς το WPOI-4 είναι το πιο διαδεδομένο. [37]

Μία άλλη σταδιοποίηση από τον WHO περιλαμβάνει τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, όπου το 1 αντιπροσωπεύει τον καλώς διαφοροποιημένο όγκο, το 2 τον μετρίως και το 3 τον πτωχά διαφοροποιημένο όγκο. Συνήθως, οι grade 3 όγκοι εμφανίζονται ως πιο επιθετικοί με χειρότερα ποσοστά επιβίωσης, σε σύγκριση με τους καλύτερα διαφοροποιημένους όγκους, ωστόσο εμφανίζουν συνολικά καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης στην ακτινοθεραπεία. [38]

Το TNM σύστημα είναι το πιο διαδεδομένο, καθώς συνδυάζει διάφορα χαρακτηριστικά τόσο του πρωτοπαθούς όγκου, όσο και των διηθημένων λεμφαδένων και την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων και προσφέρει ικανοποιητική διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών, άρα και τον σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπείας. Θεωρείται σημαντική η περαιτέρω βελτίωση του συστήματος ταξινόμησης, πιθανώς με την ένταξη και άλλων καινούργιων κλινικών και παθολογοανατομικών όρων, όπως είναι τα υγιή χειρουργικά όρια εκτομής, καθώς και η διαφοροποίηση πιθανώς της σταδιοποίησης ανάλογα με την συγκεκριμένη υποπεριοχή της στοματικής κοιλότητας, όπου ανευρίσκεται η πρωτοπαθής εστία. [33]

Η εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων την στιγμή της διάγνωσης, M1, άρα δηλαδή η ύπαρξη IVb σταδίου νόσου σχετίζεται με πολύ πτωχή επιβίωση, συνήθως 3 με 6 μήνες από την διάγνωση και η επίπτωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων την στιγμή της διάγνωσης σε ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας υπολογίζεται περίπου στο 10 με 18%. [39]

Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας είναι κατά κύριο λόγο χειρουργική ιδανικά και μετά περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία στην περιοχή της βλάβης και φαρμακευτική χημειοθεραπευτική αγωγή. Η πιο σωστή προσέγγιση μετά την διάγνωση ενός ασθενούς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας είναι διαμέσου ογκολογικών συμβουλών σε

τεταρτοβάθμια νοσοκομειακά ιδρύματα, στα οποία συμμετέχουν χειρουργοί κεφαλής και τραχήλου ή γναθοχειρουργοί, ογκολόγοι, ακτινοθεραπευτές και κατά προτίμηση και λογοθεραπευτές για τον πλήρη σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου του ασθενούς βάσει του προφίλ του, όπως είναι η ηλικία και οι συννοσηρότητες και με κύριο γνώμονα το στάδιο της νόσου.

Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας επί υγιών ορίων παραμένει η συνηθέστερη θεραπεία και σε αρχικά στάδια μπορεί να είναι και η μόνη ενδεδειγμένη. Ακολουθώντας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αναλόγως το στάδιο της νόσου και την κατάσταση του ασθενούς η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία με χημειοθεραπεία χωρίς να προηγηθεί χειρουργείο.[40]

Μικροί, επιφανειακοί όγκοι, είτε *in situ* καρκινώματα είτε T1 όγκοι μπορούν να αφαιρεθούν διαμέσου της στοματικής κοιλότητας, χωρίς να χρειαστεί στην ουσία μείζονα επέμβαση, όπως συμβαίνει σε βλάβες που εντοπίζονται συνήθως πιο οπίσθια ή πιο εν τω βάθει ή που είναι πιο εκτεταμένες. Βλάβες που εντοπίζονται στο έδαφος του στόματος, στην κοιλιακή επιφάνεια της γλώσσας και στην αύλακα που σχηματίζεται μεταξύ του βλεννογόνου των ούλων και της παρειάς διηθούν πολύ εύκολα το περίστωο της κάτω γνάθου, ενώ η διήθηση της κάτω γνάθου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την διήθηση του κάτω γναθικού νεύρου και μετέπειτα την επέκταση της νόσου μέσω του περινευρίου στην βάση του κρανίου. Ωστόσο, είναι πολύ δύσκολο, ακόμα και με τα σύγχρονα μέσα, να εκτιμηθεί πάντα με ακρίβεια η πρόμη διήθηση της κάτω γνάθου. Σε περιπτώσεις όπου διηθείται μόνο ο φλοιός του οστού της κάτω γνάθου, συνήθως αφαιρείται μόνο τμηματικά το κομμάτι αυτό επί υγιών ορίων, ενώ το πιο μείζον χειρουργείο της τμηματικής γναθεκτομής πραγματοποιείται σε περίπτωση διήθησης του κάτω γναθικού, σε μείζονα διήθηση του σώματος της κάτω γνάθου, αν η πρωτοπαθής εστία εντοπίζεται στην κάτω γνάθο ή σε περίπτωση μεταστατικού όγκου στην κάτω γνάθο. [41]

Μία άλλη δύσκολη απόφαση κατά τον σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου του ασθενούς είναι το αν θα πραγματοποιηθεί ή όχι τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός ή όχι και αν πραγματοποιηθεί τι είδους λεμφαδενικός καθαρισμός θα είναι. Για να γίνουν κατανοητά τα είδη του λεμφαδενικού καθαρισμού στον τράχηλο, αλλά και για να είναι ξεκάθαρο σε ποιες περιπτώσεις εφαρμόζεται το καθένα θα πρέπει αδρά να περιγραφούν ανατομικά τα τραχηλικά λεμφαδενικά επίπεδα. Καταρχάς, το I τραχηλικό επίπεδο αφορίζεται από τον ωμοϋοειδή μυ άνωθεν και κάτωθεν από μία νοητή γραμμή που διέρχεται από το νοεϊδές οστό και πλαγίως από τους υπογνάθιους αδένες της κάθε πλευράς. Το επίπεδο Ia (υπογενείδιος ομάδα) περιλαμβάνει το υπογενείδιο τρίγωνο και τους λεμφαδένες που βρίσκονται ανάμεσα από τις δύο γαστέρες του διγαστρά. Σε αυτό το επίπεδο μεθίστανται συνήθως πρωτοπαθείς όγκοι από το έδαφος του στόματος, από τα πρόσθια δύο τρίτα της γλώσσας, από τις φαρυγγικές αποφύσεις της κάτω γνάθου και από το κάτω χείλος. Το επίπεδο Ib (υπογνάθια ομάδα) περιλαμβάνει υπογνάθιους λεμφαδένες που βρίσκονται προσθιοπλάγια από την πρόσθια γαστέρα του διγαστρά. Σε αυτό το επίπεδο μεθίστανται κυρίως όγκοι από την στοματική κοιλότητα, από την πρόσθια ρινική κοιλότητα, από τα μαλακά μόρια της μέσης γραμμής του προσώπου και από τον υπογνάθιο αδένα. Το επίπεδο II (άνω σφαγιτιδική ομάδα) αναφέρεται ως το επίπεδο των λεμφαδένων της σφαγιτιδικής αλύσου και βρίσκονται προσθίως του οπισθίου ορίου του στερνοκλειδομαστοειδούς μύος και όπισθεν του κατώτερου ορίου των υπογνάθιων αδένων. Το επίπεδο II διαχωρίζεται περαιτέρω σε επίπεδο IIa και IIb αναλόγως την θέση τους σε σχέση με το παραπληρωματικό νεύρο, έσω και έξω αυτού αντίστοιχα. Οι λεμφαδένες που βρίσκονται οπισθίως της έσω σφαγίτιδας και χωρίζονται από

αυτήν από μία παχιά περιτονία που περιλαμβάνει το παραπληρωματικό νεύρο ανήκουν στην Ib ομάδα. Στην άνω σφαγιτιδική ομάδα μεθίστανται όγκοι από την στοματική κοιλότητα, τον στοματοφάρυγγα, τον ρινοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα, τον λάρυγγα και την παρωτίδα. Το τραχηλικό λεμφαδενικό επίπεδο III (μέση σφαγιτιδική ομάδα) αφορίζεται άνωθεν από την οριζόντια γραμμή που διέρχεται από το υοειδές οστό και κάτωθεν από την οριζόντια γραμμή που διέρχεται από τον κρικοειδή χόνδρο, πρόσθια από το κατώτερο όριο του στερνοκλειδομαστοειδούς και πλαγίως έχει άμεση σχέση με το σημείο διαχωρισμού της κοινής καρωτίδας σε έσω. Σε αυτό το επίπεδο μεθίστανται όγκοι της στοματικής κοιλότητας, του στοματοφάρυγγα, του ρινοφάρυγγα, του υποφάρυγγα και του λάρυγγα. Το επίπεδο IV (κάτω σφαγιτιδική ομάδα, λεμφαδένες κάτω τριτημορίου της έσω σφαγίτιδας) εκτείνεται από το ύψος του κρικοειδούς χόνδρου έως την κλειδα και πλαγίως αφορίζεται από την κοινή καρωτίδα, πρόσθια από την μέση γραμμή και το οπίσθιο άκρο του οπίσθιου σκαληνού μυός. Σε αυτό το επίπεδο συνήθως δίνουν μεταστάσεις όγκοι ορμώμενοι από τον υποφάρυγγα, τον θυρεοειδή, την τραχηλική μοίρα του οισοφάγου και από τον λάρυγγα. Το επίπεδο V (ομάδα του οπίσθιου τριγώνου) αντιστοιχεί στο οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο, όπισθεν του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, και χωρίζεται περαιτέρω σε Va (λεμφαδένες του παραπληρωματικού νεύρου) και Vb (λεμφαδένες που περιλαμβάνουν τα εγκάρσια τραχηλικά αγγεία και υπερκλειδίοι λεμφαδένες). Περιλαμβάνει τους λεμφαδένες του κάτω ημίσεος του παραπληρωματικού νεύρου και της εγκάρσιας τραχηλικής αρτηρίας. Δέχεται μεταστάσεις από τον στοματοφάρυγγα, τον ρινοφάρυγγα, τον θυρεοειδή αδένα και το δέρμα του οπισθίου τριγώνου και του αυχένα. Το επίπεδο VI (ομάδα προσθίου-κεντρικού διαμερίσματος) περιλαμβάνει τους προτραχειακούς, προκρικοειδικούς, περιθυρεοειδικούς, συμπεριλαμβανομένων και των λεμφαδένων κατά μήκος των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων. και εντοπίζεται κάτω από το κατώτερο όριο του υοειδούς μέχρι την στερνική εντομή. Στο επίπεδο VI εντοπίζονται λεμφαδενικές μεταστάσεις από τον θυρεοειδή, τον λάρυγγα και την τραχηλική μοίρα του οισοφάγου. Τέλος το επίπεδο VII περιλαμβάνει τους λεμφαδένες του ανώτερου μεσοθωρακίου, ανάμεσα από τις δύο κοινές καρωτίδες, κάτω από το κατώτερο όριο της στερνικής εντομής μέχρι το επίπεδο της βραχιονοκεφαλικής φλέβας. Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας συνηθέστερα μεθίσταται στα επίπεδα I, II και III. [39]

Συμπερασματικά, οι διάφοροι τύποι λεμφαδενικού καθαρισμού είναι οι εξής: ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός κατά τον οποίο αφαιρούνται τα λεμφαδενικά επίπεδα I-V, ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς, η έσω σφαγίτιδα, το παραπληρωματικό νεύρο και ο υπογνάθιος αδένας. Μετά υπάρχουν διάφορα είδη τροποποιημένου λεμφαδενικού καθαρισμού. Στον τύπου I αφαιρούνται πέρα από τα επίπεδα I-V, ο στερνοκλειδομαστοειδής, η έσω σφαγίτιδα φλέβα και ο υπογνάθιος αδένας, ενώ διατηρείται το παραπληρωματικό νεύρο. Στον τύπου II αφαιρούνται τα επίπεδα I-V, η έσω σφαγίτιδα φλέβα, ο υπογνάθιος αδένας και διατηρείται ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς και το παραπληρωματικό νεύρο. Στον τύπου III αφαιρούνται τα επίπεδα I-V και ο υπογνάθιος αδένας και διατηρούνται ο στερνοκλειδομαστοειδής, η έσω σφαγίτιδα και το παραπληρωματικό νεύρο, ενώ μετά στον εκλεκτικό υπερωμοϋοειδικό λεμφαδενικό καθαρισμό αφαιρούνται τα λεμφαδενικά επίπεδα I-III και ο υπογνάθιος αδένας, ενώ οι υπόλοιπες προαναφερθείσες δομές διατηρούνται. [42]

Σε έναν ασθενή με κλινικά αρνητικό τράχηλο για μεταστάσεις (N0), η πιθανότητα διήθησης των επιπέδων V και VI είναι πολύ μικρή, άρα θεωρείται ασφαλές σε αυτές τις περιπτώσεις να διενεργηθεί επιλεκτικός λεμφαδενικός καθαρισμός, υπερωμοϋοειδικός (SOHND, supraomohyoid neck dissection), που αφορά δηλαδή τα επίπεδα I, II και III. Σε κάποιες περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων που εντοπίζονται στην γλώσσα θεωρείται αποδεκτό να γίνει προσπάθεια αφαίρεσης και του επιπέδου IV, καθώς εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά skip metastasis, δηλαδή απομακρυσμένων λεμφαδενικών μεταστάσεων αφήνοντας ενδιάμεσα επίπεδα ανεπηρέαστα. Κατά την διάρκεια του χειρουργείου πιθανοί διηθημένοι λεμφαδένες

στέλνονται για ταχεία βιοψία και σε περίπτωση που αυτή η βιοψία βγει θετική, τότε διενεργείται τελικά τροποποιημένος ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός, δηλαδή ο λεμφαδενικός καθαρισμός, ο οποίος συμπεριλαμβάνει τα τραχηλικά επίπεδα IV και V, με διατήρηση του παραπληρωματικού νεύρου εκτός από τις περιπτώσεις όπου είναι εμφανώς διηθημένο. Ο κλασικός ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός, δηλαδή αυτός που περιλαμβάνει την αφαίρεση των επιπέδων I-V, το παραπληρωματικό νεύρο και την απολίνωση της έσω σφαγίτιδας φλέβας έχει τα μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας, ωστόσο πλέον αποφεύγεται λόγω της μεγάλης νοσηρότητας και μετεγχειρητικής αποκατάστασης. Η προσθήκη της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έχει βελτιώσει θεαματικά τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών μετά από έναν τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων που εντοπίζονται στην μεσότητα θα πρέπει να διενεργούνται αμφοτερόπλευροι λεμφαδενικοί καθαρισμοί, λόγω αυξημένης πιθανότητας αμφοτερόπλευρων τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.[41]

Μία άλλη πιο σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση στην διαχείριση ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και κλινικός N0 τράχηλο είναι η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (sentinel lymph node biopsy, SLNB), έναντι του εκλεκτικού λεμφαδενικού καθαρισμού, και φαίνεται ότι μπορεί να ανιχνεύσει μεταστάσεις στους λεμφαδένες με μία ευαισθησία της τάξεως του 86-94%. Θεωρείται πλέον μία ασφαλής εναλλακτική στον λεμφαδενικό καθαρισμό σε αυτές τις περιπτώσεις, καθώς μειώνει την νοσηρότητα από τα επακόλουθα ενός μείζονος χειρουργείου, αλλά μειώνει ταυτόχρονα και το κόστος νοσηλείας και θεραπείας του ασθενούς και προς το παρόν είναι διαθέσιμη σε συγκεκριμένα κέντρα παγκοσμίως που διαχειρίζονται ετησίως πολλούς ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.[43] Ο κίνδυνος εμφάνισης τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων σε έναν N0 τράχηλο ανέρχεται περίπου στο 20-30%, άρα ο εκλεκτικός λεμφαδενικός καθαρισμός, που σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται ακόμα η πιο ενδεδειγμένη και άρα και η θεραπεία εκλογής, σε ένα ποσοστό περίπου 70% θεωρείται «overtreatment» με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές. Η λογική της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού είναι ευρέως διαδεδομένη σε κάποιους όγκους, όπως στον καρκίνο του μαστού και στο μελάνωμα και στηρίζεται στο γεγονός ότι ο λεμφαδένας φρουρός είναι ο πρώτος λεμφαδένας, ο οποίος διηθείται αρχικά, άρα είναι και αυτός ο οποίος βρίσκεται σε μεγαλύτερο ρίσκο μετάστασης. Συνεπώς, μία αρνητική βιοψία λεμφαδένα φρουρού υποδεικνύει ότι ο εκλεκτικός λεμφαδενικός καθαρισμός μάλλον στην προκειμένη περίπτωση είναι περιττός. [44]

Σε ορισμένες περιπτώσεις μετά από την χειρουργική εξαίρεση του όγκου μπορεί να χρειαστεί επανορθωτική χειρουργική προκειμένου να καλυφθεί το έλλειμμα και ο ασθενής να είναι πλήρως λειτουργικός. Σε μικρούς όγκους μπορεί αυτό να επιτευχθεί ακόμα και με πρωτογενή σύγκλιση των δύο άκρων είτε με ελεύθερα δερματικά μοσχεύματα. Σε πιο προχωρημένου σταδίου όγκους, η αφαίρεση των οποίων προκαλεί μεγαλύτερα και πιο πολύπλοκα ελλείμματα, μπορεί να είναι απαραίτητη η χρήση αγγειούμενων ελεύθερων μοσχευμάτων. Συνήθεις πρακτικές είναι σε χάσματα που δημιουργούνται μετά από την αφαίρεση πρωτοπαθών όγκων που εντοπίζονται στην γλώσσα, στο έδαφος του στόματος και στο οπισθογόμφιο τρίγωνο είναι τα ελεύθερα αγγειούμενα μοσχεύματα από την κερκίδα, ενώ μετά από μία τμηματική γναθεκτομή συνήθως χρησιμοποιούνται ελεύθερα αγγειούμενα μοσχεύματα από την περόνη και φυσικά τέτοιου είδους αποκαταστάσεις σε αυτά τα ογκολογικά χειρουργεία θα πρέπει να διενεργούνται από έμπειρους επανορθωτικούς χειρουργούς.[45]

Ακτινοθεραπεία

Ενώ η χειρουργική θεραπεία θεωρείται το standard of care σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες δύναται να πραγματοποιηθεί, η ακτινοθεραπεία έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια και μπορεί να εφαρμοστεί είτε σε αρχικά στάδια ως μονοθεραπεία αντί του χειρουργείου, σε ασθενείς με όγκους T2 ή T3, οι οποίοι όμως δεν δύνανται να χειρουργηθούν ή δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν, σε προχωρημένου σταδίου όγκους, μαζί με χημειοθεραπεία, που έχουν κριθεί ως ανεγχείρητοι, ως adjuvant θεραπεία σε κάποιες περιπτώσεις, δηλαδή μετά από το χειρουργείο είτε ακόμα και ως θεραπεία διάσωσης σε νόσο, η οποία δεν περιορίζεται ή και σε υποτροπή της νόσου. [41]

Η χρήση της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (postoperative radiotherapy- PORT) θεωρείται απαραίτητη σε περιπτώσεις, όπου λόγω συγκεκριμένων παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του όγκου, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα τοπικής υποτροπής της νόσου. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι αν καταρχάς ο πρωτοπαθής όγκος θεωρείται σταδίου T3 ή T4, αν τα χειρουργικά όρια εκτομής θεωρούνται είτε “διακινδυνευμένα” (δηλαδή κάτω από 5mm απόσταση) είτε διηθημένα, αν υπάρχει λεμφαγγειακή ή περινευρική διήθηση από τον όγκο είτε αν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες με ή χωρίς στοιχεία διήθησης της λεμφαδενικής κάψας (ENE) [46] Οι ασθενείς που έχουν μικροσκοπικώς διηθημένα όρια εκτομής και ENE θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για υποτροπή και σε αυτές τις περιπτώσεις πέρα από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία προτείνεται και η πραγματοποίηση χημειοθεραπείας. Ο χρόνος έναρξης της PORT μετά το χειρουργείο είθισται να είναι περίπου στις τέσσερις με έξι εβδομάδες από το χειρουργείο με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν υποφέρει ακόμα από πιθανές μετεγχειρητικές επιπλοκές. Διαστήματα έναρξης ακτινοθεραπείας μεγαλύτερα των έξι εβδομάδων έχει φανεί ότι συνδέονται με αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής της νόσου. [47]

Η ακτινοθεραπεία ως πρωταρχική θεραπεία, είτε με είτε χωρίς χημειοθεραπεία, έναντι του χειρουργείου δεν αποτελεί μία συνήθη κλινική πρακτική στην καθημέρα πράξη, ωστόσο μπορεί να έχει θέση σε περιπτώσεις όγκων μικρού σταδίου ώστε να αποφευχθεί μία επικείμενη του χειρουργείου δυσλειτουργία ή αισθητικό έλλειμμα, είτε σε περίπτωση ασθενών που δεν είναι καλοί υποψήφιοι για χειρουργείο, λόγω σοβαρών συννοσηροτήτων ή λόγω κακού performance status, είτε σε περίπτωση υποτροπής όγκου, για τον οποίο είχε πραγματοποιηθεί χειρουργική αφαίρεση στο παρελθόν και άρα το επαναληπτικό χειρουργείο κρίνεται αδύνατο, είτε τελικά λόγω προτίμησης και επιθυμίας του ίδιου του ασθενούς.[48]

Η βραχυθεραπεία αποτελεί μία εναλλακτική μορφή ακτινοθεραπείας έναντι της ευρέως γνωστής στο κοινό εξωτερικής ακτινοθεραπείας και η διαφορά τους έγκειται στην εγγύτητα της πηγής των δεσμών σε σχέση με την περιοχή- στόχο, άρα και η κατανομή τους συγκεντρώνεται σε αυτό το συγκεκριμένο σημείο, χωρίς να προσβάλλει ιδιαίτερα τους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς. Συνεπώς, έχει κερδίσει έδαφος αυτή η μέθοδος ακτινοθεραπείας λόγω της μείωσης των επιπλοκών που μπορεί να έχει η κλασική ακτινοθεραπεία. Η βραχυθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε πολύ πρώιμους καρκίνους είτε μετεγχειρητικά είτε ως μέθοδος «ενίσχυσης» της δράσης της εξωτερικής ακτινοθεραπείας, η οποία εδώ και αρκετά χρόνια έχει καθιερωθεί να είναι η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), κατά την οποία οι δέσμες της ακτινοθεραπείας δεν στοχεύουν σε όλες τις περιοχές με την ίδια ένταση, αλλά με την βοήθεια ενός γραμμικού επιταχυντή, έχουν την δυνατότητα να αναγνωρίζουν κατά κάποιο τρόπο τις φυσιολογικές και τις παθολογικές περιοχές και να στοχεύουν με αυτό τον τρόπο τις παθολογικές περιοχές. [49]

Μία άλλη προαναφερθείσα εναλλακτική είναι η ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία μαζί με χημειοθεραπεία (concomitant chemoradiotherapy, CCRT), η οποία συνήθως χρησιμοποιείται σε πιο προχωρημένου σταδίου καρκίνους και εμφανίζει ικανοποιητικά αποτελέσματα ελέγχου

της νόσου. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι στην ταυτόχρονη χρήση και των δύο αυτών θεραπειών μαζί, πως αυξάνονται τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών από την ακτινοθεραπεία. Οι παρενέργειες αυτές είναι πιο συχνές αν χρειάζεται αμφοτερόπλευρη ακτινοβολή, όμως τις περισσότερες φορές είναι αυτοπεριοριζόμενες. Οι πιο συχνές είναι η οστεοραδιονέκρωση της κάτω γνάθου, η ξηροστομία, επειδή συμπεριλαμβάνονται και οι σιελογόνοι αδένες στην ακτινοβολή, η δυσφαγία και η ελκωτική ουλοστοματίτιδα. Η οστεοραδιονέκρωση της κάτω γνάθου είναι η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να προκύψει από την ακτινοθεραπεία, αλλά ευτυχώς εμφανίζεται σχετικά σπάνια και σχετίζεται με αυξημένη δόση ακτινοβολήσης πάνω από 50-60 Gy και συνήθως όταν εφαρμόζεται η ακτινοθεραπεία σε εκτεταμένη περιοχή. Η χρήση της IMRT έχει μειώσει πάρα πολύ τα ποσοστά εμφάνισης αυτής της επιπλοκής. Επίσης, η προσεκτική οδοντική υγιεινή και η διακοπή του καπνίσματος πριν την έναρξη των συνεδριών της ακτινοθεραπείας μειώνουν την συχνότητα εμφάνισης της οστεοραδιονέκρωσης. [46]

Χημειοθεραπεία

Συνήθως η χημειοθεραπεία δίνεται μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία (concurrent chemoradiation therapy- CCRT) είτε ως πρωταρχική θεραπεία σε ασθενείς, οι οποίοι δεν δύνανται να χειρουργηθούν, είτε ως induction chemotherapy, δηλαδή ως αρχική θεραπεία πριν την οποιαδήποτε τοπική θεραπεία για τοποπεριοχικό έλεγχο της νόσου, συνήθως στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας είτε ως θεραπεία στην υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο, είτε ως παρηγορητική θεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο, με κακό performance status και που δεν είναι καλοί υποψήφιοι για να υποβληθούν σε συνεδρίες ακτινοθεραπείας. Η adjuvant χημειοθεραπεία σαν μονοθεραπεία, μετά από το χειρουργείο, για μείωση των μεταστάσεων, έχει βρεθεί ότι δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση. [50]

Στο πλαίσιο χρήσης της χημειοθεραπείας σύγχρονα με ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως σαν μέσο «ευαισθητοποίησης» των ιστών στην ακτινοθεραπεία με σκοπό την μείωση της πιθανότητας αντοχής στην ακτινοθεραπεία. Έχουν πραγματοποιηθεί δύο μεγάλες έρευνες, με αντικρουόμενα ωστόσο αποτελέσματα, αλλά και με διαφορές όσον αφορά το σχεδιασμό των πρωτοκόλλων των μελετών, που ερευνούν την διαφορά χορήγησης ακτινοθεραπείας μόνο σε σχέση με την ταυτόχρονη χορήγηση χημειο- και ακτινοθεραπείας, η RTOG9501 και η EORTC. Συμπερασματικά, και από τις δύο μελέτες αυτές προκύπτει ότι η CCRT έχει συνολικά όφελος σε ασθενείς με διήθηση της λεμφαδενικής κάψας στους μεταστατικούς λεμφαδένες και σε αυτούς με θετικά όρια εκτομής, ενώ δεν βρέθηκε βελτίωση στην επιβίωση στους ασθενείς με άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως περινευρική διήθηση. Και οι δύο ανωτέρω μελέτες χρησιμοποίησαν σαν χημειοθεραπευτικό σχήμα την μονοθεραπεία με υψηλές δόσεις σισπλατίνης (100 mg/m²), χωρίς όμως να υπάρχει πλήρης συμφωνία επί αυτού. Η σισπλατίνη σε υψηλές δόσεις είναι η μόνη που υποστηρίζεται από κλινικές μελέτες φάσης III αν και συσχετίζεται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η οξεία νευροαισθητήριος βαρηκοΐα, η ναυτία, οι έμετοι και η περιφερική νευροπάθεια, καθώς και όπως προαναφέρθηκε, η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ειδικά σε υψηλές δόσεις, μαζί με ακτινοθεραπεία, αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χρήση της ακτινοθεραπείας. [51],[52] Εναλλακτικά της σισπλατίνης στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η σετουξιμάμπη, ένας μονοκλωνικός παράγοντας έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα (anti-EGFR) σε ασθενείς που δεν είναι σε καλή κλινική κατάσταση ώστε να λάβουν θεραπεία υψηλών δόσεων σισπλατίνης, όμως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον καρκίνο της στοματικής

κοιλότητας και για αυτό τον λόγο προς το παρόν δεν έχει θέση σε αυτή την υποπεριοχή της κεφαλής- τραχήλου. [50]

Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σαν πρωταρχική θεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι θεωρούνται ανεγχείρητοι. Σε αυτή την περίπτωση το προτεινόμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα είναι η σισπλατίνη (100 mg/m²) ανά τρεις εβδομάδες, στο σύνολο τρεις κύκλοι, με τις πιθανές συνοδές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για αυτό τον λόγο πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φάσης III, μη κατωτερότητας (non inferiority clinical trial), η οποία συνέκρινε την χορήγηση υψηλών δόσεων σισπλατίνης ανά τρεις εβδομάδες σε σχέση με την χορήγηση χαμηλότερων δόσεων σισπλατίνης (30 mg/m²) σε εβδομαδιαία βάση σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η κλινική αυτή δοκιμή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων σισπλατίνης οδηγεί σε μείωση των τοπικοπεριοχικών υποτροπών σε ποσοστό 42%, άρα και η χορήγηση της έναντι της εβδομαδιαίας σε χαμηλότερες δόσεις, είναι προτιμητέα. [53]

Στην χημειοθεραπεία έναρξης (induction chemotherapy), δηλαδή αυτή που δίδεται στην αρχή πριν τον τοπικό έλεγχο της νόσου, με σκοπό να μειώσει τις πιθανές υποτροπές, αλλά και να «μειώσει» την πρωτοπαθή νόσο σε στάδιο (downstaging) , έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως είναι η 5-φθοριουρακίλη (5-FU) και η δοσεταξέλη. Η προσθήκη της δοσεταξέλης στο χημειοθεραπευτικό σχήμα έναρξης μαζί με σισπλατίνη και 5-FU βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. [54] Ωστόσο, υπάρχει ασάφεια αν η χημειοθεραπεία έναρξης με τους τρεις αυτούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (TPF induction) μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς σε σχέση με το αν τους δινόταν μόνο η πρωταρχική θεραπεία με σισπλατίνη και ακτινοθεραπεία. Για αυτό τον λόγο διενεργήθηκε η μελέτη DeCIDE, η οποία εισήγαγε 280 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και N2/N3 τράχηλο, στην οποία η μία ομάδα έλαβε κανονικά πρωταρχική θεραπεία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων σισπλατίνης και η άλλη ομάδα έλαβε TPF induction chemotherapy (σισπλατίνη, δοσεταξέλη, 5-FU) ακολοθούμενη από δύο κύκλους χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη, 5-φθοριουρακίλη και υδροξυουρία και έδειξε τελικά πως δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα σε αυτές τις δύο ομάδες. [55]

Στην μεταστατική νόσο, πάλι συνήθως χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση την πλατίνη, είτε την σισπλατίνη είτε την καρμιοπλατίνη, οι οποίες μεταξύ τους έχουν διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών με την καρμιοπλατίνη να έχει αυξημένο κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών, ωστόσο με πολύ μειωμένα ποσοστά των υπολοίπων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την σισπλατίνη, άρα η καρμιοπλατίνη χρησιμοποιείται συχνότερα σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Έχουν δοκιμασθεί στα πλαίσια των κλινικών μελετών διάφοροι συνδυασμοί με βάση την πλατίνη, όπως είναι η προσθήκη 5-FU, είτε ακόμα και η χορήγηση χημειοθεραπευτικών σχημάτων χωρίς καθόλου την χρήση πλατίνης, όπως είναι η χορήγηση γκεμισιταμπίνης ή πακλιταξέλης, χωρίς ακόμα να υπάρχει συνάφεια ως προς τα αποτελέσματα. [50] Η μελέτη φάσης III EXTREME (Erbix in first line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer) εισήγαγε στην δοκιμή 442 ασθενείς με υποτροπιάζων ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής τραχήλου, εκ των οποίων το 20% των ασθενών έπασχε από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με μία πλατίνη, είτε σισπλατίνη είτε καρμιοπλατίνη, μαζί με 5-FU και είχαν χωριστεί σε δύο γκρουπ, εκ των οποίων το ένα λάμβανε την ανωτέρω θεραπεία, ενώ το άλλο γκρουπ λάμβανε αυτή την θεραπεία μαζί με σετουξιμάμπη. Σε αυτή την κλινική δοκιμή δόθηκαν έξι χημειοθεραπευτικοί κύκλοι συνολικά και μετά μπορούσε να συνεχιστεί η θεραπεία με μονοθεραπεία με σετουξιμάμπη, ως θεραπεία

συντήρησης. Στην ομάδα η οποία ελάμβανε σετουξιμάπη φάνηκε μία σημαντική αύξηση της επιβίωσης από 7,4 μήνες σε 10,1 μήνες, χωρίς να αυξηθεί σημαντικά η χημειοθεραπευτική τοξικότητα.[56] Με αυτή την πολύ σημαντική μελέτη, έλαβε έγκριση η σετουξιμάπη από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-FU.

Ανοσοθεραπεία

Τα τελευταία χρόνια έχει ξεκινήσει η διαδεδομένη χρήση στην ογκολογία των λεγόμενων «checkpoint inhibitors», δηλαδή των αναστολέων του κυτταρικού κύκλου και σε πολλές περιπτώσεις έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Στην περίπτωση του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο σε μεταστατικό ή υποτροπιάζων καρκίνο, που εμφάνισαν πρόοδο της νόσου (disease progression) μετά την πρώτη γραμμή θεραπείας με πλατίνα. [50]

Η ανοσοθεραπεία που βρίσκεται σε χρήση στην κλινική πράξη είναι οι αναστολείς του PD-1 ή του υποδοχέα του, του PD-L1. Το PD-1 είναι ένας υποδοχέας που εκφράζεται στα Β-κύτταρα, στα Τ-κύτταρα και στα NK-κύτταρα (natural killer cells). Η λειτουργία του, αφού συνδεθεί με τους προσδέτες του, το PD-L1 και PD-L2, είναι να μειώνει την ανοσολογική απόκριση μειώνοντας στην έκφραση των Τ-κυττάρων. Οι προσδέτες PD-L1 και PD-L2 εκφράζονται από διαφορετικά κύτταρα στο ανθρώπινο σώμα, καθώς και από τα καρκινικά κύτταρα. Για αυτό τον λόγο, έχουν αναπτυχθεί διάφορα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία προσδένονται είτε στο PD-1 είτε στο PD-L1 διαταράσσοντας έτσι την αλληλεπίδραση τους και άρα και την επικείμενη ανοσολογική καταστολή. Οι PD-1, PD-L1 αναστολείς δεν προκαλούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χρήση χημειοθεραπείας, αλλά έχουν τελείως διαφορετικό προφίλ παρενεργειών, προκαλώντας αυτοάνοσες εκδηλώσεις, με πιο συχνή την αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και μετά έχουν σειρά το εξάνθημα, η διάρροια, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η προσβολή της υπόφυσης και η πνευμονίτιδα. Συνήθως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα μονοκλωνικά αυτά αντισώματα είναι γενικά σπάνιες όταν χρησιμοποιούνται σαν μονοθεραπεία, αλλά αν δεν αναγνωριστούν εγκαίρως μπορούν να αποδειχθούν μοιραίες. [57]

Τα πιο ευρέως διαδεδομένα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι το nivolumab, το pembrolizumab και το atezolizumab και μάλιστα το nivolumab και το pembrolizumab έχουν λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) από το 2016 για την χρήση του σε υποτροπιάζων ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μετά από την αποτυχία της πρώτης γραμμής του χημειοθεραπευτικού σχήματος με πλατίνα, σε περιπτώσεις ασθενών που τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν το PD-L1 σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%, στηριζόμενος στα αποτελέσματα δύο πολύ μεγάλων κλινικών δοκιμών που είχαν πραγματοποιηθεί, την KEYNOTE-012 (NCT01848834) και την CheckMate 141 (NCT02105636). Το 2019 δόθηκε, ωστόσο, έγκριση από τον FDA σε περιπτώσεις υποτροπιάζοντος, ανεγχείρητου ή και μεταστατικού καρκίνου κεφαλής και τραχήλου για χρήση του pembrolizumab ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε συνδυασμό με πλατίνα ή με φθοριοουρακίλη, χωρίς να χρειάζεται η παθολογοανατομική μελέτη της έκφρασης του PD-L1, ή ακόμα και σαν μονοθεραπεία στην παραπάνω κατηγορία ασθενών, που έχουν, όμως, PD-L1 score ≥ 1 (CPS= combined positive score) βασισμένο στα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής KEYNOTE-048 (NCT02358031). [58]

Παρακολούθηση- follow up

Οι ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας έχουν αυξημένη πιθανότητα τοποπεριοχικών υποτροπών και κίνδυνο ανάπτυξης δευτέρων πρωτοπαθών όγκων, κυρίως στην αναπνευστική οδό, με σχετικά μειωμένο κίνδυνο απομακρυσμένων μεταστάσεων και αυτό κάνει απαραίτητη την τακτική παρακολούθησή τους κατά την διάρκεια των θεραπειών, αλλά και μετά το πέρας αυτών.[59] Θα πρέπει οι ασθενείς να διακόψουν οπωσδήποτε το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, αφού αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη δευτέρου πρωτοπαθούς όγκου. [60]Συνήθως η παρακολούθηση με απεικόνιση, κυρίως αξονική και PET scan πραγματοποιείται ανά τρεις με έξι μήνες, ενώ δεν είναι απαραίτητο η απεικόνιση κάθε φορά να περιλαμβάνει και αξονική τομογραφία θώρακος και η απόφαση αυτή εξαρτάται κυρίως από το αν ο ασθενής έχει ιστορικό καπνίσματος ή όχι, καθώς και τον έλεγχο των θυρεοειδικών ορμονών ειδικά αν έχει πραγματοποιηθεί ακτινοβολήση της περιοχής του τραχήλου. Τέλος, ο ασθενής προκειμένου να λάβει την καλύτερη δυνατή ολιστική θεραπεία, αλλά και να απολαμβάνει μία ικανοποιητική ποιότητα ζωής, θα πρέπει να συμβουλευτεί επιπλέον διατροφολόγο, λογοθεραπευτή και πιθανώς και οδοντίατρο.[20]

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχει βελτιωθεί κατά πολύ η συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας εκ πλακωδών κυττάρων σε σχέση με παλαιότερα έτη και υπολογίζεται πλέον ότι η 5-ετής συνολική επιβίωση των ασθενών αυτών ανέρχεται στο 63%. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην βελτίωση αφενός των χειρουργικών τεχνικών, με την δυνατότητα διενέργειας πιο εκτεταμένων χειρουργείων, λόγω της προόδου της επανορθωτικής χειρουργικής και την εισαγωγή του εκλεκτικού λεμφαδενικού καθαρισμού σε περιπτώσεις κλινικά μη διηθημένων τραχηλικών λεμφαδένων, και αφετέρου λόγω της βελτίωσης της μετεγχειρητικής θεραπείας, τόσο της ακτινοθεραπείας όσο και της χημειοθεραπείας και την εισαγωγή της ανοσοθεραπείας για τους ασθενείς με υποτροπιάζων ή μεταστατικό καρκίνο. Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας θα εμφανίσει τοποπεριοχική υποτροπή, ενώ σε αυτούς τους πρωτοπαθείς όγκους είναι πιο ασυνήθεις οι απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ συνεχίζει να παραμένει το πιο ισχυρό προγνωστικό σημείο επιβίωσης η ύπαρξη διήθησης ή μη των τραχηλικών λεμφαδένων. Άλλοι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης είναι η διήθηση του μαστηρίου διαστήματος, αλλά και παθολογοανατομικά ευρήματα, όπως είναι η διήθηση των ορίων εκτομής, η διήθηση της λεμφαδενικής κάψας (extracapsular spread), καθώς και νεότεροι όροι, οι οποίοι είναι υπό μελέτη, όπως είναι η λεμφαγγειακή και η περινευρική διήθηση, καθώς και το lymph node ratio (LNR), το οποίο είναι και το βασικό αντικείμενο μελέτης αυτής της εργασίας.[20]

Το lymph node ratio (LNR) ή αλλιώς lymph node density (LND) , όπως υποδεικνύει και το όνομα του καθ' αυτό είναι ένα κλάσμα, του οποίου ο παρονομαστής είναι το σύνολο των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν κατά τον λεμφαδενικό καθαρισμό και ο αριθμητής είναι ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων από το σύνολο των εξαιρεθέντων. Αυτός ο ορισμός έχει βρεθεί σε άλλους καρκίνους, όπως στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στον καρκίνο του μαστού και της ουροδόχου κύστεως, ότι έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία, και για αυτό τον λόγο άλλωστε ερευνάται αν η εφαρμογή του έχει νόημα να επεκταθεί και σε άλλους καρκίνους, όπως είναι αυτός της στοματικής κοιλότητας, με σκοπό την περαιτέρω και καλύτερη σταδιοποίηση των ασθενών ώστε να λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί την πλέον κατάλληλη και ενδεδειγμένη θεραπεία ανάλογα με το στάδιο της νόσου τους. [61] Η πιθανή καταλληλότητα του LNR ως προγνωστικό δείκτη έγκειται στο γεγονός ότι ενσωματώνει σαν δείκτης τρεις παράγοντες. Ο πρώτος είναι παράγοντες που σχετίζονται με τον πρωτοπαθή

όγκο (tumor) και είναι ο αριθμός των διηθημένων από τον όγκο λεμφαδένων, ο δεύτερος είναι παράγοντες που σχετίζονται με το χειρουργείο και την έκταση αυτού, δηλαδή πόσο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός διενεργήθηκε, και τρίτο παράγοντες που σχετίζονται με την παθολογοανατομική εκτίμηση των δειγμάτων, πόσο πλήρης ή μη ήταν. [62]

Ειδικό Μέρος

Υλικά και Μέθοδοι

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε βάσει των PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) guidelines.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το πρωτόκολλο της μελέτης είχε συζητηθεί και συμφωνηθεί εξαρχής από όλους τους συγγραφείς.

Καταρχάς, για την εκπόνηση αυτής της εργασίας έπρεπε να οριστούν τα PICOS (P=population, I=intervention, C=comparability, O=outcome, S=study design). Το P, δηλαδή ο πληθυσμός μας είναι οι ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και διηθημένους τραχηλικούς λεμφαδένες, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Το I, η παρέμβαση είναι ο λεμφαδενικός καθαρισμός, ο οποίος μπορεί να είναι εκλεκτικός, ριζικός, τροποποιημένος ριζικός ή και αμφοτερόπλευρος. Το C, δηλαδή τα δύο εξεταζόμενα γκρουπ, που αντιπαραβάλλονται, είναι αφενός οι ασθενείς με χαμηλό LNR και αφετέρου οι ασθενείς με υψηλό LNR (high vs low). Το O, το outcome είναι η επιβίωση των ασθενών, το οποίο μπορεί να εκφραστεί με διάφορα τελικά καταληκτικά σημεία (endpoints), όπως είναι τα: overall survival, disease-specific survival, locoregional disease-free survival, local recurrence free survival. Το S, το study design, αναφέρεται στο είδος των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν μελέτες παρατήρησης, είτε μελέτες κοόρτης είτε μελέτες ασθενών- μαρτύρων και παρεμβατικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, τυχαιοποιημένες ή μη.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας των μελετών (eligibility criteria) ορίστηκαν ως εξής. Όλες οι επιλέξιμες μελέτες θα πρέπει να είναι ως προς τον σχεδιασμό τους, είτε μελέτη παρατήρησης, κοόρτης, συμπεριλαμβανομένης και της αναδρομικής μελέτης κοόρτης ή ασθενών-μαρτύρων, καθώς και κλινικές δοκιμές, τυχαιοποιημένες ή μη (RCTs ή nonRCTs), ενώ αποκλείστηκαν case control μελέτες, ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας (reviews), μετά-αναλύσεις, γράμματα προς τον εκδότη ή περιλήψεις. Επιπλέον θα πρέπει απαραίτητα να αναφέρουν ότι ο πληθυσμός των ασθενών που μελετάται πάσχει από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και έχει υποβληθεί σε έναν τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό, έχουν θετικούς λεμφαδένες κατά την παθολογοανατομική εξέταση του δείγματος και τέλος να αναφέρουν απαραίτητα το τελικό καταληκτικό σημείο, άρα την επιβίωση των ασθενών, η οποία να εκφράζεται ως προς το LNR των ασθενών. Η γλώσσα αναζήτησης ήταν κατά βάση η Αγγλική, αλλά και οποιαδήποτε άλλη ξένη γλώσσα ήταν αποδεκτή αν η μετάφραση ήταν δυνατή. Σε περίπτωση όπου υπήρχαν πάνω από δύο μελέτες που χρησιμοποιούσαν ως δείγμα τον ίδιο πληθυσμό, επιλεγόταν η πιο πρόσφατη μελέτη ή αυτή που χρησιμοποιούσε το μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, εκτός από περιπτώσεις όπου μετρούνταν διαφορετικά τελικά καταληκτικά σημεία. Σε περιπτώσεις μελετών, όπου χρησιμοποιούταν δύο διαφορετικά σημεία σύγκρισης των ασθενών με βάση το LNR (cut-off points), γινόταν χρήση του μικρότερου για την μετά-ανάλυση μας και τον διαχωρισμό των ασθενών σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου με βάση το LNR (high vs low LNR).

Η αναζήτηση των μελετών έγινε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (Ζ.Γ., Σ.Δ.) και όπου υπήρχε διαφωνία ως προς την επιλεξιμότητα ή μη μίας μελέτης, λυνόταν από τρίτο ανεξάρτητο ερευνητή (Θ.Ν.Σ.) από τις εξής βάσεις δεδομένων: PubMed, Google Scholar, Cochrane, EMBASE, Clinical trials.gov, καθώς και από άλλες πηγές, όπως παρουσιάσεις συνεδρίων και αδημοσίευτες διατριβές. Η καταληκτική ημερομηνία επιλογής των επιλέξιμων μελετών ήταν η 20^η Δεκεμβρίου του 2020.

Ο αλγόριθμος αναζήτησης μελετών στο PubMed ήταν ο εξής:

((node OR nodal) AND (ratio OR density)) AND oral AND (carcinoma OR carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR malignant OR malignancy) AND (Prognosis OR Prognostic OR Outcome OR fatal OR OS OR mortality OR fatality OR death OR survival OR PFS OR DFS OR DSS OR progression OR TTP OR EFS OR recurrence OR LRF)

Δεν υπήρχαν όρια στην αναζήτηση, καθώς ο αλγόριθμος που εφαρμόστηκε ήταν όσο το δυνατόν πιο ευρύς ώστε να προκύψουν τα περισσότερα δυνατά, σχετιζόμενα με το θέμα, αποτελέσματα με στόχο να αποκαλυφθούν επιλέξιμα άρθρα, τα οποία μπορεί να περιέχουν «κρυφή» πληροφορία που να μην αναφέρεται στην περίληψη του άρθρου και να βρίσκεται στο πλήρες κείμενό του ή σε πίνακες που εμπεριέχονται σε αυτό.

Από το PubMed προέκυψαν 806 αποτελέσματα, από το Google Scholar ελέγχθηκαν τα πρώτα 2.000 αποτελέσματα, από το Cochrane library 185 αποτελέσματα συνολικά, από το EMBASE 74 αποτελέσματα και τέλος από το Clinical trials.gov 90 αποτελέσματα. Η επιλογή των επιλέξιμων μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση το διάγραμμα ροής (flow diagram) με βάση τα PRISMA guidelines.

Εξαγωγή των δεδομένων και «μέγεθος αποτελέσματος» (effect size)

Η εξαγωγή των δεδομένων των μελετών που περιλάμβανε γενικές πληροφορίες για την μελέτη, όπως το όνομα του πρώτου συγγραφέα, την χρονιά της δημοσίευσης και ειδικές πληροφορίες για την μελέτη, όπως ο τύπος της μελέτης, η περίοδος κατά την οποία διεξήχθη η μελέτη, ο συνολικός αριθμός των ασθενών, η μέση ηλικία των ασθενών, το ποσοστό των ανδρών, το cut-off που χρησιμοποίησε η κάθε μελέτη για το λεμφαδενικό πηλίκο (LNR) και την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου, ο τύπος της θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς, ο τύπος του λεμφαδενικού καθαρισμού στον οποίο και υπεβλήθησαν, ο συνολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, η μέση τιμή των θετικών λεμφαδένων, η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών (follow-up period), καθώς και θα πρέπει υποχρεωτικά να αναφέρουν αν εξαιρέσαν από την ανάλυσή τους τους ασθενείς, που δεν είχαν τελικά διηθημένους λεμφαδένες, άρα είχαν λεμφαδενικό πηλίκο 0 (LNR=0) ή στην περίπτωση που δεν τους είχαν εξαιρέσει, αν θα είχαμε επαρκή στοιχεία ώστε να εξάγουμε αποτελέσματα μόνο για τους ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες, όπως και σε περιπτώσεις πολυμεταβλητής ανάλυσης των δεδομένων (multivariate analysis) αν αναγραφόντουσαν οι παράγοντες προσαρμογής της ανάλυσης (adjustment factors).

Στην περίπτωση όπου υπήρχαν ελλιπή δεδομένα στις μελέτες, πραγματοποιήθηκε επικοινωνία δύο φορές με e mail (πρώτο e mail και ακολούθως μετά από μία εβδομάδα ένα e mail υπενθύμισης) με τους συγγραφείς προκειμένου να συλλεχθούν τα απαραίτητα δεδομένα για την ανάλυσή μας, όπως πραγματοποιήθηκε και για την δημοσίευση του Kim KY et al,

2017 [63], για την οποία δεν λάβαμε καμία απάντηση και για αυτό τον λόγο τελικώς και εξαιρέθηκε από την μετά-ανάλυσή μας.

Τα δεδομένα εξήχθησαν και καταγράφηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (Ζ.Γ., Α.Κ.) σε μία προκαθορισμένη και προσυμφωνημένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων και σε περιπτώσεις, όπου υπήρχε διχογνωμία η απόφαση λήφθηκε από έναν τρίτο ερευνητή (Θ.Ν.Σ.)

Όλες οι επιλέξιμες μελέτες ήταν μελέτες κοόρτης, είτε προοπτικές είτε αναδρομικές, για τις οποίες υπολογίστηκε το «μέγεθος του αποτελέσματος» με την μορφή του σχετικού κινδύνου (relative risk- RR) μαζί με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% confidence intervals- CIs) και σε περίπτωση όπου δεν δινόντουσαν, υπολογίστηκαν από τους ερευνητές με την μορφή δυαδικού πίνακα 2x2.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση περιλάμβανε μετά-ανάλυση (pooling) των επιλέξιμων μελετών με effect size το pooled RR (relative risk, σχετικός κίνδυνος), μαζί με μετά-παλινδρόμηση (meta-regression) και ανάλυση υποομάδων (subgroup analysis). Στις επιλέξιμες μελέτες εφαρμόστηκε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (random effects model), Der Simonian-Laird approach για τον υπολογισμό του συνολικού μεγέθους αποτελέσματος (pooled effect estimate), όπου στην συγκεκριμένη περίπτωση ήταν ο συνολικός σχετικός κίνδυνος (pooled relative risk), ο υπολογισμός του οποίου συνοδεύτηκε από τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs). Οι δύο ομάδες σύγκρισης ήταν οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες και υψηλό ηλικιακό θετικών λεμφαδένων σε σχέση με αυτούς με διηθημένους λεμφαδένες και χαμηλό λεμφαδενικό ηλικιακό (high LNR vs low LNR).

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών εξετάστηκε με τον δείκτη ετερογένειας I^2 , όπου πάνω από 50% σήμαινε σημαντική ετερογένεια, και με το Mantel- Hensel Q test, στην οποία $P < 0,05$ υποδείκνυε στατιστική σημαντική ετερογένεια. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων με βάση το «σημείο σύγκρισης» του λεμφαδενικού ηλικιακού (LNR cut-off). Μετά-παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε στις περιπτώσεις όπου στις υπό μελέτη μεταβλητές υπήρχαν πάνω από δέκα μελέτες προκειμένου να διευκρινιστεί αν το ποσοστό των ανδρών, η μέση ηλικία των ασθενών, το ποσοστό των ασθενών σε κάθε υποπεριοχή που εντοπίζεται η κακοήθεια της στοματικής κοιλότητας (άνω- κάτω χείλος, βλεννογόνος παρειάς, γλώσσα, ρίζα οδόντων, οπισθογόμφιο τρίγωνο, ούλα, σκληρά υπερώα και έδαφος του στόματος), το ποσοστό των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ριζικό ή τροποποιημένο ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό, η διάμεση τιμή των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, η διάμεση τιμή των θετικών λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν, το ποσοστό της εξωκαψικής διήθησης, το ποσοστό των θετικών ορίων εκτομής, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία και το έτος δημοσίευσης της κάθε μελέτης αν μετέβαλλαν την σχέση του λεμφαδενικού ηλικιακού με την επιβίωση. Όλη η στατιστική ανάλυση αυτής της μετά-ανάλυσης, καθώς και η μετά-παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού λογισμικού STATA/SE version 13 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Εκτίμηση της ποιότητας των μελετών και του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης

Για την εκτίμηση της ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση η κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) [64] για τις μελέτες κοόρτης που συμπεριλήφθηκαν, είτε προοπτικές είτε αναδρομικές. Όσον αφορά την επάρκεια ή μη της παρακολούθησης των ασθενών που εντάχθηκαν στην εκάστοτε έρευνα, θεωρήθηκε, πριν την έναρξη της βαθμονόμησης των μελετών, επαρκές να υπάρχει ένα ποσοστό συνολικής απόκρισης των ασθενών μεγαλύτερο ή ίσο του 90% και η περίοδος παρακολούθησής τους να διήρκεσε πάνω από 2 χρόνια, ώστε να θεωρείται ένα επαρκές διάστημα από το οποίο μπορούν να εξαχθούν σχετικά ασφαλή συμπεράσματα για τα καταληκτικά σημεία που όρισε η κάθε μελέτη. Ως «υψηλής» ποιότητας μελέτες χαρακτηρίστηκαν εκείνες που στην NOS είχαν μία τελική βαθμονόμηση της τάξεως του 7-9, ως «μέτριας» ποιότητας, αυτές με τελικό σκορ 4-6 και ως «χαμηλής» ποιότητας αυτές με 1-3. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (Ζ.Γ., Α.Κ.), όπου σε περιπτώσεις διαφωνίας λυνόταν παρουσία τρίτου ερευνητή (Θ.Ν.Σ.).

Η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης (publication bias) διερευνήθηκε με την πραγματοποίηση του Egger's test [65] και το αντίστοιχο διάγραμμα χωνιού (funnel plot). Για την καλύτερη αξιολόγηση του Egger's test, ορίστηκε η στατιστική σημαντικότητα για $P < 0,05$, για την διεξαγωγή του οποίου χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα Stata Version 13.1 (StataCorp, College Station, TX, 2013). Το σφάλμα δημοσίευσης ήταν στατιστικά σημαντικό και για τα τρία τελικά καταληκτικά σημεία επιβίωσης, OS, DFS, DSS με P-value αντίστοιχα 0,001, 0,076 και 0,003. Τα διαγράμματα χωνιού για αυτά τα τελικά καταληκτικά σημεία επιβίωσης των μελετών, δηλαδή για το OS (overall survival), το DFS (disease free survival) και για το DSS (disease specific survival) παρατίθενται στις *Συμπληρωματικές Εικόνες 1,2,3*.

Αποτελέσματα

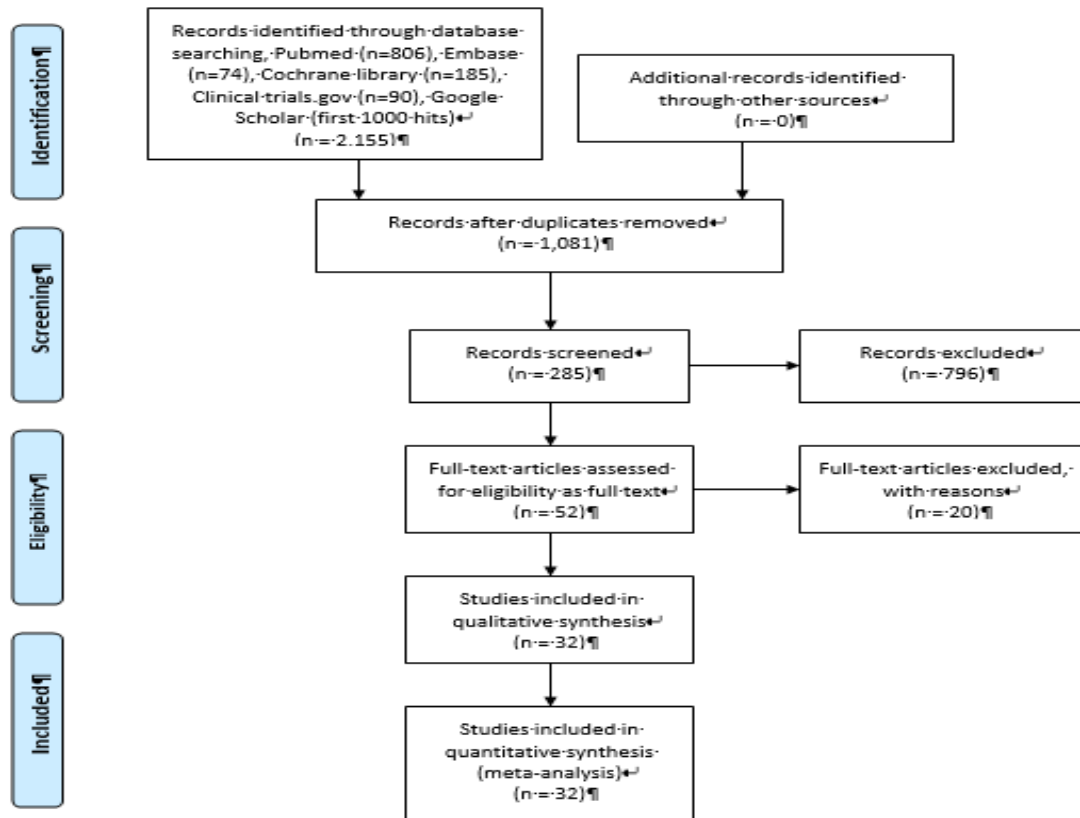
Περιγραφή των επιλεγθέντων μελετών

Συνολικά, με την χρήση του προαναφερθέντος αλγορίθμου στις βάσεις αναζήτησης βιβλιογραφίας, ανευρέθηκαν 3.155 μελέτες, από το PubMed προέκυψαν 806 μελέτες, από το EMBASE 74, από το Cochrane library 185, από το Clinical trials.gov 90 μελέτες και από το Google Scholar τα πρώτα 2.000 hits. Αφού αφαιρέθηκαν οι διπλοεγγραφές προέκυψαν 1.081 μελέτες, οι οποίες εξετάστηκαν για την πιθανή επιλεξιμότητά τους στην μετά-ανάλυσή μας. Από τα 1.081 άρθρα, τα 796 αποκλείστηκαν από τον τίτλο ή από την περίληψη του άρθρου τους, λόγω μη συσχέτισης με το υπό μελέτη θέμα και συνολικά 51 άρθρα έπρεπε να διαβαστούν ως ολόκληρο κείμενο για να ληφθεί η απόφαση ή μη της επιλεξιμότητάς τους. Από αυτά τα 19 άρθρα αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους (excluded with reasons), όπως ανεπαρκή δεδομένα ή προβλήματα στην ανάλυσή τους, λόγοι, οι οποίοι περιγράφονται αναλυτικά στον *Συμπληρωματικό πίνακα 1*. Παρακάτω παρατίθεται στην Εικόνα 1, όλη η διαδικασία επιλογής των μελετών. Πραγματοποιήθηκε με βάση τα PRISMA guidelines.

Το παραπάνω διάγραμμα ροής προέρχεται από την προς δημοσίευση ξενόγλωσση δημοσίευσή μας, ωστόσο στην παρούσα διπλωματική εργασία, επειδή μελετάται το λεμφαδενικό πηλίκιο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων (LNR) σε ασθενείς με διηθημένους τραχηλικούς λεμφαδένες, από τις 32 μελέτες, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στην επίσημη μετά-ανάλυσή μας, οι 12 μελέτες εξαιρέθηκαν, γιατί μελετούσαν το LNR σε μία κοόρτη

ασθενών, η οποία περιελάμβανε κοινή ανάλυση για τους ασθενείς τόσο με αρνητικούς λεμφαδένες όσο και με θετικούς λεμφαδένες. Συνεπώς, εδώ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τις 20 τελικώς επιλέξιμες μελέτες.

Οι πληροφορίες στο flow diagram, στα forest plots για τα διάφορα καταληκτικά σημεία και στους πίνακες, δίνονται στα αγγλικά προς ακριβέστερη παράθεση, όπως ακριβώς αναγράφονται και στην ξενόγλωσση δημοσίευσή μας.



Εικόνα 1, PRISMA flow diagram [66]

Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών

Συνολικά συμπεριλήφθησαν 20 μελέτες, οι οποίες διερευνούσαν την σχέση του ηλικίου των θετικών λεμφαδένων (LNR) στην πρόγνωση των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι είχαν διηθημένους λεμφαδένες. Από την μετά-ανάλυσή μας έχουν αποκλειστεί μελέτες, οι οποίες περιελάμβαναν στην ανάλυσή τους ασθενείς που είχαν αρνητικούς λεμφαδένες (N0 κατά την TNM ταξινόμηση) ή δεν παρείχαν ξεχωριστά πληροφορίες για τις δύο αυτές ομάδες ασθενών, ώστε να μπορούν να εξαχθούν πληροφορίες μόνο για αυτούς με θετικούς λεμφαδένες. Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και επιπλέον πληροφορίες στον Πίνακα 2. Συνολικά, οι ασθενείς που προέκυψαν και από τις είκοσι αυτές μελέτες ήταν 15.281. Όλες οι μελέτες ήταν μελέτες κοόρτης και η πλειοψηφία τους ήταν αναδρομικές μελέτες και μόνο τρεις [67], [68], [69]

ήταν προοπτικές. Οι περισσότερες έρευνες ήταν Ασιατικής προέλευσης, [70], [71], [67], [72], [73], [63],[74] ,[75], [68], [76],[69], μετά ακολουθούν οι ΗΠΑ μαζί με τον Καναδά [77], [78],[79],[80] και μετά μία έρευνα προερχόταν από την Αυστραλία [81] και άλλη μία μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε μία διεθνή βάση δεδομένων για ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, την ICOR [62]. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών στις συμπεριληφθείσες μελέτες ποικίλλει από 20 έως 89 μήνες. Οι περισσότερες μελέτες διερευνούσαν την επίδραση του LNR στον καρκίνο όλης της στοματικής κοιλότητας, χωρίς να δίνουν έμφαση σε κάποια συγκεκριμένη υποπεριοχή, ενώ τρεις από τις είκοσι μελέτες είχαν σαν κύριο αντικείμενο έρευνάς τους την επίδραση του υπό μελέτη προγνωστικού παράγοντα σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα που εντοπιζόταν στην γλώσσα [75],[81],[67] και μόνο μία μελέτη, η οποία επικεντρωνόταν σε ασθενείς με καρκίνο στον βλεννογόνο της παρειάς [73]. Η διάμεση τιμή των συνολικά εξαιρεθέντων λεμφαδένων (Lymph node yield-LNY) ποικίλλει από 19 μέχρι και 42,5, ενώ η διάμεση τιμή των θετικών λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν κατά τον λεμφαδενικό καθαρισμό ποικίλλει από 0 έως 3,3, ενώ το σημείο σύγκρισης του πηλίκου των θετικών λεμφαδένων (LNR cut-off point) έχει εύρος από 0,05 έως 0,12.

Πίνακας 1, περιγραφικός πίνακας με τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών

	Study period	Study design	No of patients	Age, mean (range)	country	TNM stage	T stage	N stage	Oral cancer subsite	Pts per subsite	Median follow up
Agarwal (2019)	2011	retrospective	94	47 (24-80)	India	NR	T1: 6 (6%), T2: 7 (8%), T3: 13 (14%), T4: 68 (72%)	N1: 1 (1%), N2a: 28 (30%), N2b: 3 (3%), N2c: 1 (1%), N3b: 61 (65%)	lip, buccal mucosa, tongue, alveolus, retromolar trigone	3 (3%), 16 (17%), 39 (42%), 34 (36%), 2 (2%)	66.5 mo (7-80)
Arun (2020)	2011 - 2016	retrospective	212	52 (21-85)	India	NR	T1: 30 (14.2%), T2: 79 (37.3%), T3: 23 (10.8%), T4a: 63 (29.7%), T4b: 17 (8%)	N1: 83 (39.2%), N2a: 3 (1.4%), N2b: 102 (48.1%), N2c: 20 (9.4%), N3: 4 (1.9%)	NR	NR	23.2 mo
Bharath (2018)	2012 - 2013	prospective	51	NR	India	NR	T1: 14 (33.3%), T2: 29 (50.9%), T3: 6 (11.7%), T4: 2 (3.9%)	N1: 24 (47%), N2: 27 (53%)	Oral tongue	51 (100%)	24 mo
Chang (2018)	2002 - 2015	retrospective	389	51.8 (23-84)	Taiwan	I: 99 (25.4%), II: 85 (21.9%), III: 64	T1: 119 (30.6%), T2: 125 (32.1%), T3: 43	N0: 256 (65.8%), N1: 55	lip, retromolar trigone, gingiva, tongue, palate, buccal mucosa, mouth	2 (0.5%), 18 (4.6%), 52	42 mo (0-152)

						(16.5%), IV: 141 (36.2%)	(11.1%), T4: 102 (26.2%)	(14.1%), N2a: 2 (0.5%) , N2b: 64 (16.5%)) , N2c: 11 (2.8%) , N3: 1 (0.3%)	floor	(13.4%) , 170 (43.7%) , 9 (2.3%) , 127 (32.6%) , 11 (2.8%)	
Chow (2017)	2000 - 2016	retrospecti ve	39	70.0 (46- 95)	China	I: 5(12.8%), II: 11 (28.2%), III: 10 (25.6%), IV: 13 (33.3%)	T1: 9 (23.1%), T2: 15 (38.5%), T3: 7 (17.9%), T4: 8 (20.5%)	N0: 20 (51.3%) , N1: 10 (25.6%) , N2: 9 (23.1%) , N3: 0	Buccal mucosa	39	79 mo (5- 167)
Ding (2019)	2000 - 2015	retrospecti ve	149	59 (28- 88)	USA	NR	T1: 46 (30.9%), T2: 40 (26.8%), T3-T4: 63 (42.3%)	N0: 41 (27.5%) , N1:24 (16.1%) , N2- N3: 62 (41.6%))	oral tongue, floor of mouth, other	61 (40.9%) , 43 (28.9%) , 45 (30.2%))	20 mo (0 - 137)
Kim (2011)	1994 - 2006	retrospecti ve	211	55 (21- 88)	South Korea	I: 85 (40%), II: 33 (16%), III: 31 (15%), IV: 62 (29%)	T1: 101 (48%), T2: 71 (34%), T3: 11 (5%), T4: 28 (13%)	N0: 133 (63%), N1: 34 (16%), N2b: 37 (18%), N2c: 7 (3%)	oral tongue, floor of mouth, buccal mucosa, gingiva, hard palate, retromolar trigone	166 (79%), 17 (8%), 16 (8%), 5 (2%), 4 (2%), 3 (1%)	58 mo (4- 180)
Kunzel (2014)	1980 - 2010	ive	374	55 (26- 85)	German y	I: 105 (28.1%), II: 78 (20.9%), III: 73 (19.5%), IV: 118 (31.6%)	T1: 154 (41.2%), T2: 154 (41.2%), T3: 39 (10.4%), T4: 26 (7.2%), Tx: 1 (0.2%)	N0: 209 (55.9%) , N1: 58 (15.5%) , N2a: 6 (1.6%) , N2b: 66 (17.6%) , N2c: 18 (4.8%) , N3: 17 (4.5%)	tongue, floor of mouth, cheek, gingiva	218 (58.3%) , 137 (39.6%) , 14 (3.7%) , 5 (1.3%)	3.99 y (0.01- 24.04)
Lee CC (2017)	2007 - 2013	retrospecti ve	3958	59	USA	I: 938 (23.7%), II: 694 (17.5%), III: 849 (21.5%), IVA: 1393 (35.2%), IVB: 84 (2.1%)	T1 : 1398 (35.3%), T2: 1353 (34.2%), T3: 474 (12%), T4: 733 (18.5%)	N0: 2132 (53.9%) , N1: 826 (20.9%) , N2: 967 (24.4%) , N3: 33 (0.8%)	tongue, lip, floor of mouth, gum and retromolar trigone, buccal mucosa, hard palate, other	2041 (51.6%) , 160 (4%), 671 (17%), 680 (17.2%) , 268 (6.8%) , 55 (1.4%) , 83 (2.1%)	NR

Lee H. (2019)	2006 - 2015	retrospective	345	55	South Korea	I: 134 (38.8%), II: 42 (12.2%), III: 48 (13.9%), IVA: 121 (35.1%)	T1: 170 (49.3%), T2: 89 (25.8%), T3: 6 (1.7%), T4a: 80 (23.2%)	N0: 196 (56.8%), N1: 61 (17.1%), N2b: 72 (20.9%), N2c: 16 (4.6%)	oral tongue, floor of mouth, buccal mucosa, gingiva, hard palate, retromolar trigone, lip	277 (80.3%), 31 (9%), 15 (4.3%), 13 (3.8%), 3 (0.9%), 4 (1.2%), 2 (0.6%)	58 mo
Lieng (2016)	1980 - 2011	retrospective	72	59 (24-89)	Australia	NR	T1: 23 (32%), T2: 31 (43%), T3: 9 (12.5%), T4: 9 (12.5%)	N1: 43 (60%), N2: 28 (39%), N3: 1 (1%)	Oral tongue	72 (100%)	55 mo (2.1-177)
Ong (2016)	2002 - 2010	retrospective	99	62 (23-94)	Singapore	I: 25 (25.3%), II: 26 (26.3%), III: 18 (18.2%), IV: 26 (26.3%), Unknown: 4 (4%)	T1: 39 (39.3%), T2: 44 (44.4%), T3: 8 (8.1%), T4: 6 (6.1%), Unknown: 2 (2%)	N0: 57 (57.6%), N1: 17 (17.2%), N2/N3: 25 (25.2%)	Oral tongue	99 (100%)	48.5 mo (2-156)
Patel (2013)	NR	retrospective	4254	52.63 (14-99)	nationwide	I: 464 (9%), II: 799 (13%), III: 668 (16%), IV: 2323 (62%)	T1: 613 (13%), T2: 1374 (30%), T3: 623 (15%), T4: 1644 (42%)	N0: 2268 (43.3%), N1: 652 (15.3%), N2a: 88 (2%), N2b: 988 (23.2%), N2c: 246 (6%), N3: 12 (0.2%)	NR	NR	41 mo (2-322)
Schrime (2009)	1994 - 2004	retrospective	143	58.7 (14.8-89.4)	Canada	NR	T1-T2: 65 (45.8%), T3-T4: 77 (54.2%)	N1: 48 (33.6%), N2: 95 (66.4%)	oral tongue, upper and lower gingiva, floor of mouth, hard palate, buccal mucosa, retromolar trigone	NR	32.4 mo (1.2-140.4)
Son (2017)	2010 - 2015	prospective	157	54 (24-87)	South Korea	I: 59 (37.6%), II: 14 (8.9%), III: 19 (12.1%), IV: 65 (41.4%)	T1: 75 (47.8%), T2: 21 (13.4%), T3: 4 (2.5%), T4: 57 (36.3%)	N0: 92 (58.6%), N1: 22 (14%), N2: 43 (27.4%)	oral tongue, floor of mouth, buccal mucosa, gingiva, lip, hard palate, retromolar trigone	140 (89.2%), 4 (2.5%), 4 (2.5%), 3 (1.9%), 3 (1.9%), 2 (1.3%), 1 (0.6%)	46 mo (14-74)
Spoerl (2020)	2004 - 2017	retrospective	717	60.8 (28-91)	Germany	I: 219 (30.5%), II: 117	T1: 290 (40.4%), T2: 236	N0: 427 (59.5%)	buccal mucosa, upper alveolus and gingiva,	51 (7.1%), 22	89 mo

						(16.3%), III: 115 (16%), IV: 266 (37.1%)	(32.9%), T3: 56 (7.8%), T4: 135 (18.8%)	, N1: 110 (15.3%), N2a: 8 (1.1%), N2b: 113 (15.8%), N2c: 50 (7%), N3: 9 (1.3%)	lower alveolus and gingiva, hard palate, tongue, floor of mouth	(3.1%), 106 (14.8%), 48 (6.7%), 210 (29.3%), 280 (39.1%)	
Subramaniam (2019)	2004 - 2014	retrospective	643	55.1 (18-82)	India	NR	T1: 261 (41%), T2: 228 (35%), T3: 59 (9%), T4a: 95 (15%)	N0: 372 (58%), N1: 101 (15%), N2a: 10 (2%), N2b: 3 (1%), N2c: 22 (3%), N3b: 135 (21%)	tongue, floor of mouth, buccal cavity, alveolus/retromolar trigone	429 (67%), 37 (6%), 173 (26%), 4 (1%)	2.9 years (0.5-11)
Suzuki (2016)	2008 - 2013	prospective	35	NR	Japan	III: 4 (11.4%), IV: 31 (88.6%)	T1: 4 (11.4%), T2: 15 (42.9%), T3: 7 (20%), T4: 9 (25.7%)	N1: 5 (14.3%), N2: 29 (82.9%), N3: 1 (2.9%)	tongue, upper gum, lower gum, floor of mouth, cheek mucosa, hard palate	20 (57.1%), 4 (11.4%), 4 (11.4%), 3 (8.6%), 3 (8.6%), 1 (2.9%)	20.9 mo
Urban (2013)	1988 - 2007	retrospective	3091	60 (14-99)	USA	NR	T1: 766 (27%), T2: 1217 (43%), T3: 857 (30%)	N1: 942 (32%), N2: 1798 (61%), N3: 227 (8%)	tongue, floor of mouth, gum and other	1338 (43%), 857 (28%), 896 (29%)	21 mo
Zhao (2020)	2008 - 2010	retrospective	248	55.4 (26-75)	China	0: 11 (4.4%), I: 12 (4.8%), II: 21 (8.5%), III: 75 (30.2%), IV: 129 (52%)	T0: 15 (6.1%), T1: 35 (14.1%), T2: 71 (28.6%), T3: 90 (36.3%), T4: 37 (14.9%)	N0: 103 (41.5%), N1: 41 (16.5%), N2a: 6 (2.5%), N2b: 77 (31%), N2c: 21 (8.5%)	tongue, gingiva, buccal mucosa, palate, floor of mouth, retromolar trigone	110 (44.4%), 39 (15.7%), 43 (17.3%), 16 (6.5%), 30 (12.1%), 10 (4%)	80 mo (3.2-93)

Πίνακας 2, συνέχεια του άνω περιγραφικού πίνακα των μελετών

	PMID	No and % of males	Median/mean nodes removed (range)	Median/mean positive nodes removed (range)	Presence of extracapsular spread, n (%)	Close/involved margins	Type of ND	endpoints	Adjustment factors
Agarwal (2019)	30421434	70 (74%)	NR	median 2 (1-25)	91 (97%)	Involved 1 (1%)	U/L SND: 12 (13%), B/L SND: 7 (7%), U/L MND:49 (52%), U/L MND + C/L SND:15 (16%), B/L MND: 11 (12%)	OS, DFS	PNI, ENE >2, ENE grade 3-4
Arun (2020)	33021340	153 (72.2%)	median 42.5 (14-168)	median 2 (1-42)	122 (57.5%)	53 (25%)	Unilateral: 153 Bilateral: 59	DFS, OS	-
Bharath (2018)	30344127	39 (78.6%)	mean 23.16	mean 1.98	22 (43.1%)	NR	NR	DFS, OS	-
Chang (2018)	29038963	355 (91.3%)	NR	NR	0 (0%)	0 (0%)	NR	OS, DFS	-
Chow (2017)	28554580	20 (51.3%)	median 23 (8-93)	median 1 (1-17)	6 (15.4%)	Involved 6 (15.4%)	selective 24 (61.5%), modified radical 12 (30.8%), radical 3 (7.7%)	OS, DSS	-
Ding (2019)	30452499	105 (70.5%)	median 29 (1-110)	median 2	35 (23.5%)	Involved: 48 (32.2%)	NR	OS, DFS, LRDFS, D MFS	-
Kim (2011)	21336511	134 (64%)	median 25 (5-102)	median 2 (1-17)	19 (9%)	Involved 12 (6%)	Elective: 151 (62%), Therapeutic: 60 (28%), Selective: 125 (59%), MR/R: 54 (26%), Bilateral: 32 (15%)	DSS, OS	tumor thickness, T-classification, No. of positive nodes, size of metastatic deposits
Kunzel (2014)	24842444	297 (79.4%)	median 26 (10-71)	median 2 (1-15)	32 (9%)	Involved 11 (3%)	Bilateral: 182, Ipsilateral: 192	DSS, OS, LRC, LC, RC	pN (grouped), UICC
Lee CC (2017)	29074847	2528 (63.9%)	mean 33	mean 1.31	NR	NR	NR	DSS, OS	-
Lee H (2019)	30672597	214 (62%)	median 35 IQR (25-52)	median 0 IQR (0-2)	149 (43.2%)	Involved: 20 (5.8%)	Elective/ Therapeutic	DFS, OS, DSS	KPS≤80, postoperative therapy, tumor site, tumor size, DOI, PNI, differentiation, involved margins, T-,N-classification, no. of positive nodes, >40 examined nodes, laterality of node involved, low neck

									node involvement, ENE
Lieng (2016)	27261269	48 (67%)	mean 22.8 (1-72) median 19	NR	33 (46%)	Involved: 7 (10%)	NR	DFS, OS	NR
Ong (2015)	25917601	56 (56.6%)	median 33 (2-88)	median 2 (0-13)	NR	Involved: 7 (7.1%)	Radical: 34 (34.3%), Comprehensive: 20 (20.2%), Selective (supraomohyoid): 39 (39.4%), Unknown: 6 (6.1%)	OS, DSS	-
Patel (2013)	24064974	2815 (60.1%)	mean 39 (2-104)	mean 3.1 (1-34)	1280 (30%)	NR	Elective: 2434 (52%), Therapeutic: 1820 (48%), I-III/IV: 2746 (60.7%), I-V: 525 (13.2%), Radical: 327 (9.9%), Bilateral: 656 (16%)	OS, DSS, DFS, LRFS, LRDFS, DMFS	gender, age, DOI, ECS, margins, T-, N-classification, TNM stage, LND-based TNM stage, total no. of lymph nodes, treatment group
Shrime (2009)	19441094	94 (65.7%)	mean 41.6 (4-119) median 36	mean 3.3 (1-24)	56 (41.8%)	NR	NR	OS	NR
Son (2017)	28981214	101 (64.3%)	NR	mean 1.4	NR	Involved 6 (3.8%)	Elective: 102, Therapeutic: 55	RFS, DSS, OS	tumor size >2 cm, close/involved margins
Spoerl (2020)	32754787	515 (71.8%)	mean 39.6 (1-104) median 38	mean 3.1 (1-41) median 2	78 (10.9%)	NR	Unilateral: 72, Bilateral: 218	OS, RFS	NR
Subramaniam (2019)	31465931	498 (77%)	median 23 (12-73)	NR	167 (26%)	Involved: 5 (1%)	Ipsilateral selective, contralateral	DFS, OS	-
Suzuki (2016)	26655796	22 (62.9%)	NR	NR	16 (45.7%)	7 (20%)	Unilateral: 26 (74.3%), Bilateral: 9 (25.7%)	OS, DMFS, Lung MFS	p stage (IV/III), positive surgical margin/ECS or both
Urban (2013)	23157979	2021 (65%)	median 27 (1-90)	median 2 (1-68)	287 (9.3%)	NR	NR	OS, DSS	-
Zhao (2020)	32449223	172 (69.4%)	mean 32.02 (1-100)	mean 1.9 (0-35)	37 (14.9%)	Involved: 0 (0%)	NR	OS, DFS, DSS, LRFS, DMFS	N-, TNM-classification, ENE

Μετά-ανάλυση

Συνολικά στην μετά-ανάλυση συμπεριλήφθησαν 20 μελέτες και όλες ήταν μελέτες παρατήρησης και συγκεκριμένα κοόρτης. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα τελικά καταληκτικά σημεία (endpoints) ήταν καταρχάς η συνολική επιβίωση (OS= overall survival), η οποία ορίστηκε συνήθως στα άρθρα ως ο χρόνος από την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς μέχρι είτε το θάνατο του ασθενούς για οποιαδήποτε λόγο ή το τέλος της παρακολούθησης,

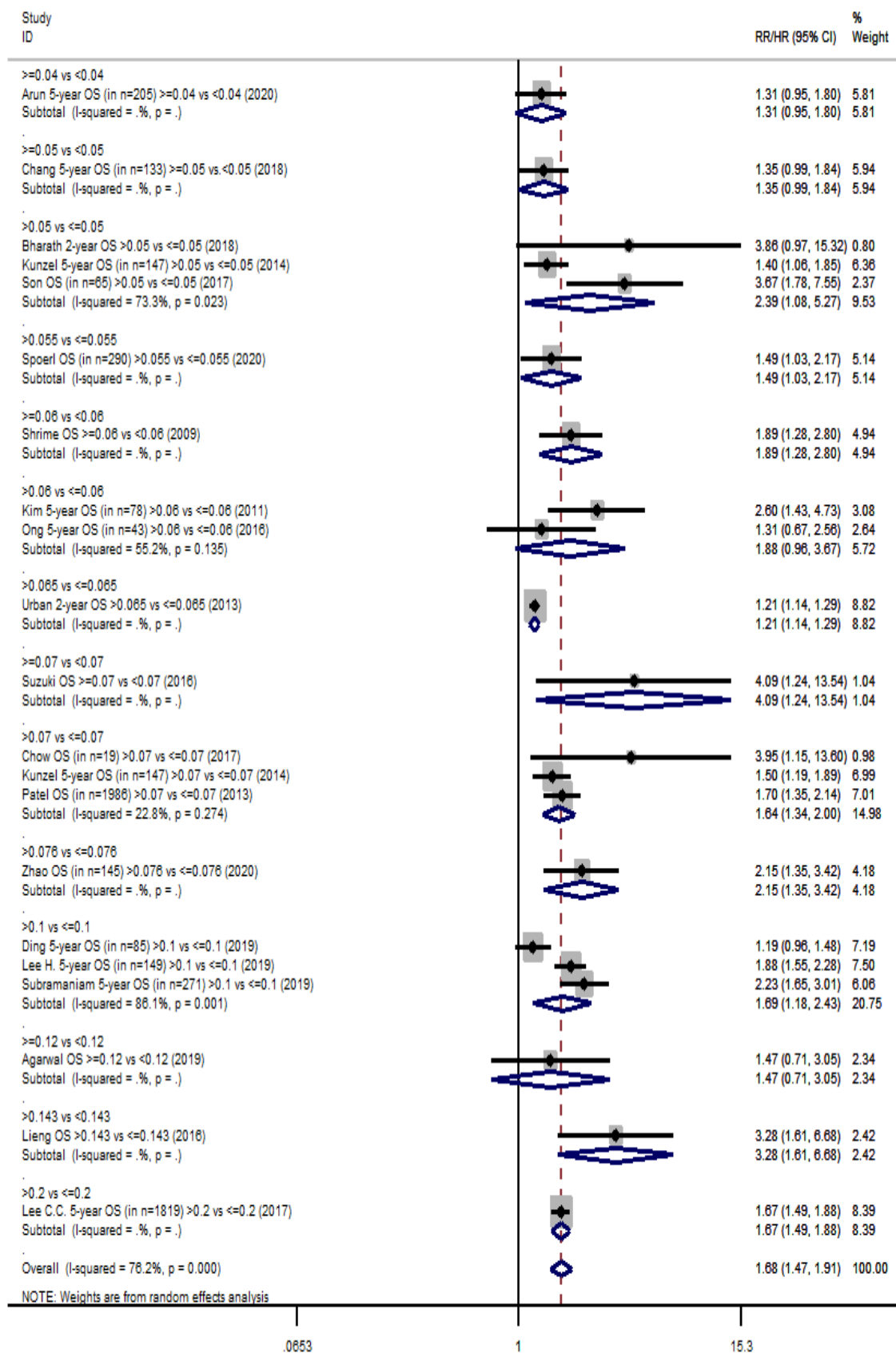
και ήταν το μόνο καταληκτικό σημείο που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες. Έπειτα, ακολουθούν τα DFS (disease free survival) και DSS (disease specific survival) ως τα επόμενα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα τελικά καταληκτικά σημεία και ορίζονται ως τον χρόνο από την πρώτη επίσκεψη ή το χειρουργείο του ασθενούς μέχρι την υποτροπή της νόσου ή τον θάνατο είτε από την νόσο είτε λόγω τοξικότητας των θεραπειών για την νόσο και μέχρι τον θάνατο που οφείλεται στο πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας αντίστοιχα. Τέλος, ακολουθούν άλλα καταληκτικά σημεία, όπως ο χρόνος μέχρι την τοποπεριοχική ή τοπική υποτροπή (locoregional disease free survival - LRDFS, local recurrence free survival- LRFS) είτε ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (distant metastasis free survival- DMFS) είτε ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση υποτροπής της νόσου (recurrence free survival- RFS).

Από την μετά-ανάλυσή μας προέκυψε πως κατά την σύγκριση των δύο ομάδων, δηλαδή των ασθενών με υψηλό θετικό λεμφαδενικό πηλίκιο σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό, είχαν κατά 68% αυξημένο σχετικό κίνδυνο χειρότερης συνολικής επιβίωσης (pooled RR= 1,68, 95% CI: 1,47-1,91). Αντίστοιχα όσον αφορά το DFS οι ασθενείς με υψηλό LNR έχουν κατά 68% αυξημένο κίνδυνο χειρότερου DFS (pooled RR= 1,68, 95% CI: 1,42-1,99) , για το DSS ο σχετικός αυτός κίνδυνος στους ασθενείς με υψηλό LNR είναι αυξημένος κατά 94% (pooled RR= 1,56-2,42). Για το DMFS οι ασθενείς με υψηλό LNR έχουν 83% αυξημένο σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (pooled RR=1,13 95%CI: 1,13-2,96), αντίστοιχα για το LRDFS ο σχετικός κίνδυνος σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι αυξημένος κατά 55% (pooled RR= 1,55, 95% CI: 1,10-2,20) και για το LRFS κατά 73% (pooled RR= 1,73, 95% CI: 1,41-2,13).

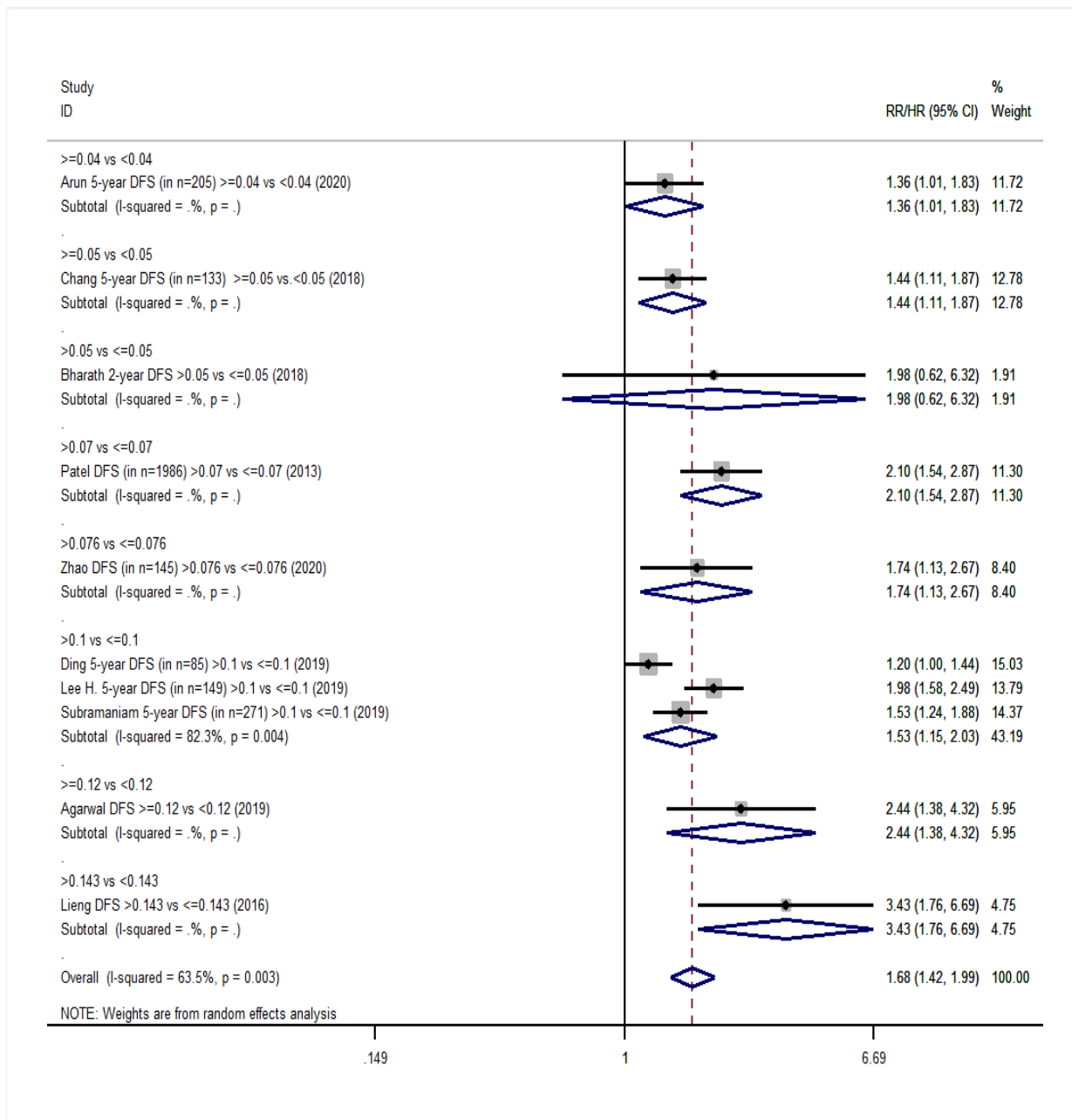
Εικόνες 2,3,4,5,6,7. Το διάγραμμα δάσους (forest plot) που περιγράφει την σύγκριση των ασθενών με υψηλό και χαμηλό LNR σε σχέση με την πρόγνωση για τα OS, DFS, DSS, DMFS,LRDFS, LRFS. Διακρίνονται και αναλύσεις υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR, όποτε αυτό ήταν δυνατό.

Το αντίστοιχο διάγραμμα δάσους για το RFS (recurrence free survival), δηλαδή ο χρόνος μέχρι την υποτροπή της νόσου ή τον θάνατο για τον οποιοδήποτε λόγο παρουσιάζεται στην *Συμπληρωματική εικόνα 4* με ένα στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα.

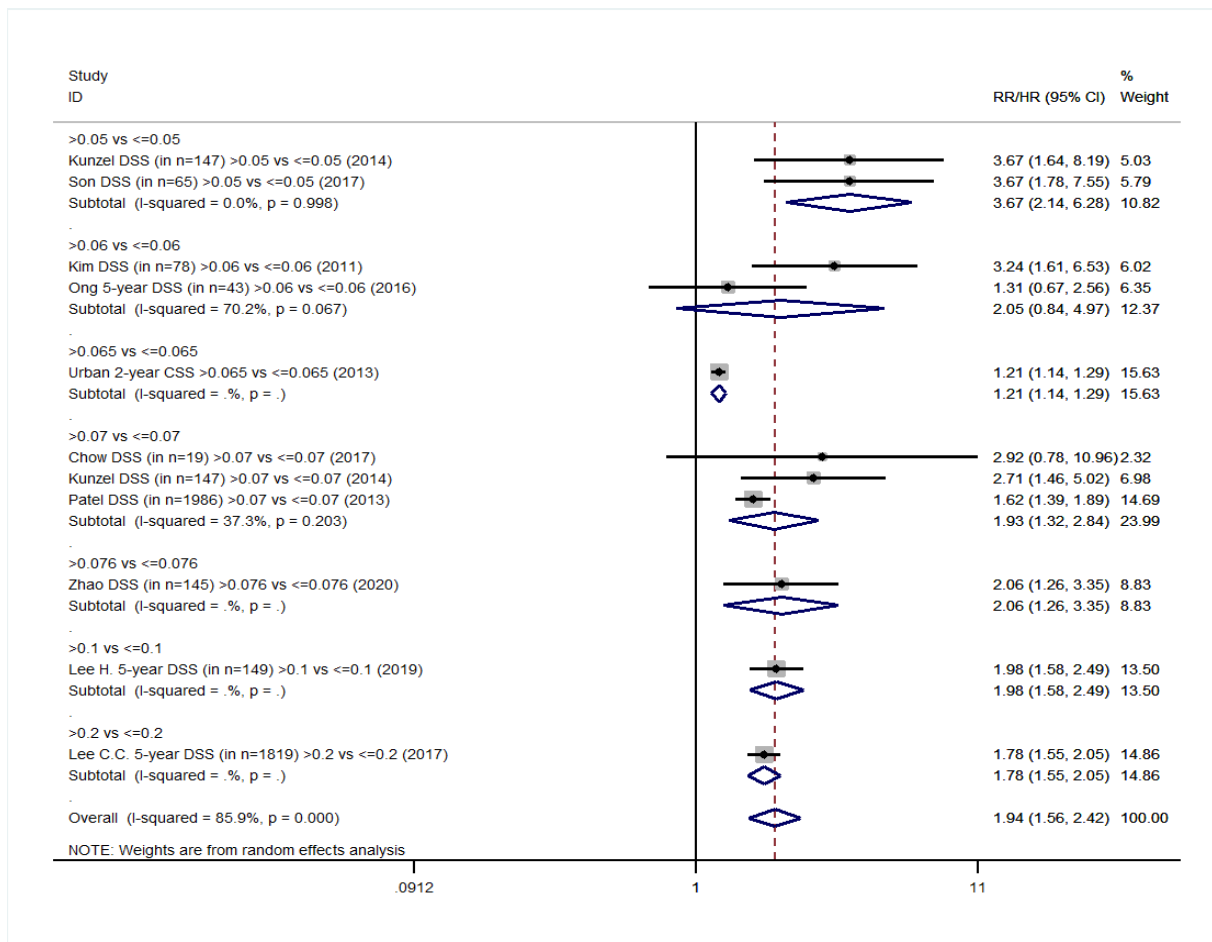
Εικόνα 2, Το διάγραμμα δάσους (forest plot), που περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ LNR και OS (overall survival). Εκτός από την συνολική ανάλυση, όπου είναι δυνατόν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR.



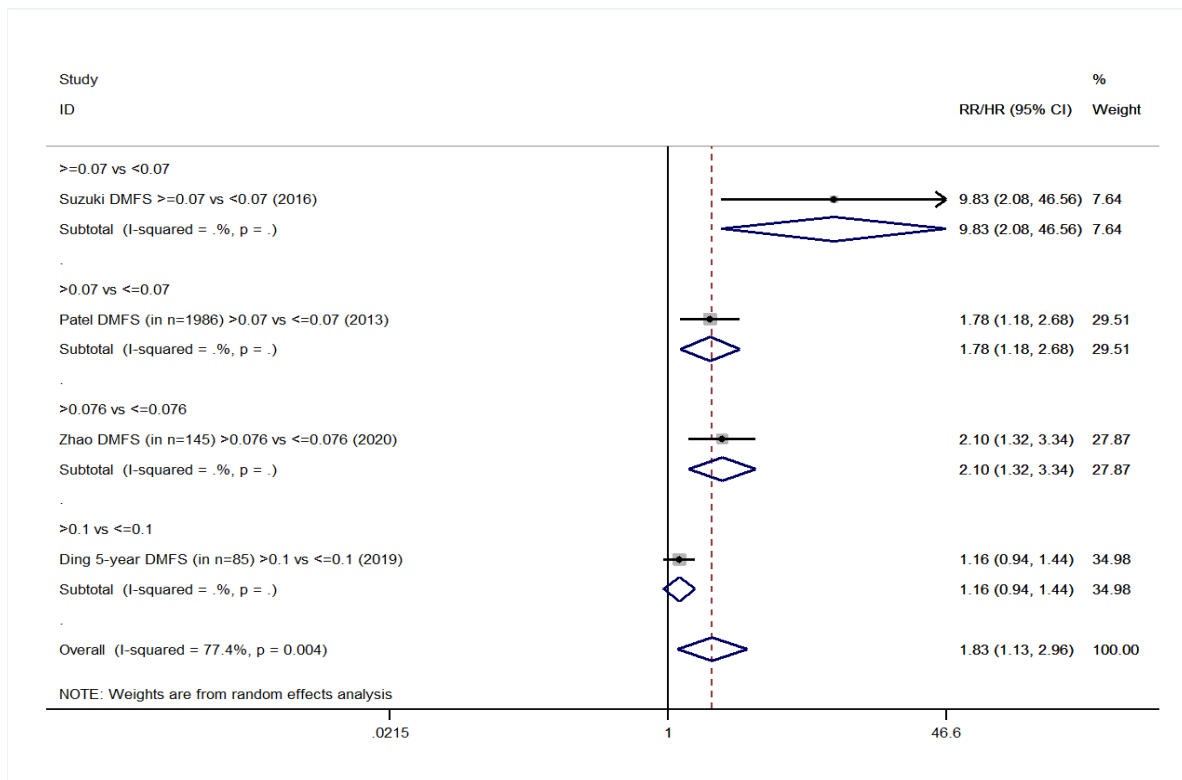
Εικόνα 3, Το διάγραμμα δάσους (forest plot), που περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ LNR και DFS (disease free survival). Εκτός από την συνολική ανάλυση, όπου είναι δυνατόν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR.



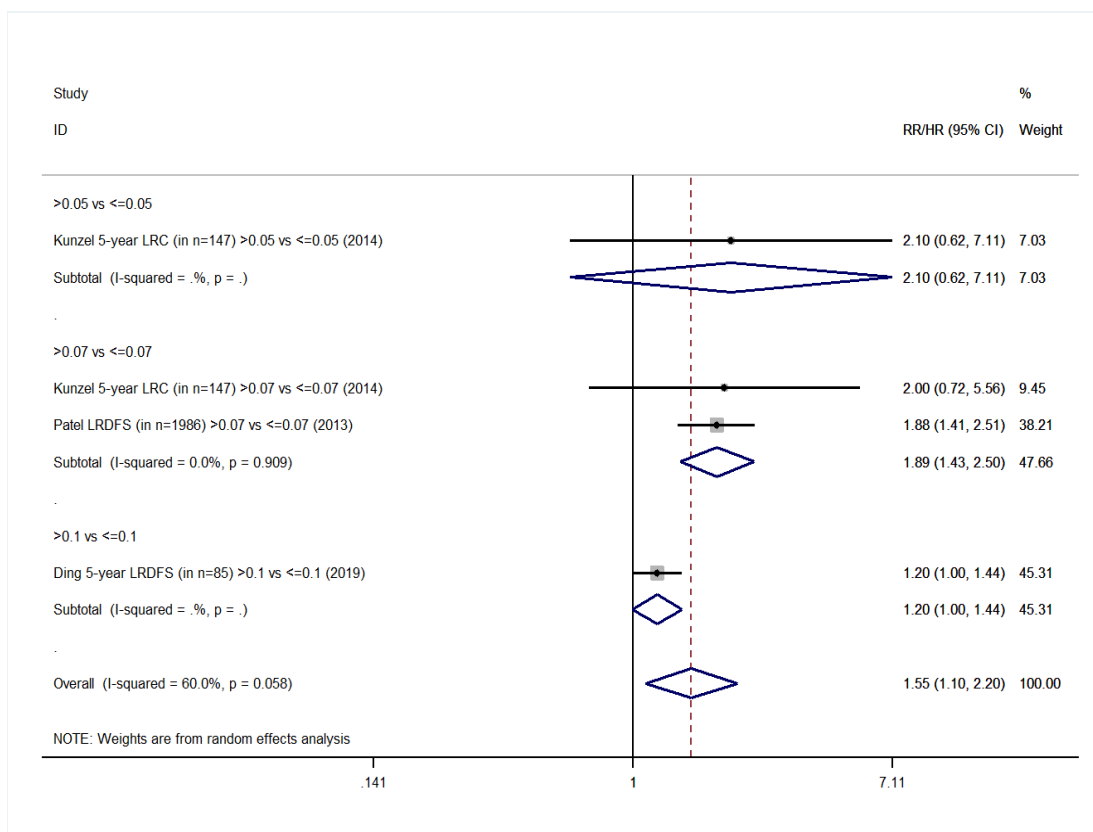
Εικόνα 4, Το διάγραμμα δάσους (forest plot), που περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ LNR και DSS (disease specific survival). Εκτός από την συνολική ανάλυση, όπου είναι δυνατόν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR.



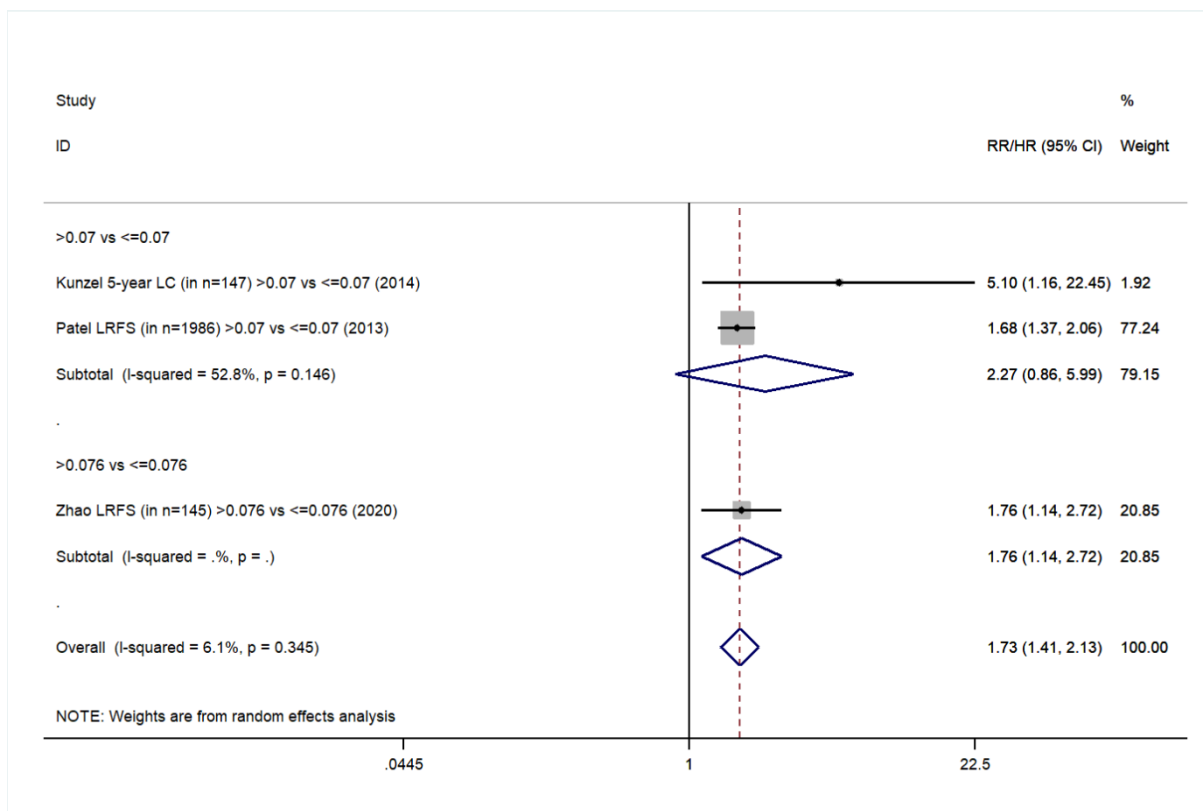
Εικόνα 5, Το διάγραμμα δάσους (forest plot), που περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ LNR και DMFS (distant metastasis free survival). Εκτός από την συνολική ανάλυση, όπου είναι δυνατόν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR.



Εικόνα 6, Το διάγραμμα δάσους (forest plot), που περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ LNR και LRDFS (locoregional disease free survival). Εκτός από την συνολική ανάλυση, όπου είναι δυνατόν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR.



Εικόνα 7, Το διάγραμμα δάσους (forest plot), που περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ LNR και LRFS (local recurrence free survival). Εκτός από την συνολική ανάλυση, όπου είναι δυνατόν, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων σε σχέση με το κατώφλι του LNR.



Πίνακας 3, Αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης, όπου εξετάζεται η συσχέτιση του LNR (lymph node ratio) με τα διάφορα καταληκτικά σημεία επιβίωσης και όπου έχει πραγματοποιηθεί ανάλυση υποομάδων σε σχέση με τα διαφορετικά κατώφλια του LNR που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες. Τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα αναγράφονται με έντονη γραμματοσειρά.

	Studies analyzing exclusively patients with positive lymph nodes		
	n [§]	RR (95% CI)	Heterogeneity I ² , p
Overall survival (OS)	21	1.68 (1.47-1.91)	76.2%, <0.001
Disease-free survival (DFS)	10	1.68 (1.42-1.99)	63.5%, 0.003
Disease-specific survival (DSS)	11	1.94 (1.56-2.42)	85.9%, <0.001
Recurrence-free survival (RFS)	2	2.27 (0.91-5.62)	80.4%, 0.024
Locoregional disease-free survival (LRDFS)	4	1.55 (1.10- 2.20)	60%, 0.058
Distant metastasis- free survival (DMFS)	4	1.83 (1.13-2.96)	77.4%, 0.004
Local recurrence-free survival (LRFS)	3	1.73 (1.41-2.13)	6.1%, 0.345

§number of studies; RR: relative risk

Οι μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διάφορα κατώφλια (cut-offs) για το LNR, τα οποία ποικίλλουν από 0,001 μέχρι και 0,4 με την πλειοψηφία να κυμαίνεται μεταξύ 0,04-0,06, τα οποία έχουν προκύψει και από διαφορετικούς τρόπους υπολογισμού, όπως είναι με receiver operating curve (ROC curve), με υπολογισμό του AUC (area under the curve), με την διάμεση τιμή του LNR, με log-rank test λαμβάνοντας υπόψιν το μικρότερο P value και με βάση την προηγούμενη βιβλιογραφία. Τα χαρακτηριστικά αυτά των μελετών παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα.

Ο Zhao et al, 2020 χρησιμοποίησε από μία εξωτερική βάση δεδομένων, μία κοόρτη 91 ασθενών, προκειμένου να επαληθεύσει το επιλεγμένο κατώφλι για το LNR, η οποία, όμως, εξαιρέθηκε από την ανάλυσή μας, καθώς περιλάμβανε τόσο ασθενείς με διηθημένους όσο και ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες κατά την παθολογοανατομική εκτίμησή τους.

Πίνακας 3, τα χαρακτηριστικά των μελετών βάσει των χρησιμοποιούμενων cut-off points για το LNR και τον αντίστοιχο τρόπο υπολογισμού αυτού

	LNR cut-off	LNR calculation
Agarwal (2019)	0,12	Log rank test
Arun (2020)	0,04	Median
Bharath (2018)	0-0,05, 0.06-0,1, >0,1	Based on available literature
Chang (2018)	0,05	Youden index, ROC curve
Chow (2017)	0,07	Based on Patel[62]
Ding (2019)	0,1	Median
Kim (2011)	0,06	Based on Gil [82]
Kunzel (2014)	0,05	ROC curve
Lee CC (2017)	0,2, 0,4	Based on Chen [83]
Lee H (2019)	0,001-0,05, 0,05-0,1, >0,1	ROC curve
Lieng (2016)	0,143	Log-rank test

Ong (2016)	0,06	Based on previous literature [82]
Patel (2013)	0,07	ROC curve
Schirme (2009)	0,06	Maximally selected rank statistic
Son (2017)	0,05	ROC curve
Spoerl (2020)	0,055	Median
Subramaniam (2019)	0,1	Based on previous literature [84]
Suzuki (2016)	0,07	Based on Patel [62]
Urban (2013)	0,0065, 0,125	Based on Schirme [79]
Zhao (2020)	0,076	ROC curve

Αξίζει να σημειωθεί ότι για την πλειοψηφία των καταληκτικών μας σημείων, εκτός από το LRFS (local recurrence free survival), όπου η ετερογένεια ήταν μικρή (I-squared= 6,1%, P value= 0,345), η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν σημαντική. Για το OS (overall survival) ήταν I-squared= 76,2%, P <0,001, για το DFS (disease free survival) I-squared= 63,5%, P= 0,003, για το DSS (disease specific survival), I-squared=85,9%, P< 0,001, για το DMFS (distant metastasis free survival) , I-squared= 77,4%, P=0,004, για το LRDFS (local recurrence disease free survival), I-squared= 60%, με ένα οριακά στατιστικώς μη σημαντικό αποτέλεσμα, P= 0,058 και για το RFS (recurrence free survival), με I-squared= 80,4%, P= 0,024.

Για την επεξήγηση της σημαντικής αυτής ετερογένειας, πραγματοποιήθηκε καταρχάς μία ανάλυση υποομάδων, όπου αυτό ήταν δυνατό, ανάλογα με το κατώφλι που χρησιμοποίησε η κάθε μελέτη όσον αφορά το LNR, ενώ πραγματοποιήθηκε μετά-παλινδρόμηση σε μία πληθώρα συνεχών μεταβλητών (αναλύεται παρακάτω). Επιπλέον, η ετερογένεια αυτή μπορεί να εξηγηθεί και από τον σχεδιασμό των μελετών αυτών, οι οποίες όλες ήταν μελέτες παρατήρησης, κοόρτης, και η πλειοψηφία τους ήταν αναδρομικές, με μόνο τρεις να είναι προοπτικές [67] ,[68], [69]. Είναι πιθανό να μην μπορούμε να αξιολογήσουμε στις μελέτες παρατήρησης ακριβώς το συστηματικό σφάλμα, καθώς η εκπόνησή τους δεν προϋποθέτει την προεγγραφή ή την δήλωση του πρωτοκόλλου και με αυτόν τον τρόπο μελέτες που δεν έχουν δημοσιευτεί ή που έχουν δημοσιευτεί πιο πρώιμα αποτελέσματα αυτής, είναι αδύνατο να ανιχνευτούν [85]. Τέλος, όπως διαφαίνεται και στον *Περιγραφικό Πίνακα 2*, πολλά από τα αποτελέσματα, που εκφράζονται με την έννοια του σχετικού κινδύνου, προκύπτουν από μονομεταβλητή ανάλυση και δεν είναι σταθμισμένα ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και παράγοντες που θα μπορούσαν να είναι η πηγή της σημαντικής ετερογένειας.

Μετά-παλινδρόμηση

Ο *Πίνακας 4*, παρουσιάζει τα αποτελέσματα της μετά-παλινδρόμησης που πραγματοποιήθηκε. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν οι κάτωθι μεταβλητές, το ποσοστό των ανδρών, η μέση ηλικία των ασθενών, το ποσοστό εντόπισης στο χείλος, στα ούλα της άνω και της κάτω γνάθου και στα ούλα συνολικά, στον βλεννογόνο της παρειάς, στην γλώσσα, στην φατνιακή απόφυση των οδόντων, στο οπισθογόμιο τρίγωνο, στην σκληρά υπερώα, στο έδαφος του στόματος. Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η πιθανή επίδραση του ποσοστού των ριζικών λεμφαδενικών καθαρισμών που πραγματοποιήθηκαν, η διάμεση τιμή των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, η διάμεση τιμή των θετικών εξαιρεθέντων λεμφαδένων, το

ποσοστού της εξωκαψικής διήθησης των λεμφαδένων, το ποσοστό των θετικών ορίων εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και τέλος το έτος δημοσίευσης. Από όλες τις παραπάνω μεταβλητές η μία από τις δύο, η οποία φάνηκε να τροποποιεί την σχέση του LNR με την επιβίωση και συγκεκριμένα με την συνολική επιβίωση (OS), ήταν το ποσοστό των ασθενών, των οποίων η πρωτοπαθής εστία εντοπιζόταν στο έδαφος του στόματος, exponentiated coefficient= 0,89, (95%CI: 0,79- 0,99), P=0,033, όπου η εντόπιση στο έδαφος του στόματος φαίνεται να εμφανίζει έναν προστατευτικό ρόλο σε αυτή την ομάδα των ασθενών και να μειώνει την επίδραση του LNR στην συνολική επιβίωση. Στην *Συμπληρωματική Εικόνα 5*, απεικονίζεται το bubble plot της μετά-παλινδρόμησης για το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του εδάφους του στόματος. Αντίθετα, η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στην γλώσσα φαίνεται να επιβαρύνει την σχέση του LNR με την επιβίωση των ασθενών, exponentiated coefficient= 1,11 (95% CI: 1,04- 1,19). Στην *Συμπληρωματική Εικόνα 6*, απεικονίζεται το bubble plot της μετά-παλινδρόμησης για το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο της γλώσσας.

Πίνακας 4, Ανάλυση μετά-παλινδρόμησης, εξετάζοντας τον ρόλο παραγόντων, που πιθανώς τροποποιούν την σχέση μεταξύ LNR και των τελικών καταληκτικών σημείων επιβίωσης. Με έντονη γραμματοσειρά απεικονίζονται τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα

Variables	Category or increment	OS - Studies analyzing exclusively patients with positive lymph nodes			DFS - Studies analyzing exclusively patients with positive lymph nodes			DSS - Studies analyzing exclusively patients with positive lymph nodes		
		Exponentiate d coefficient (95% CI) p			Exponentiate d coefficient (95% CI) p			Exponentiate d coefficient (95% CI) p		
		n ^s		p	n ^s		p	n ^s		p
Percentage of males	10% increase	20	0.91 (0.78-1.07)	0.25	1	0.89 (0.72-1.09)	0.22	11	1.28 (0.87-1.87)	0.184
Mean age of study	10 year increase	18	1.05 (0.71-1.57)	0.78	8	Less than ten studies		11	0.70 (0.35-1.42)	0.282
Percentage of lip	10% increase	5	Less than ten studies		3	Less than ten studies		3	Less than ten studies	
Percentage of upper gum	10% increase		Insufficient data			Insufficient data			Insufficient data	
Percentage of lower gum	10% increase		Insufficient data			Insufficient data			Insufficient data	
Percentage of gum	10% increase		Insufficient data			Insufficient data			Insufficient data	
Percentage of buccal mucosa	10% increase	13	1.04 (0.92-1.17)	0.49	5	Less than ten studies		8	Less than ten studies	
Percentage of tongue	10% increase	17	1.11 (1.04-1.19)	0.00	8	Less than ten studies		8	Less than ten studies	
Percentage of alveolus	10% increase		Insufficient data			Insufficient data			Insufficient data	
Percentage of retromolar trigone	10% increase	7	Less than ten studies		4	Less than ten studies		5	Less than ten studies	
Percentage of gingiva	10% increase	6	Less than ten studies			Insufficient data		5	Less than ten studies	
Percentage of hard palate	10% increase	8	Less than ten studies		3	Less than ten studies		5	Less than ten studies	
Percentage of floor of mouth	10% increase	13	0.89(0.79-0.99)	0.03	5	Less than ten studies		7	Less than ten studies	
Percentage of radical dissection	10% increase	7	Less than ten studies		3	Less than ten studies		5	Less than ten studies	
Median number of nodes removed	One node increase	17	0.99(0.96-1.01)	0.30	8	Less than ten studies		10	0.98 (0.92-1.03)	0.354
Median number of positive nodes removed	One positive node	16	1.09(0.92-1.28)	0.29	5	Less than ten studies		9	Less than ten studies	

	increase								
Percentage of extracapsular spread	10% increase	18	1.03(0.96-1.11)	0.38 3	1 0	1.05 (0.97-1.14)	0.21 4	8	Less than ten studies
Percentage of positive margins	10% increase	14	0.91(0.76-1.1)	0.30 6	8	Less than ten studies		8	Less than ten studies
Percentage of administered chemotherapy	10% increase	19	0.95(0.89-1.01)	0.07 1	1 0	0.93 (0.87-1.00)	0.05 3	9	Less than ten studies
Percentage of administered radiotherapy	10% increase	20	0.94(0.88-1.02)	0.12 8	1 0	1.00 (0.89-1.12)	0.98 7	11	0.97 (0.85-1.11)
Publication year	1 year increase	20	1.00(0.95-1.05)	0.95 5	1 0	0.94 (0.86-1.03)	0.16 5	11	1.01 (0.92-1.11)
									0.595
									0.797

Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και του κινδύνου στατιστικού σφάλματος

Η αξιολόγηση των μελετών πραγματοποιήθηκε με την χρήση της κλίμακας της Newcastle-Ottawa, με βαθμονόμηση από το 0 έως το 9. Οι δύο κυριότεροι λόγοι για μείωση της ποιότητας των μελετών, οφείλονται και οι δύο στην έλλειψη στάθμισης του effect estimate για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, καθώς πρόκειται για την συγκρισιμότητα όσον αφορά το στάδιο των λεμφαδένων με βάση το TNM σύστημα (pN classification) ή για άλλους παράγοντες. Μετά ακολουθεί η επαρκής παρακολούθηση των ασθενών, η οποία ορίστηκε στα δύο έτη και το να έχουν ολοκληρώσει την παρακολούθηση πάνω από το 90% των ασθενών που εντάχθηκαν αρχικά στην μελέτη.

Πίνακας 5, Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών με χρήση της NOS

Study	Selection				Comparability		Outcome			Total
	Representativeness	Selection of non-exposed	Ascertainment of exposure	Outcome not present at start	Comparability on pN classification	Comparability on other factors	Assessment of outcome	Long enough follow-up (median ≥ 2 years)	Adequacy (completeness) of follow-up ($\geq 90\%$ response rate)	
Agarwal (2019)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Arun (2020)	1	1	1	1	0	0	1	0	1	6
Bharath (2018)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Chang (2018)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7

Chow (2017)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Ding (2019)	1	1	1	1	0	0	1	0	1	6
Kim (2011)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Kunzel (2014)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Lee CC (2017)	1	1	1	1	0	0	1	0	1	6
Lee H (2019)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Lieng (2016)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Ong (2016)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Patel (2013)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Schrime (2009)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Son (2017)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Spoerl (2020)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Subramaniam (2019)	1	1	0	1	0	0	0	1	0	4
Suzuki (2016)	1	1	1	1	0	1	1	0	1	7
Urban (2013)	1	1	1	1	0	0	1	0	1	6
Zhao (2020)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7

Το πηλίκο των θετικών λεμφαδένων ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του στόματος

Στην παρούσα εργασία αποδείχτηκε πως το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και αυτό πραγματοποιήθηκε με την δημιουργία εκ νέου διαγραμμάτων δάσους (forest plot) για όλα τα υπό μελέτη τελικά καταληκτικά σημεία, όπου υπολογίσθηκαν τα pooled RR (relative risk, σχετικός κίνδυνος) ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή ανάλυση και ξεχωριστά για τις μελέτες με πολυμεταβλητή ανάλυση. Συγκεκριμένα για την συνολική επιβίωση, OS, pooled RR για τις μελέτες με multivariate analysis 1,90 (95% CI 1,64- 2,21) και για αυτές με univariate, pooled RR: 1,68 (95% CI 1,47- 1,91), για το DFS (disease free survival), pooled RR: για τις μελέτες με multivariate analysis 2,07 (95% CI 1,77- 2,42) και για αυτές με univariate 1,68 (95% CI 1,42- 1,99), για το DSS (disease specific survival) pooled RR for multivariate analysis 2,21 (95% CI 1,75- 2,80) και για αυτές με univariate analysis 1,94 (95% CI 1,56- 2,42). Τα παραπάνω αποτελέσματα μαζί με τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τα υπόλοιπα τελικά καταληκτικά σημεία, δηλαδή τα DMFS (distant metastasis free survival), LRDFS (locoregional disease free survival), LRFS (local recurrence free survival), RFS (recurrence free survival) απεικονίζονται στις *Συμπληρωματικές Εικόνες 7, 8, 9, 10, 11, 12 και 13* αντίστοιχα.

Συζήτηση

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση μελετήθηκε η επίδραση του ηλικίου των θετικών λεμφαδένων στην επιβίωση των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι είχαν διηθημένους λεμφαδένες κατά την παθολογοανατομική έκθεση και έγινε σύγκριση των ασθενών με υψηλό λεμφαδενικό δείκτη και των ασθενών με χαμηλό, σε σχέση με ένα προκαθορισμένο, από την εκάστοτε μελέτη, κατώφλι. Αντλήθηκαν δεδομένα συνολικά από 20 μελέτες, όπου και αποδείχθηκε στην εργασία αυτή ότι οι ασθενείς με υψηλό ηλικίο θετικών λεμφαδένων (LNR) έχουν συνολικά χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά τα εξής τελικά καταληκτικά σημεία επιβίωσης: overall survival (OS), disease free survival (DFS), disease specific survival (DSS), locoregional disease free survival (LRDFS), local recurrence free survival (LRFS) και distant metastasis free survival (DMFS).

Σε μία πρόσφατη μετά-ανάλυση των Huang et al 2019 [61], όπου είχαν χωρίσει ,χάρην της ανάλυσης, σε δύο βασικές κατηγορίες τις υπό μελέτη δημοσιεύσεις, στην μία κατηγορία ανήκαν οι μελέτες, οι οποίες περιείχαν ασθενείς αποκλειστικά και μόνο με διηθημένους λεμφαδένες , όπως στην παρούσα εργασία, και η δεύτερη κατηγορία συμπεριελάμβανε μελέτες, που περιείχαν τόσο ασθενείς με θετικούς όσο και ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκαν στο σύνολο 9 μελέτες με ως τελικά καταληκτικά σημεία τα OS, DFS και DSS. Αντιθέτως, στην δική μας μετά-ανάλυση συνολικά είχαμε 20 μελέτες και τα τελικά καταληκτικά σημεία επιβίωσης ήταν αρκετά περισσότερα, με μόνο ένα, το RFS (recurrence free survival) να δίνει στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα και για αυτό τον λόγο παρατίθεται στους Συμπληρωματικούς Πίνακες και Εικόνες. Επιπλέον, στην μετά- ανάλυση μας μελετήσαμε και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες με την μέθοδο της μετά-παλινδρόμησης, ώστε να δούμε αν αυτοί επιδρούν στην σχέση του LNR με την επιβίωση των ασθενών αυτών, κάτι που δεν υπήρχε σαν ανάλυση στην προαναφερόμενη εργασία, και τέλος αποδείξαμε για πρώτη φορά ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας.

Τα τελευταία έτη, αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι το lymph node ratio είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας, ακόμα και από το ευρέως χρησιμοποιούμενο, από την AJCC ταξινόμηση, λεμφαδενικό στάτους (N, nodes) για τους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα της κεφαλής και του τραχήλου. [86] Αυτό το οποίο κάποιος θα μπορούσε εύκολα να διαπιστώσει από τον ορισμό του LNR, είναι ότι πρόκειται για έναν σύνθετο προγνωστικό παράγοντα, καθώς ορίζεται ως το πηλίκο των θετικών λεμφαδένων ως προς το σύνολο των λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν, άρα και συνδυάζει δύο παράγοντες, τόσο την θετικότητα των λεμφαδένων, αλλά και την έκταση της νόσου, η οποία αντικατοπτρίζεται από το είδος του λεμφαδενικού καθαρισμού που πραγματοποιήθηκε, που με την σειρά του επηρεάζει το πόσοι λεμφαδένες τελικά εξαιρέθηκαν. Πιθανή σύγχυση στην ανάλυση προκαλούν περιπτώσεις καρκίνων της στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι εμφανίζονται στην μεσότητα, όπου πιο ενδεδειγμένη χειρουργική θεραπεία είναι ο αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός. Παρόμοια προβλήματα προκύπτουν και σε περίπτωση όπου το N, με βάση την ταξινόμηση TNM, ταξινομείται ως N3, όπου κλινικά, κατά την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος δεν μπορεί να γίνει κάποιες φορές αντιληπτό εάν πρόκειται για έναν λεμφαδένα ή για περισσότερους, οι οποίοι, όμως, έχουν ομογενοποιηθεί και για αυτόν το λόγο πολλές μελέτες εξαρχής απέκλεισαν από την ανάλυσή τους ασθενείς με N3 λεμφαδένες [67], [87], [75]. Το σύνολο των χειρουργικώς εξαιρεθέντων λεμφαδένων, το οποίο είναι και ο παρονομαστής του LNR, αναφέρεται βιβλιογραφικώς ως lymph node yield (LNY), το οποίο, όπως προαναφέρθηκε, εξαρτάται αρχικά από την έκταση, αλλά και από την επάρκεια του εκάστοτε λεμφαδενικού καθαρισμού. Ο Ebrahimi et al το 2011 [88] σε μία αναδρομική μελέτη, όπου εντάχθηκαν συνολικά 225 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε εκλεκτικό τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό για καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, έδειξαν ότι η αφαίρεση κατά ελάχιστο 18 λεμφαδένων συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση. Ο αντίστοιχος αριθμός σε ριζικούς ή τροποποιημένους ριζικούς λεμφαδενικούς καθαρισμούς αυξάνεται και υπολογίζεται συνήθως πάνω από 30 λεμφαδένες. [89] Ωστόσο, η έννοια του εκλεκτικού λεμφαδενικού καθαρισμού (selective neck dissection, SND) δεν έχει την ίδια κλινική εφαρμογή σε όλες τις υποπεριοχές του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας. Κυρίως στους καρκίνους της γλώσσας και του εδάφους του στόματος δεν έχει ευρεία αποδοχή, καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις πρωτοπαθών εστιών μπορεί να εμφανιστούν απομακρυσμένες τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις (skip metastases), με το προηγούμενο λεμφαδενικό επίπεδο να είναι αρνητικό για διήθηση και για αυτό ο τροποποιημένος ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός ακόμα θεωρείται ως το gold standard στην αντιμετώπιση του διηθημένου (N+) τραχήλου [90]. Τα τελευταία χρόνια, όπως είχε γίνει αντίστοιχα αναφορά στην εισαγωγή της εργασίας αυτής, έχει εισαχθεί σε κλινικά αρνητικούς τραχήλους, N0 κατά την TNM ταξινόμηση, η έννοια της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού. (sentinel lymph node biopsy, SLNB), προκειμένου να περιοριστεί η χρήση του λεμφαδενικού καθαρισμού, με την επερχόμενη μείωση της νοσηρότητας που μπορεί να προκύψει από αυτόν και του κόστους αυτού. [91].

Περιορισμοί της μελέτης

Ωστόσο, ακόμα και αυτή η μελέτη δεν στερείται δυστυχώς κάποιων περιορισμών. Όπως προαναφέρθηκε, όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση ήταν μελέτες παρατήρησης, και όχι με την μορφή των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, πράγμα αδύνατο λόγω της φύσης του κλινικού ερωτήματος, και η πλειονότητα αυτών ήταν αναδρομικές, με μόνο τρεις από αυτές να έχουν προοπτικό σχεδιασμό. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους για τους οποίους τα περισσότερα αποτελέσματα αυτής της μελέτης

χαρακτηρίζονται από μέτρια έως σημαντική ετερογένεια. Επιπλέον, σε πολλές μελέτες υπήρχαν ελλείψεις όσον αφορά τα δεδομένα που αναφερόντουσαν στον τύπο του λεμφαδενικού καθαρισμού ή και στο lymph node yield, παράγοντες, οι οποίοι θα μπορούσαν να επηρεάζουν σημαντικά το lymph node ratio.

Ένα ακόμα σημαντικό μειονέκτημα των μελετών αυτών είναι ότι δεν υπάρχει κάποιος ενοποιημένος τρόπος καταγραφής των ευρημάτων κατά την παθολογοανατομική έκθεση από τους παθολογοανατόμους ή τους τεχνικούς του εργαστηρίου και υπάρχουν αρκετές αποκλίσεις σε αυτό τον τομέα από μελέτη σε μελέτη, καθώς και τις περισσότερες φορές δεν αναφέρεται αν είναι ο ίδιος παθολογοανατόμος, ο οποίος μελετά το παρασκευάσμα ή αν είναι εξειδικευμένος στο κομμάτι της κεφαλής και του τραχήλου, εκτός από την περίπτωση του Argawal et al το 2019. [70] Από την Αμερικανική Ένωση Παθολογοανατόμων έχει προταθεί συγκεκριμένος τρόπος καταγραφής (CAP protocol, AJCC manual 8th edition) [36], ο οποίος θα ήταν ζωτικής σημασίας να διατηρείται όσο το δυνατόν περισσότερο, ώστε να μην εκλείπουν σημαντικές πληροφορίες, όπως είναι η εξωκαψική διήθηση, τα θετικά όρια εκτομής ή η περινευρική, λεμφαγγειακή διήθηση.

Τέλος, η μετά-ανάλυση μας δεν μπόρεσε να καθορίσει ένα συγκεκριμένο ενοποιημένο κατώφλι για το lymph node ratio, που να έχει εφαρμογή σε όλες τις περιπτώσεις των καρκίνων της στοματικής κοιλότητας, και αυτό συνέβη γιατί στις επιλεγθείσες μελέτες υπάρχει μεγάλη διακύμανση και στο εκάστοτε κατώφλι που χρησιμοποιείται κάθε φορά, αλλά και στον τρόπο υπολογισμού αυτού, καθώς και λόγω της υψηλής ετερογένειας που προκύπτει από την ανάλυση των παραπάνω μελετών.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε με ασφάλεια ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στους ασθενείς με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και λόγω των προαναφερθέντων πλεονεκτημάτων του ως προγνωστικός παράγοντας, θα μπορούσε μελλοντικά να ενταχθεί στην AJCC ταξινόμηση, αφού πρώτα υπάρξουν μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες, με πληρέστερη καταγραφή των διαφόρων χαρακτηριστικών, τόσο του ασθενούς όσο και του όγκου, ώστε να υπάρχει μία πιο σαφής και σίγουρη γενικευσιμότητα του δείκτη αυτού.

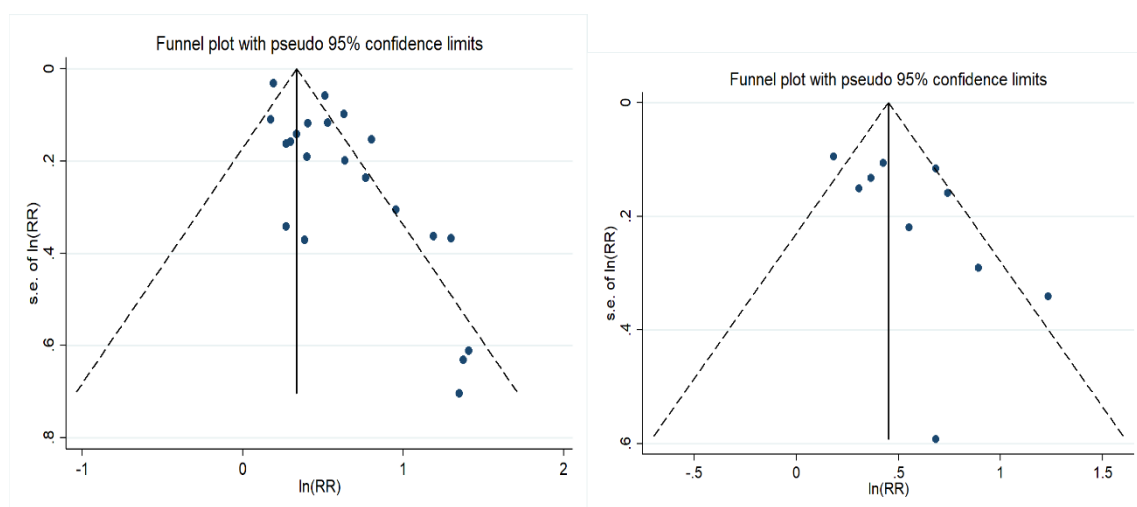
Συμπληρωματικά δεδομένα

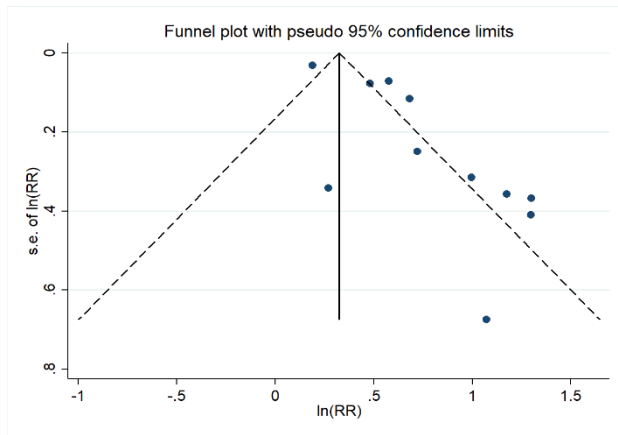
Συμπληρωματικός Πίνακας 1, papers excluded with reasons

paper	Reason for exclusion
Amar (2012) [92]	Insufficient data analysis, no HRs
Chen (2015) [93]	No separate analysis for oral cancer
Faisal (2021) [94]	Insufficient data for RR calculation
Feng (2017) [95]	No separate analysis for oral cancer
Hingsammer (2019) [96]	It refers to multivariate analysis, no HRs available, no numbers in Kaplan- Meier curves
Iocca (2020) [97]	Oral cancer as reference group in multivariate analysis, no association between LNR and survival

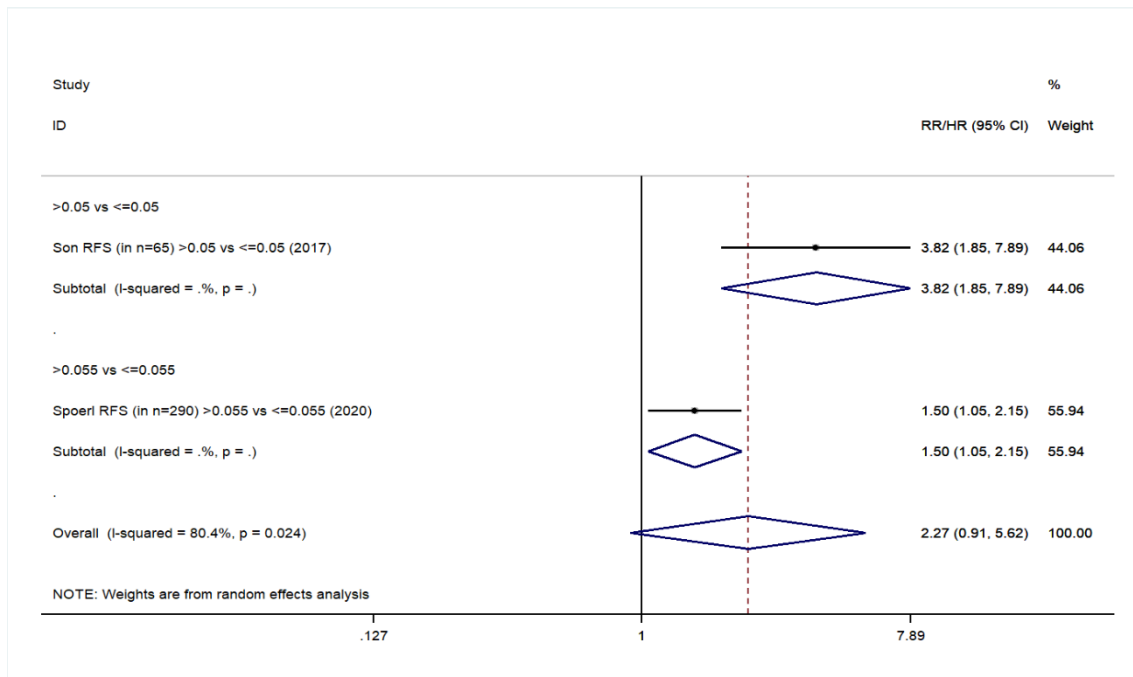
Kim KY and Cha (2012) [98], Kim KY (2017) [63]	Data overlap with the most recent paper from the same authors. insufficient data on HR calculation in multivariate analysis model. No data for pN0 patients for RR calculation. Communication with authors via e mail several times- no response
Liao (2012) [99]	Data overlap with paper including similar analysis from ICOR database [62], different LNR cut-offs according to levels of ND
Mascitti (2018) [100]	Insufficient data analysis, no HRs
Noble (2016) [101]	No HRs, 95% CI for locally advanced OSCC, no Kaplan-Meier curves for LNR groups
Roberts (2016) [102]	No separate analysis for oral cancer subsite
Safi buccal (2017) [103], Safi tongue (2017) [104], Safi (2018) [105]	Data overlap, part of a larger cohort from the same research group Safi et al 2017 [106]
Sayed (2013) [107]	Data overlap with paper containing similar analysis, Patel et al, 2013 [62]
Schrimme (2009) [108]	Includes patients who received preoperative radiation
Troeltzsch (2018) [109]	LNR is analyzed as a continuous variable
Zirk (2018) [110]	The study is part of a larger cohort study published by the same research group, Safi et al, 2017 [106]

Συμπληρωματική Εικόνα 1,2 και 3. Funnel plots (διαγράμματα χωνιού) OS, DFS, DSS, τα οποία δείχνουν ασυμμετρία

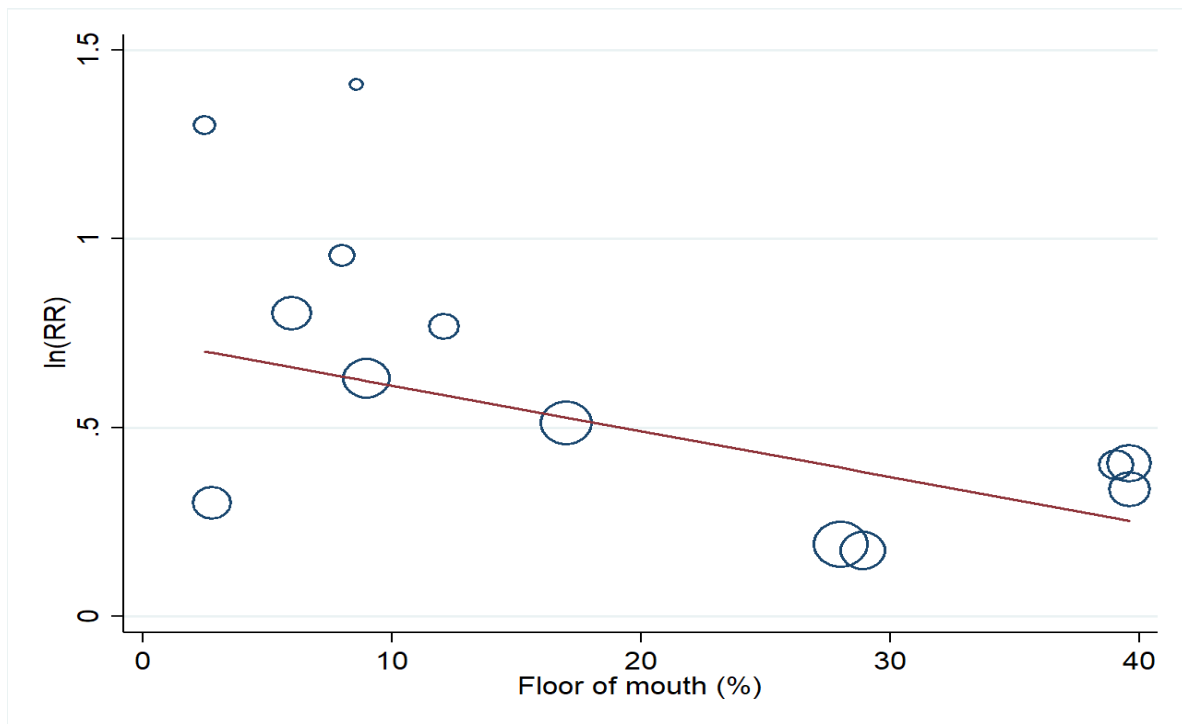




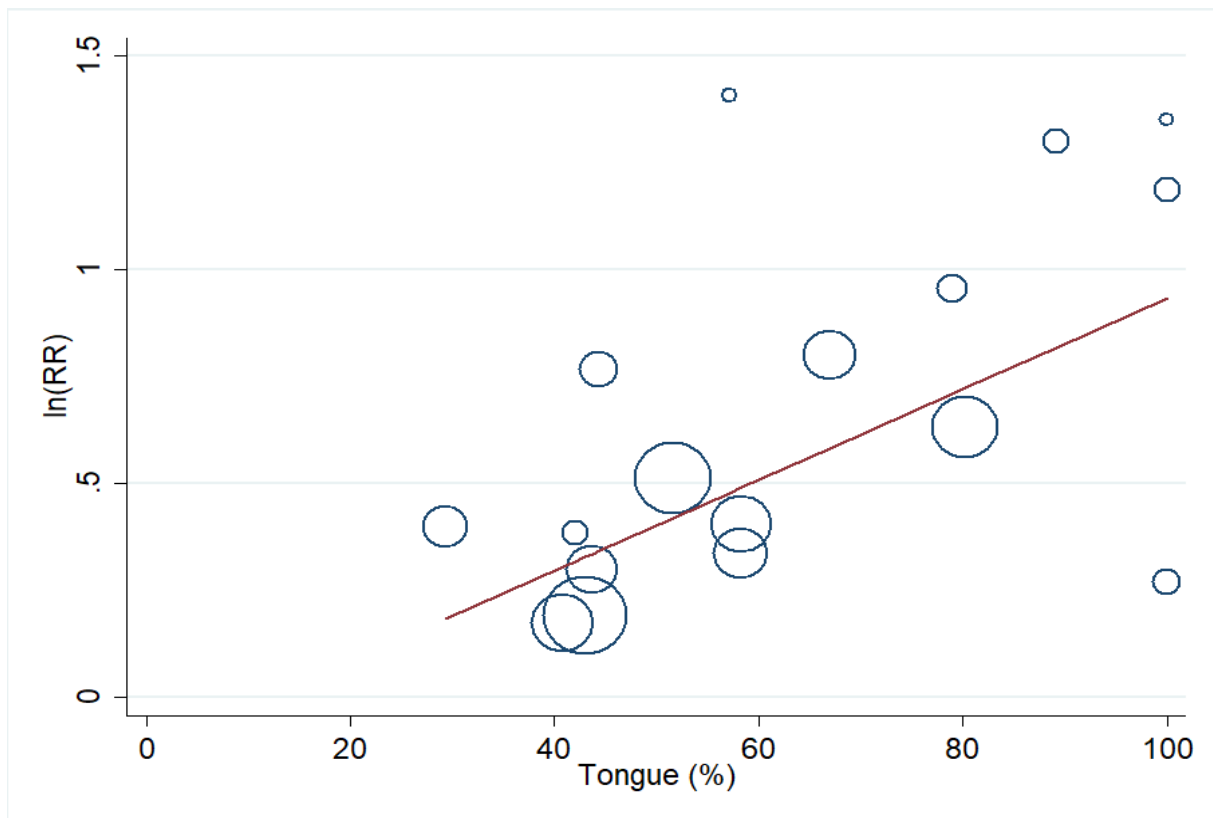
Συμπληρωματική Εικόνα 4, forest plot (διάγραμμα δάσους) RFS (recurrence free survival), το οποίο αναπαριστά ένα στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα, pooled RR 2,27 (95% CI 0,91-5,62)



Συμπληρωματική Εικόνα 5, bubble plot FOM (floor of mouth) για την συνολική επιβίωση (OS), από την ανάλυση της μετά-παλινδρόμησης

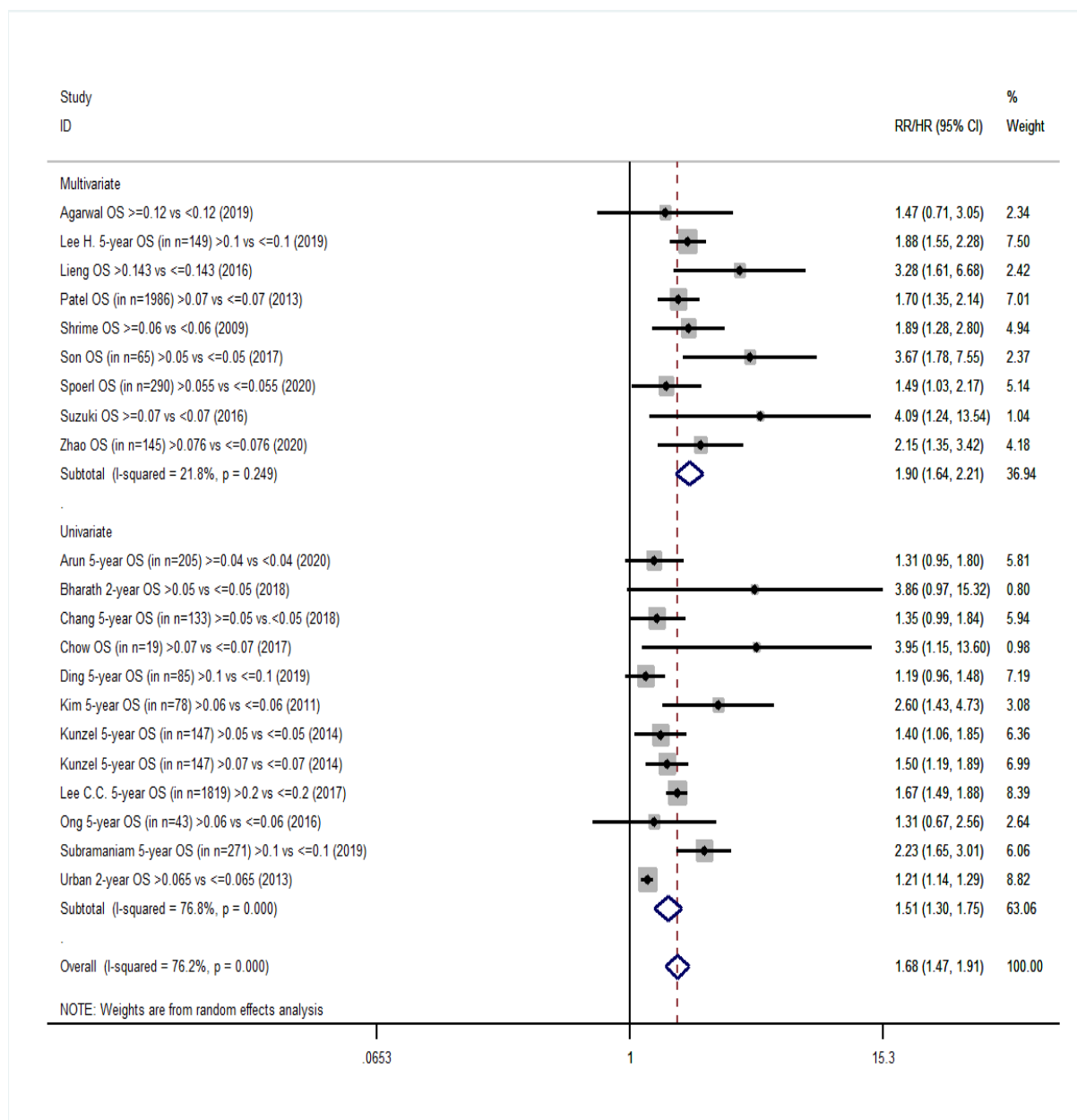


Συμπληρωματική Εικόνα 6, bubble plot tongue (για τον καρκίνο της γλώσσας) για την συνολική επιβίωση (OS) από την ανάλυση της μετα-παλινδρόμησης

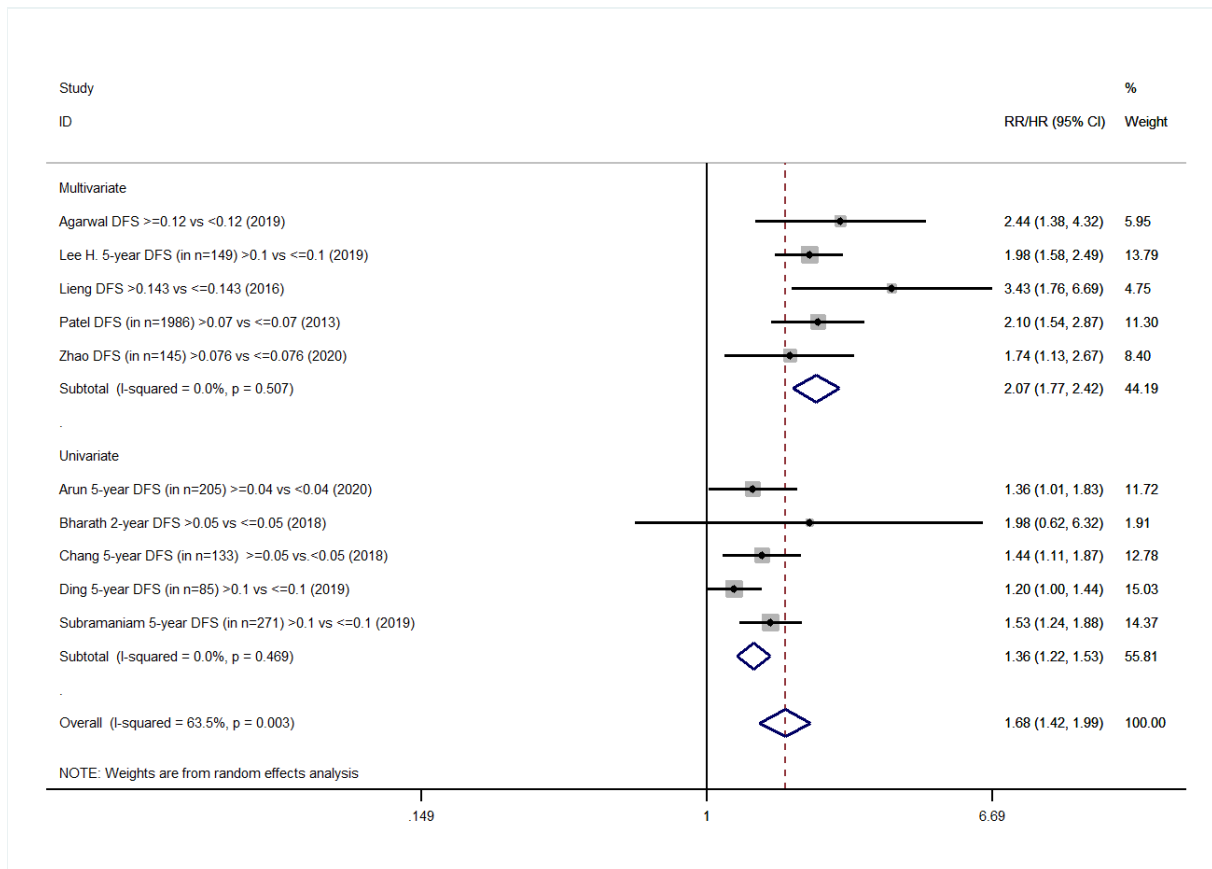


Συμπληρωματική Εικόνα 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για τα εξής τελικά καταληκτικά σημεία επιβίωσης αντίστοιχα: OS, DFS, DSS, DMFS, LRDFS, LRFS, RFS για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.

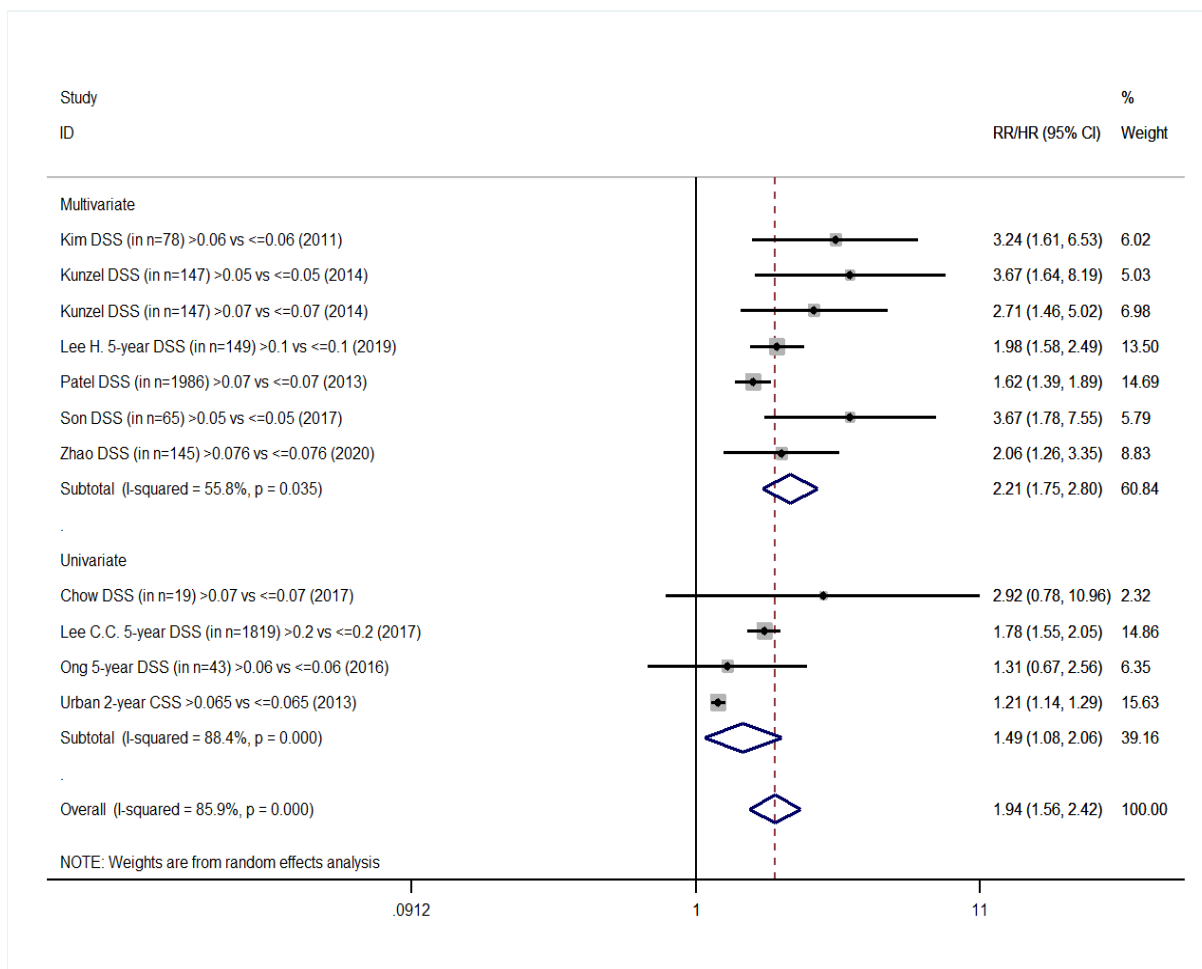
Συμπληρωματική Εικόνα 7, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το OS (overall survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



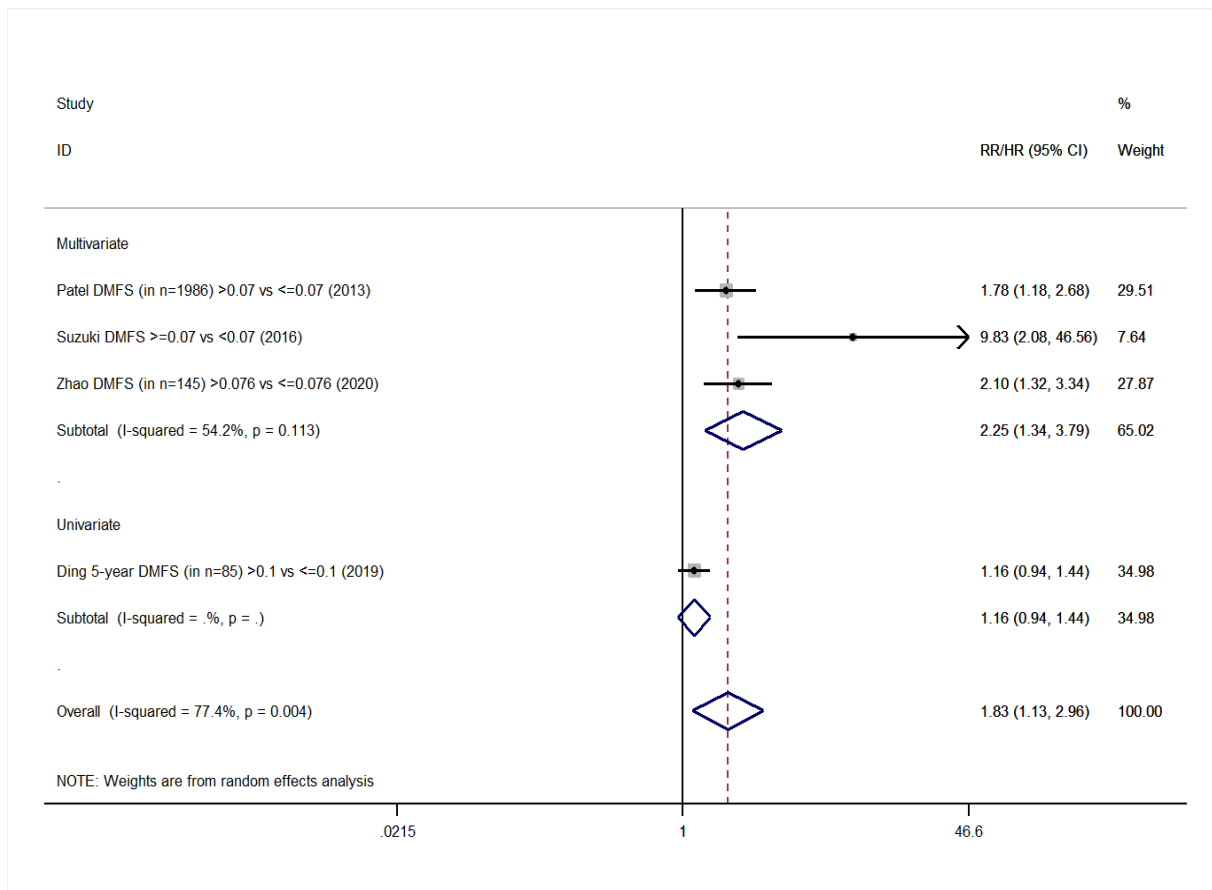
Συμπληρωματική Εικόνα 8, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το DFS (disease free survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



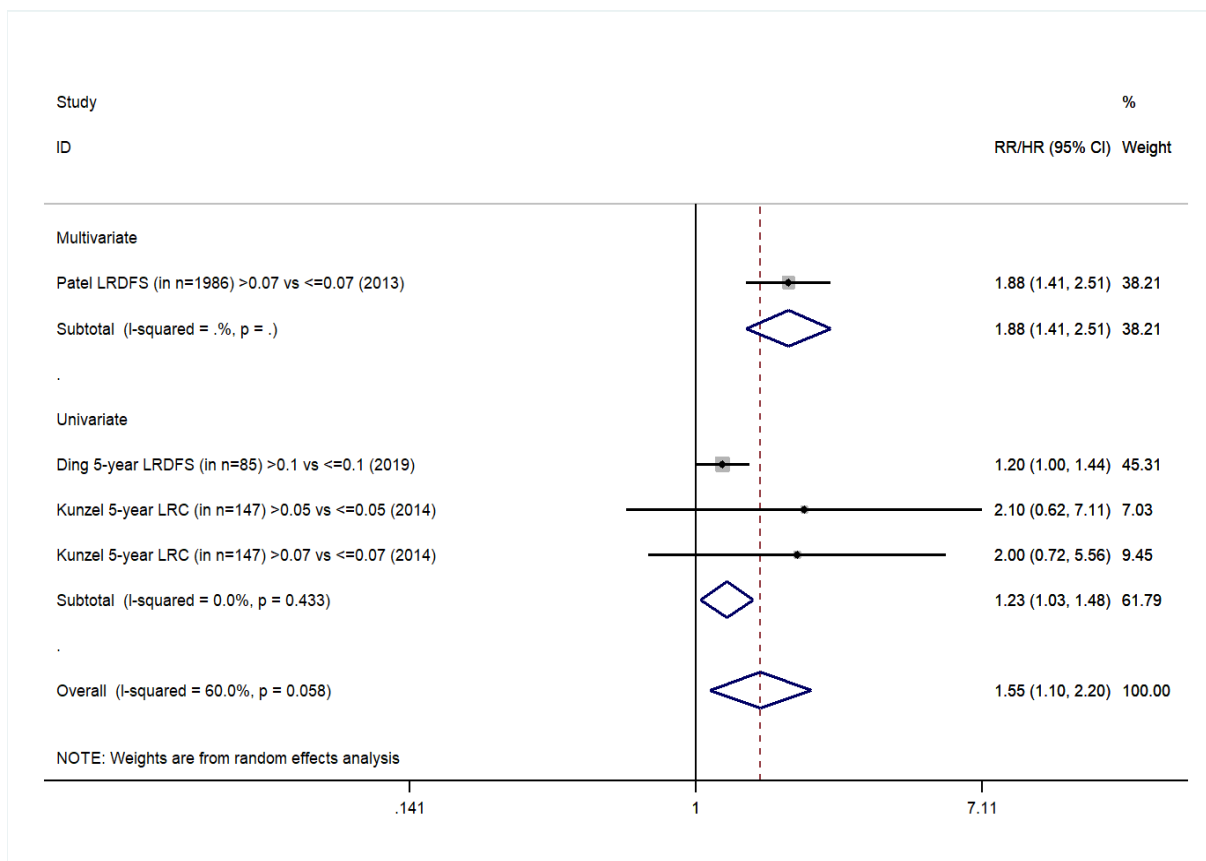
Συμπληρωματική Εικόνα 9, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το DSS (disease specific survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



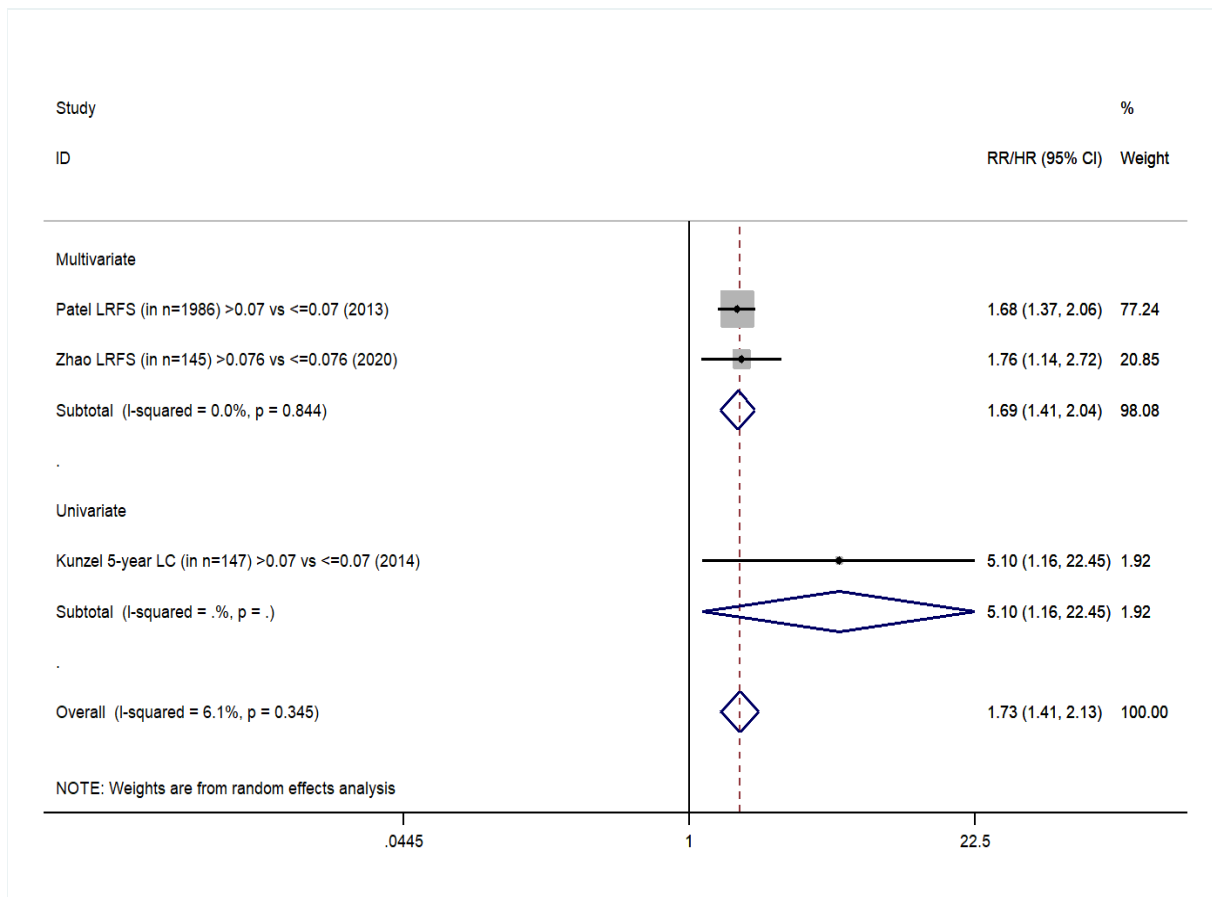
Συμπληρωματική Εικόνα 10, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το DMFS (distant metastasis free survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



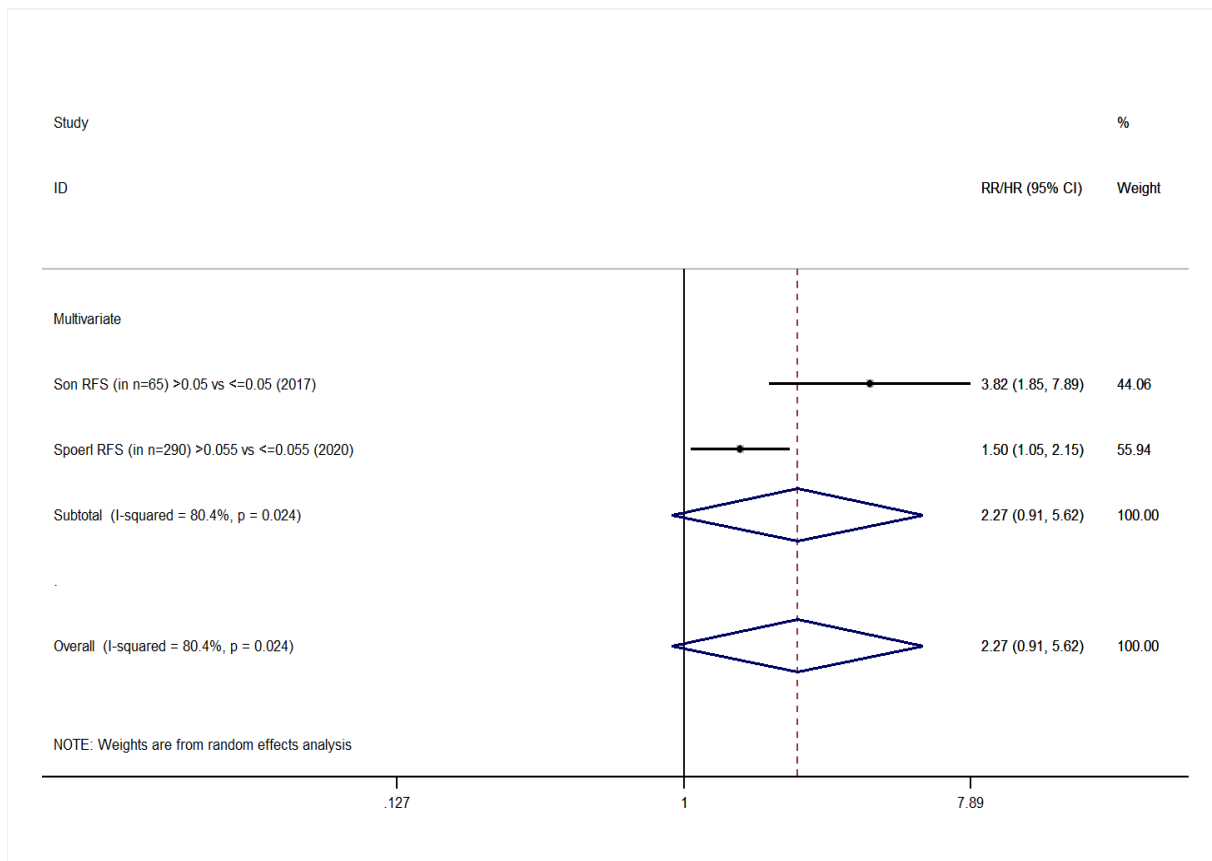
Συμπληρωματική Εικόνα 11, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το LRDFS (locoregional disease free survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



Συμπληρωματική Εικόνα 12, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το LRFS (local recurrence free survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



Συμπληρωματική Εικόνα 13, συμπληρωματική ανάλυση, ξεχωριστά για τις μελέτες με μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το RFS (recurrence free survival) για την απόδειξη ότι το LNR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.



Βιβλιογραφία

- [1] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman, “Global cancer statistics,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 61, no. 2, pp. 69–90, Apr. 2011, doi: 10.3322/caac.20107.
- [2] W. J. Blot *et al.*, “Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer,” *Cancer Res.*, vol. 48, no. 11, pp. 3282–3287, Jun. 1988.
- [3] “CURRENT Medical Diagnosis and Treatment-2016 www.ketabpezeshki.com.pdf.”
- [4] D. Pulte and H. Brenner, “Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis,” *The Oncologist*, vol. 15, no. 9, pp. 994–1001, 2010, doi: 10.1634/theoncologist.2009-0289.
- [5] C. Kirsch, “Oral cavity cancer,” *Top. Magn. Reson. Imaging TMRI*, vol. 18, no. 4, pp. 269–280, Aug. 2007, doi: 10.1097/RMR.0b013e3181572caa.
- [6] S. Warnakulasuriya, “Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer,” *Oral Oncol.*, vol. 45, no. 4, pp. 309–316, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
- [7] G. Sarode, N. Maniyar, S. C. Sarode, M. Jafer, S. Patil, and K. H. Awan, “Epidemiologic aspects of oral cancer,” *Dis. Mon.*, vol. 66, no. 12, p. 100988, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988.
- [8] S. Warnakulasuriya, “Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival,” *Oral Oncol.*, vol. 46, no. 6, pp. 407–410, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.015.
- [9] S. Warnakulasuriya, “Causes of oral cancer – an appraisal of controversies,” *Br. Dent. J.*, vol. 207, no. 10, pp. 471–475, Nov. 2009, doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1009.
- [10] D. I. Conway, M. Petticrew, H. Marlborough, J. Berthiller, M. Hashibe, and L. M. D. Macpherson, “Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies,” *Int. J. Cancer*, vol. 122, no. 12, pp. 2811–2819, 2008, doi: 10.1002/ijc.23430.

- [11] C. Scully, "Oral cancer; the evidence for sexual transmission," *Br. Dent. J.*, vol. 199, no. 4, pp. 203–207, Aug. 2005, doi: 10.1038/sj.bdj.4812612.
- [12] K. Dhanuthai *et al.*, "Oral cancer: A multicenter study," *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 23, no. 1, pp. e23–e29, Jan. 2018, doi: 10.4317/medoral.21999.
- [13] A. S. Jones, P. Morar, D. E. Phillips, J. K. Field, D. Husband, and T. R. Helliwell, "Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Cancer*, vol. 75, no. 6, pp. 1343–1353, Mar. 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1343::aid-cncr2820750617>3.0.co;2-t.
- [14] S. Warnakulasuriya, "Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 125, no. 6, pp. 582–590, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011.
- [15] T. Amagasa, M. Yamashiro, and N. Uzawa, "Oral premalignant lesions: from a clinical perspective," *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 5–14, Feb. 2011, doi: 10.1007/s10147-010-0157-3.
- [16] I. R. Kramer, R. B. Lucas, J. J. Pindborg, and L. H. Sobin, "Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 46, no. 4, pp. 518–539, Oct. 1978.
- [17] B. W. Neville and T. A. Day, "Oral Cancer and Precancerous Lesions," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 52, no. 4, pp. 195–215, 2002, doi: 10.3322/canjclin.52.4.195.
- [18] C. A. Waldron and W. G. Shafer, "Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias," *Cancer*, vol. 36, no. 4, pp. 1386–1392, Oct. 1975, doi: 10.1002/1097-0142(197510)36:4<1386::aid-cncr2820360430>3.0.co;2-7.
- [19] T. Amagasa, M. Yamashiro, and H. Ishikawa, "Oral Leukoplakia Related to Malignant Transformation," *Oral Sci. Int.*, vol. 3, no. 2, pp. 45–55, Nov. 2006, doi: 10.1016/S1348-8643(06)80001-7.
- [20] P. H. Montero and S. G. Patel, "Cancer of the oral cavity," *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 24, no. 3, pp. 491–508, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006.
- [21] W. G. Shafer and C. A. Waldron, "Erythroplakia of the oral cavity," *Cancer*, vol. 36, no. 3, pp. 1021–1028, Sep. 1975, doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<1021::aid-cncr2820360327>3.0.co;2-w.
- [22] B. W. N. DDS, D. D. D. DDS, C. M. A. MSD DDS, and C. C. L. DMD, *Oral and Maxillofacial Pathology*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [23] A. F. Hamour, H. Klieb, and A. Eskander, "Oral lichen planus," *CMAJ*, vol. 192, no. 31, pp. E892–E892, Aug. 2020, doi: 10.1503/cmaj.200309.
- [24] M. S. Alrashdan, N. Cirillo, and M. McCullough, "Oral lichen planus: a literature review and update," *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 308, no. 8, pp. 539–551, Oct. 2016, doi: 10.1007/s00403-016-1667-2.
- [25] J. Gigliotti, S. Madathil, and N. Makhoul, "Delays in oral cavity cancer," *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 48, no. 9, pp. 1131–1137, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ijom.2019.02.015.
- [26] D. Chakraborty, C. Natarajan, and A. Mukherjee, "Chapter Six - Advances in oral cancer detection," in *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 91, G. S. Makowski, Ed. Elsevier, 2019, pp. 181–200. doi: 10.1016/bs.acc.2019.03.006.
- [27] M. Madani, T. Berardi, and E. T. Stoopler, "Anatomic and Examination Considerations of the Oral Cavity," *Med. Clin. North Am.*, vol. 98, no. 6, pp. 1225–1238, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.001.
- [28] T. S. C. Wong and D. Wiesenfeld, "Oral Cancer," *Aust. Dent. J.*, vol. 63, no. S1, pp. S91–S99, 2018, doi: 10.1111/adj.12594.
- [29] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons, 2011.

- [30] S. H. Huang and B. O'Sullivan, "Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer," *Curr. Treat. Options Oncol.*, vol. 18, no. 7, p. 40, May 2017, doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.
- [31] M. J. Bullock, "Current Challenges in the Staging of Oral Cancer," *Head Neck Pathol.*, vol. 13, no. 3, pp. 440–448, Mar. 2019, doi: 10.1007/s12105-019-01014-4.
- [32] W. Lydiatt, B. O'Sullivan, and S. Patel, "Major Changes in Head and Neck Staging for 2018," *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, no. 38, pp. 505–514, May 2018, doi: 10.1200/EDBK_199697.
- [33] A. Almangush *et al.*, "Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update," *Oral Oncol.*, vol. 107, p. 104799, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104799.
- [34] "Lip and Oral Cavity," *Head Neck*, p. 22.
- [35] W. M. Lydiatt *et al.*, "Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, no. 2, pp. 122–137, 2017, doi: 10.3322/caac.21389.
- [36] Raja R. Seethala, MD, Ilan Weinreb, MD, "Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Carcinomas of the Lip and Oral Cavity." College of American Pathologists, Jun. 2017. [Online]. Available: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-headandneck-lip-oralcavity-17protocol-4001.pdf>
- [37] D. Parekh, P. Kukreja, I. Mallick, and P. Roy, "Worst pattern of invasion – type 4 (WPOI-4) and Lymphocyte host response should be mandatory reporting criteria for oral cavity squamous cell carcinoma: A re-look at the American Joint Committee of Cancer (AJCC) minimum dataset," *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 63, no. 4, p. 527, Oct. 2020, doi: 10.4103/IJPM.IJPM_662_19.
- [38] N.-C. Lin, J.-T. Hsu, and K.-Y. Tsai, "Survival and clinicopathological characteristics of different histological grades of oral cavity squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study," *PLOS ONE*, vol. 15, no. 8, p. e0238103, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0238103.
- [39] M. Mupparapu and R. M. Shanti, "Evaluation and Staging of Oral Cancer," *Dent. Clin. North Am.*, vol. 62, no. 1, pp. 47–58, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.cden.2017.08.003.
- [40] D. K. Zanoni *et al.*, "Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015)," *Oral Oncol.*, vol. 90, pp. 115–121, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001.
- [41] P. H. R. Evans, P. Q. Montgomery, and P. J. Gullane, *Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology*. Taylor & Francis, 2003. [Online]. Available: <https://books.google.gr/books?id=p0kkC5CC-XYC>
- [42] P. E. Andersen, J. P. Shah, E. Cambronero, and R. H. Spiro, "The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck," *Am. J. Surg.*, vol. 168, no. 5, pp. 499–502, Nov. 1994, doi: 10.1016/s0002-9610(05)80110-2.
- [43] C. Schilling *et al.*, "Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now?," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 55, no. 8, pp. 757–762, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.bjoms.2017.07.007.
- [44] D. H. Kim, Y. Kim, S. W. Kim, and S. H. Hwang, "Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis," *The Laryngoscope*, vol. 131, no. 2, pp. E459–E465, 2021, doi: 10.1002/lary.28728.
- [45] D. A. Hidalgo, J. J. Disa, P. G. Cordeiro, and Q. Y. Hu, "A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 102, no. 3, pp. 722–732; discussion 733-734, Sep. 1998.

- [46] S. H. Huang and B. O'Sullivan, "Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy," *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 18, no. 2, pp. e233–e240, Mar. 2013, doi: 10.4317/medoral.18772.
- [47] J. Huang, L. Barbera, M. Brouwers, G. Browman, and W. J. Mackillop, "Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 3, pp. 555–563, Feb. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.04.171.
- [48] G. Studer, R. A. Zwahlen, K. W. Graetz, B. J. Davis, and C. Glanzmann, "IMRT in oral cavity cancer," *Radiat. Oncol. Lond. Engl.*, vol. 2, p. 16, Apr. 2007, doi: 10.1186/1748-717X-2-16.
- [49] M. Lapeyre *et al.*, "Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins," *Head Neck*, vol. 26, no. 3, pp. 216–223, Mar. 2004, doi: 10.1002/hed.10377.
- [50] L. Hartner, "Chemotherapy for Oral Cancer," *Dent. Clin. North Am.*, vol. 62, no. 1, pp. 87–97, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.cden.2017.08.006.
- [51] J. S. Cooper *et al.*, "Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 19, pp. 1937–1944, May 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032646.
- [52] J. S. Cooper *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.*, vol. 84, no. 5, pp. 1198–1205, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
- [53] V. Noronha *et al.*, "Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 15_suppl, pp. 6007–6007, May 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6007.
- [54] J. B. Vermorken *et al.*, "Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 17, pp. 1695–1704, Oct. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071028.
- [55] M. G. Ghi *et al.*, "Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, no. 9, pp. 2206–2212, Sep. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx299.
- [56] F. Rivera, A. García-Castaño, N. Vega, M. E. Vega-Villegas, and L. Gutiérrez-Sanz, "Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial," *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 9, no. 10, pp. 1421–1428, Oct. 2009, doi: 10.1586/era.09.113.
- [57] J. D. Cramer, B. Burtness, and R. L. Ferris, "Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions," *Oral Oncol.*, vol. 99, p. 104460, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104460.
- [58] E. E. W. Cohen *et al.*, "The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)," *J. Immunother. Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 184, Jul. 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0662-5.
- [59] K. Lin *et al.*, "Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx," *Head Neck*, vol. 27, no. 12, pp. 1042–1048, Dec. 2005, doi: 10.1002/hed.20272.
- [60] S. Silverman and K. V. Rankin, "Oral and pharyngeal cancer control through continuing education," *J. Cancer Educ. Off. J. Am. Assoc. Cancer Educ.*, vol. 25, no. 3, pp. 277–278, Sep. 2010, doi: 10.1007/s13187-010-0044-7.

- [61] T. H. Huang, K. Y. Li, and W. S. Choi, "Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis," *Oral Oncol.*, vol. 89, pp. 133–143, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.032.
- [62] S. G. Patel *et al.*, "Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research," *Br. J. Cancer*, vol. 109, no. 8, pp. 2087–2095, Oct. 2013, doi: 10.1038/bjc.2013.570.
- [63] K.-Y. Kim, X. Zhang, S.-M. Kim, B.-D. Lee, and I.-H. Cha, "A combined prognostic factor for improved risk stratification of patients with oral cancer," *Oral Dis.*, vol. 23, no. 1, pp. 91–96, Jan. 2017, doi: 10.1111/odi.12579.
- [64] "Ottawa Hospital Research Institute." http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed Dec. 13, 2021).
- [65] M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, and C. Minder, "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test," *BMJ*, vol. 315, no. 7109, pp. 629–634, Sep. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7109.629.
- [66] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman, "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement," *BMJ*, vol. 339, p. b2535, Jul. 2009, doi: 10.1136/bmj.b2535.
- [67] V. M. Bharath, P. G. Balagopal, A. G. Nebu, A. V. Jayasudha, M. Iqbal Ahmed, and P. Sebastian, "Can Metastatic Lymph node ratio be used as an independent prognostic factor in Carcinoma tongue?," *Gulf J. Oncolog.*, vol. 1, no. 28, pp. 6–10, Sep. 2018.
- [68] H.-J. Son, J.-L. Roh, K.-J. Cho, S.-H. Choi, S. Y. Nam, and S. Y. Kim, "Nodal factors predictive of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma," *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.*, vol. 43, no. 2, pp. 470–476, Apr. 2018, doi: 10.1111/coa.12995.
- [69] H. Suzuki, S. Beppu, N. Hanai, H. Hirakawa, and Y. Hasegawa, "Lymph node density predicts lung metastases in oral squamous cell carcinoma," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 54, no. 2, pp. 213–218, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.002.
- [70] J. P. Agarwal *et al.*, "Extranodal extension in resected oral cavity squamous cell carcinoma: more to it than meets the eye," *The Laryngoscope*, vol. 129, no. 5, pp. 1130–1136, May 2019, doi: 10.1002/lary.27508.
- [71] I. Arun *et al.*, "Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma," *Head Neck*, vol. 43, no. 2, pp. 520–533, Feb. 2021, doi: 10.1002/hed.26499.
- [72] W.-C. Chang, C.-S. Lin, C.-Y. Yang, C.-K. Lin, and Y.-W. Chen, "Lymph node density as a prognostic predictor in patients with betel nut-related oral squamous cell carcinoma," *Clin. Oral Investig.*, vol. 22, no. 3, pp. 1513–1521, Apr. 2018, doi: 10.1007/s00784-017-2247-3.
- [73] T.-L. Chow, W. W. Y. Kwan, S.-C. Fung, and L.-I. Ho, "Prognostic value of lymph node density in buccal squamous cell carcinoma," *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 38, no. 5, pp. 529–532, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.amjoto.2017.05.001.
- [74] H. Lee, J.-L. Roh, K.-J. Cho, S.-H. Choi, S. Y. Nam, and S. Y. Kim, "Number of positive lymph nodes better predicts survival for oral cavity cancer," *J. Surg. Oncol.*, vol. 119, no. 6, pp. 675–682, May 2019, doi: 10.1002/jso.25386.
- [75] W. Ong *et al.*, "Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue," *Head Neck*, vol. 38 Suppl 1, pp. E859–866, Apr. 2016, doi: 10.1002/hed.24113.
- [76] N. Subramaniam *et al.*, "Lymph node staging systems in oral squamous cell carcinoma: A comparative analysis," *Oral Oncol.*, vol. 97, pp. 92–98, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.08.002.

- [77] D. Ding *et al.*, “Association Between Lymph Node Ratio and Recurrence and Survival Outcomes in Patients With Oral Cavity Cancer,” *JAMA Otolaryngol.-- Head Neck Surg.*, vol. 145, no. 1, pp. 53–61, Jan. 2019, doi: 10.1001/jamaoto.2018.2974.
- [78] C.-C. Lee *et al.*, “Recommendation for incorporation of a different lymph node scoring system in future AJCC N category for oral cancer,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 14117, Oct. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06452-0.
- [79] M. G. Shrime *et al.*, “Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity,” *Head Neck*, vol. 31, no. 11, pp. 1482–1488, Nov. 2009, doi: 10.1002/hed.21114.
- [80] D. Urban, I. Gluck, M. R. Pfeffer, Z. Symon, and Y. R. Lawrence, “Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer,” *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 106, no. 1, pp. 74–79, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2012.09.022.
- [81] H. Lieng, V. J. GebSKI, G. J. Morgan, and M. J. Veness, “Important prognostic significance of lymph node density in patients with node positive oral tongue cancer,” *ANZ J. Surg.*, vol. 86, no. 9, pp. 681–686, Sep. 2016, doi: 10.1111/ans.13512.
- [82] Z. Gil *et al.*, “Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer,” *Cancer*, vol. 115, no. 24, pp. 5700–5710, Dec. 2009, doi: 10.1002/cncr.24631.
- [83] Y. Chen, K. Zhao, W. Wu, and S. Liu, “Background Subtraction: Model-Sharing Strategy Based on Temporal Variation Analysis,” in *Computer Vision - ACCV 2014 Workshops*, Cham, 2015, pp. 333–343. doi: 10.1007/978-3-319-16631-5_25.
- [84] B. O’Sullivan and J. P. Shah, “Head and Neck Cancer Staging and Prognosis: Perspectives of the UICC and the AJCC,” in *Head and Neck Cancer*, J. Bernier, Ed. New York, NY: Springer New York, 2011, pp. 135–155. doi: 10.1007/978-1-4419-9464-6_8.
- [85] S. Metelli and A. Chaimani, “Challenges in meta-analyses with observational studies,” *Evid. Based Ment. Health*, vol. 23, no. 2, pp. 83–87, May 2020, doi: 10.1136/ebmental-2019-300129.
- [86] S. Reinisch, A. Kruse, M. Bredell, H.-T. Lübbers, T. Gander, and M. Lanzer, “Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma?,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 21, no. 6, pp. 1912–1918, Jun. 2014, doi: 10.1245/s10434-014-3634-5.
- [87] S. Y. Kim, S. Y. Nam, S.-H. Choi, K.-J. Cho, and J.-L. Roh, “Prognostic value of lymph node density in node-positive patients with oral squamous cell carcinoma,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, no. 8, pp. 2310–2317, Aug. 2011, doi: 10.1245/s10434-011-1614-6.
- [88] A. Ebrahimi, W. J. Zhang, K. Gao, and J. R. Clark, “Nodal yield and survival in oral squamous cancer,” *Cancer*, vol. 117, no. 13, pp. 2917–2925, 2011, doi: 10.1002/cncr.25834.
- [89] M. Friedman *et al.*, “Quantification of lymph nodes in selective neck dissection,” *Laryngoscope*, vol. 109, no. 3, pp. 368–370, 1999, doi: 10.1097/00005537-199903000-00005.
- [90] K. Omura, “Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 19, no. 3, pp. 423–430, 2014, doi: 10.1007/s10147-014-0689-z.
- [91] M. M. Monroe and S. Y. Lai, “Sentinel lymph node biopsy for oral cancer: supporting evidence and recent novel developments,” *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 16, no. 5, p. 385, Dec. 2014, doi: 10.1007/s11912-014-0385-1.
- [92] A. Amar, A. Rapoport, O. A. Curioni, R. A. Dedivitis, C. R. Cernea, and L. G. Brandão, “The density of metastatic lymph node as prognostic factor in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth,” *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, vol. 78, no. 3, pp. 86–90, Jun. 2012.

- [93] C.-C. Chen, J.-C. Lin, and K.-W. Chen, "Lymph node ratio as a prognostic factor in head and neck cancer patients," *Radiat. Oncol. Lond. Engl.*, vol. 10, p. 181, Aug. 2015, doi: 10.1186/s13014-015-0490-9.
- [94] M. Faisal *et al.*, "Prognostic outcomes of treatment naïve oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): a comprehensive analysis of 14 years," *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 278, no. 8, pp. 3045–3053, Aug. 2021, doi: 10.1007/s00405-020-06482-x.
- [95] Z. Feng *et al.*, "Lymph node ratio is associated with adverse clinicopathological features and is a crucial nodal parameter for oral and oropharyngeal cancer," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 6708, Jul. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-07134-7.
- [96] L. Hingsammer *et al.*, "The influence of lymph node ratio on survival and disease recurrence in squamous cell carcinoma of the tongue," *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 48, no. 7, pp. 851–856, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ijom.2019.01.008.
- [97] O. Iocca *et al.*, "Lymph node yield and lymph node ratio in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: Preliminary results from a prospective, multicenter, international cohort," *Oral Oncol.*, vol. 107, p. 104740, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104740.
- [98] K.-Y. Kim and I.-H. Cha, "Risk stratification of oral cancer patients using a combined prognostic factor including lymph node density and biomarker," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 138, no. 3, pp. 483–490, Mar. 2012, doi: 10.1007/s00432-011-1129-3.
- [99] C.-T. Liao *et al.*, "Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy," *Oral Oncol.*, vol. 48, no. 4, pp. 329–336, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.017.
- [100] M. Mascitti *et al.*, "American Joint Committee on Cancer staging system 7th edition versus 8th edition: any improvement for patients with squamous cell carcinoma of the tongue?," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 126, no. 5, pp. 415–423, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.oooo.2018.07.052.
- [101] A. R. Noble *et al.*, "Risk Factors Associated with Disease Recurrence in Patients with Stage III/IV Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy," *Anticancer Res.*, vol. 36, no. 2, pp. 785–792, Feb. 2016.
- [102] T. J. Roberts, A. D. Colevas, W. Hara, F. C. Holsinger, I. Oakley-Girvan, and V. Divi, "Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas," *Cancer*, vol. 122, no. 9, pp. 1388–1397, May 2016, doi: 10.1002/encr.29932.
- [103] A.-F. Safi, A. Grandoch, H.-J. Nickenig, J. E. Zöller, and M. Kreppel, "Importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa," *Head Neck*, vol. 39, no. 12, pp. 2488–2493, Dec. 2017, doi: 10.1002/hed.24922.
- [104] A.-F. Safi, A. Grandoch, H.-J. Nickenig, J. E. Zöller, and M. Kreppel, "The importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the tongue," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 45, no. 7, pp. 1058–1061, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jcms.2017.04.008.
- [105] A.-F. Safi, M. Kauke, A. Grandoch, H.-J. Nickenig, J. Zöller, and M. Kreppel, "The importance of lymph node ratio for patients with mandibular infiltration of oral squamous cell carcinoma," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 46, no. 6, pp. 1007–1012, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.jcms.2018.03.021.
- [106] A.-F. Safi *et al.*, "The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma," *Oral Oncol.*, vol. 72, pp. 48–55, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.005.

- [107] S. I. Sayed *et al.*, “Can metastatic lymph node ratio (LNR) predict survival in oral cavity cancer patients?,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 108, no. 4, pp. 256–263, Sep. 2013, doi: 10.1002/jso.23387.
- [108] M. G. Shrime *et al.*, “Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity,” *Head Neck*, vol. 31, no. 9, pp. 1129–1136, Sep. 2009, doi: 10.1002/hed.21073.
- [109] M. Troeltzsch *et al.*, “What Factors Are Associated With Regional Recurrence After Operative Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma?,” *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 76, no. 12, pp. 2650–2659, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.joms.2018.07.005.
- [110] M. Zirk *et al.*, “Lymph node ratio as prognosticator in floor of mouth squamous cell carcinoma patients,” *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 46, no. 2, pp. 195–200, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.jcms.2017.11.021.