



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ”

Προγνωστικοί παράγοντες και χειρουργική θεραπεία
πλακώδους καρκινώματος κάτω χείλους

ΛΑΜΠΡΙΝΗ Θ. ΑΡΚΟΥΜΑΝΗ

Πλαστικός Χειρουργός

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2019

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
‘ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ’

Προγνωστικοί παράγοντες και χειρουργική θεραπεία
πλακώδους καρκινώματος κάτω χείλους

ΛΑΜΠΡΙΝΗ Θ. ΑΡΚΟΥΜΑΝΗ

Πλαστικός Χειρουργός

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2019

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών

Εγκρίθηκε την 25^η Ιανουαρίου 2019 από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
(ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)		
ΓΕΩΡΓΙΟΣ	Καθηγητής	
ΦΡΑΓΚΟΥΛΙΔΗΣ		
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	Αναπληρωτής	
ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ	Καθηγητής	
ΘΕΟΔΟΣΙΟΣ	Αναπληρωτής	
ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΣ	Καθηγητής	

ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ

*Στους πολυαγαπημένους μου γονείς,
την οικογένεια, τους φίλους και τους συναδέλφους,
Για την έμπρακτη στήριξή τους στη δημιουργία αυτού του πονήματος.*

Στους διδασκάλους μου

ΜΕ ΕΥΓΝΩΜΟΣΥΝΗ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον Ομότιμο Καθηγητή Πλαστικής Χειρουργικής ΕΚΠΑ κο Όθωνα Παπαδόπουλο και τους Συνεργάτες του για την ευγενική παραχώρηση των δεδομένων προς επεξεργασία.

Στον Ομότιμο Καθηγητή Χειρουργικής ΕΚΠΑ κο Ιωάννη Μπράμη για την καθοδήγηση και έμπρακτη στήριξη του στην δημιουργία αυτού του πονήματος.

Στον Πλαστικό Χειρουργό κο Χρήστο Στοΐδη για τη συνεισφορά του στην οργάνωση και στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων.

Στον κο Θεόδωρο Βογιατζάκη για τη δημιουργία και άψογη αναπαράσταση των εικόνων ανατομίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΣΚΟΠΟΣ	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΚ ΠΛΑΚΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	12
1.1. Δημογραφικά	12
1.2. Παράγοντες κινδύνου	12
1.3. Υποτροπή και Μετάσταση	15
1.4. Βιολογική προέλευση και τύποι του ΚεΠΚ	16
1.5. Αντιμετώπιση	17
1.6. Τακτικός Επανελέγχος (Follow up)	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΚΑΤΩ ΧΕΙΛΟΥΣ	21
2.1. Εισαγωγικά	21
2.2. Κλινική Εικόνα	21
2.3. Έλεγχος και σταδιοποίηση	22
2.4. Χειρουργική Ανατομική του Χείλους	23
2.5. Αντιμετώπιση	25
2.6. Τοπική και Περιοχική διαχείριση της νόσου	29
2.7. Χειρουργική Θεραπεία	30
2.8. Κλινικές Μελέτες	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ	39
3.1. Έγκριση Πρωτοκόλλου- Προστασία Προσωπικών Δεδομένων	39
3.2. Υλικό- Ασθενείς	39
3.3. Προεγχειρητική εκτίμηση- Διενέργεια βιοψίας δια λεπτής βελόνης (FNA)	40

3.4. Εγχειρητική Διαδικασία	41
3.5. Αντικείμενα Μελέτης	42
3.6. Στατιστική Ανάλυση	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
4.1. Μελέτη του Πληθυσμού	45
4.2. Χειρουργική Τεχνική- Μετεγχειρητικές Επιπλοκές- Ιστολογική Ανάλυση	46
4.3. Μετεγχειρητική παρακολούθηση- Μελέτη υποτροπής	51
4.4. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου- Ανάλυση επιβίωσης	52
4.5. Αξιολόγηση μετεγχειρητικού αποτελέσματος	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	60
5.1 Συζήτηση	60
5.2. Συμπεράσματα	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	68
6.1. Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων	68
6.2. Συμμόρφωση με τους κανόνες Ηθικής και Δεοντολογίας	68
6.3. Συντμήσεις (αλφαβητικά)	69
6.4. Κατάλογος Πινάκων	70
6.5. Κατάλογος Γραφημάτων	71
6.6. Κατάλογος Εικόνων	71
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	72
SUMMARY	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	76

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος των χειλέων θεωρείται η πιο συχνή κακοήθεια του στόματος σε αρκετά μέρη του δυτικού κόσμου (Αυστραλία, Καναδάς, Ισπανία, Φινλανδία), με επίπτωση που φτάνει έως και τα 14 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (*Moore et al, 1999*).

Ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων (ΚεΠΚ) αποτελεί το 90% όλων των περιπτώσεων καρκίνου των χειλέων και ειδικότερα στο κάτω χείλος φτάνει μέχρι και το 95% (*Boyle, 2001*). Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη στους λευκούς άνδρες και οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η χρόνια έκθεση στον ήλιο και το κάπνισμα (*Lindqvist, 1979*). Η θνησιμότητα του ΚεΠΚ των χειλέων είναι μικρότερη σε σχέση με τις άλλες κακοήθειες της στοματικής κοιλότητας (*Veness et al, 2001*). Ανάλογα με το στάδιο της κακοήθειας κατά τη διάγνωση οι δείκτες επιβίωσης ποικίλουν από 50-100%, με τους υψηλότερους να χαρακτηρίζουν τα πρώιμα στάδια της νόσου (*McCombe et al, 2000*). Οι περισσότερες περιπτώσεις ελέγχονται επιτυχώς με τη χειρουργική θεραπεία (πλήρης εκτομή και βιοψία)· υπάρχει παρόλα αυτά ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου, όπου απαιτείται ευρύτερη εκτομή και πολύπλοκη χειρουργική αποκατάσταση (*Baker et al, 2001*).

Παρά το γεγονός πως ο καρκίνος των χειλέων θεωρείται θεραπεύσιμος, η επίδρασή του στην ατομική και κοινωνική υγεία είναι μεγάλη· η δεύτερη χαρακτηρίζεται από το υψηλό κόστος νοσηλείας, που συνεπάγεται η ενασχόληση και εμπλοκή πολλών ιατρικών ειδικοτήτων (δερματολόγος, πλαστικός χειρουργός, ογκολόγος, ακτινοθεραπευτής κ.ά.), ενώ σε ατομικό επίπεδο και ιδιαίτερα σε προχωρημένες ή επιθετικές περιπτώσεις, οι επακόλουθοι χαμηλοί δείκτες επιβίωσης

και οι ψυχοκοινωνικές συνέπειες ενός πτωχού αισθητικού και λειτουργικού επανορθωτικού αποτελέσματος επηρεάζουν πρόδηλα την ποιότητα ζωής (*Ship, 2002*).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η παρουσίαση της 30ετούς εμπειρίας ενός τριτοβάθμιου κέντρου αναφοράς δερματικών κακοηθειών στην Ελλάδα, σε σύνολο 529 ασθενών πάνω στη χειρουργική αποκατάσταση του κάτω χείλους μετά από ογκεκτομή.

Συγκεκριμένου τύπου μελέτες και με τόσο μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων είναι εξαιρετικά σπάνιες στην ευρύτερη περιοχή μας και θα μας βοηθήσει να εξάγουμε σημαντικά συμπεράσματα για την πρόγνωση και την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου.

Αναλυτικότερα, η συγκεκριμένη μελέτη επικεντρώνεται στο ρόλο του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων του κάτω χείλους και τα χαρακτηριστικά του, σε σχέση με την πρόγνωση των ασθενών μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. Οι παράγοντες που σχετίζονται με πιθανή υποτροπή εξετάστηκαν ενδελεχώς, όπως επίσης έγινε εκτενής περιγραφή και ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών, της χειρουργικής αντιμετώπισης και της ποιοτικής αξιολόγησής της.

Η υπόθεση επομένως που ερευνάται, είναι πως η ορθή αξιολόγηση μίας σειράς προγνωστικών παραγόντων του καρκίνου του κάτω χείλους προ- περι- και μετεγχειρητικά από τον χειρουργό, είναι αυτή που θα εξασφαλίσει σε μεγάλο βαθμό το μετεγχειρητικό και θεραπευτικό αποτέλεσμα του ασθενούς και τη μείωση των ποσοστών υποτροπής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΚ ΠΛΑΚΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1.1. Δημογραφικά

Ο ΚεΠΚ είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος του δέρματος μετά το βασικοκυτταρικό καρκίνο. Η επίπτωσή του στο δυτικό κόσμο φτάνει μέχρι και τις 41 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (*Gallagher et al, 1995*). Προσβάλλει συνήθως εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του σώματος, όπως το πρόσωπο, τα χέρια και τους βραχίονες. Εξαιρετικά μεγάλο είναι το ποσοστό του στο εξωτερικό αντί, όπου απαντάται στο 60% των περιπτώσεων (*Netscher et al, 2011*).

1.2. Παράγοντες κινδύνου

Πληθώρα παραγόντων κινδύνου έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία, που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΚεΠΚ (*Netscher et al, 2011*).

- Οι τύποι δέρματος I και II κατά Fitzpatrick.
- Η συνεχής αθροιστική έκθεση στον ήλιο.
- Η έκθεση σε καρκινογόνες χημικές ουσίες, όπως τα παρασιτοκτόνα, το αρσενικό και οι οργανικοί υδρογονάνθρακες.
- Η λοίμωξη από ιούς όπως ο HPV και ο απλός έρπητας.
- Η ακτινοβολία ακόμα και πολλά έτη μετά την έκθεση (μακροχρόνια λανθάνουσα περίοδος μεταξύ έκθεσης και εκδήλωσης).

- Η ανοσοκαταστολή· για παράδειγμα έχει περιγραφεί ο αυξημένος κατά 253 φορές κίνδυνος να νοσήσουν από ΚεΠΚ οι ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού (πιο επιθετική μορφή εξαιτίας της αθροιστικής συγκέντρωσης πολλών νεοπλασιών με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά) (Zavos et al, 2011).
- Χρόνια έλκη από θερμικά εγκαύματα, δισκοειδή λύκο, συρίγγια, οστεομυελίτιδα
- Ψωραλένιο και Α υπεριώδης φωτισμός (φωτοχημειοθεραπεία- PUVA) για τη θεραπεία της ψωρίασης.
- Προκαρκινικές βλάβες (Netscher et al, 2011) (Εικόνα 1)
 - Ακτινική/ ηλιακή κεράτωση: απαντάται σε περιοχές του σώματος, που εκτίθενται στον ήλιο ως βλατιδώδεις/ θηλωματώδεις βλάβες με ανώμαλη φολιδωτή επιφάνεια, ενώ είναι συνήθης η κακοήθης εξαλλαγή.
 - Νόσος του Bowen: πρόκειται για in situ βλάβες με ολικού πάχους κυτταρολογική ατυπία των κερατινοκυττάρων, με φυσιολογικά όμως κύτταρα της βασικής μεμβράνης. Εμφανίζεται ως ερυθματώδης πλάκα με ξεκάθαρα όρια και ήπια φολίδωση και παρουσιάζει 10% πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής· όταν εδράζεται στο πέος, το αιδοίο ή το στοματικό βλεννογόνο ονομάζεται ερυθροπλακία Queyrat και εμφανίζει 30% πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής.
 - Λευκοπλακία: η πιο συχνή προκαρκινική βλάβη του στοματικού βλεννογόνου με εικόνα βλεννογονικής αλλοίωσης

με τη μορφή λευκής κηλίδας, ενώ παρουσιάζει κακοήγη εξαλλαγή σε ποσοστό 15%.

- Κερατοακάνθωμα: πρόκειται για ήπια θολωτή μάζα πλακωδών κυττάρων και κερατίνης που εξελίσσεται ταχύτατα σε 1-6 εβδομάδες και εξελκώνεται με παρουσία κεντρικής εφελκίδας. Όταν σταθεροποιηθεί, υποστρέφει αυτόματα ο όγκος σε περίοδο 2-12 μηνών και επουλώνει με δημιουργία ουλής. Το κερατοακάνθωμα μιμείται το ΚεΠΚ ιστολογικά, ενώ οι μεγαλύτερες ή άτυπες βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ΚεΠΚ.

Εικόνα 1. Καλοήθεις προκαρκινικές βλάβες κάτω χείλους.



Ακτινική χειλίτιδα, Πηγή: DermNetNZ



Νόσος Bowen, Πηγή: DermCollAU



Λευκοπλακία, Πηγή: DermNetNZ



*Κερατοακάνθωμα,
Πηγή: Skintumours.blogspot.com*

1.3. Υποτροπή και Μετάσταση

Η εξέταση των λεμφαδένων είναι κριτικής σημασίας. Η κλινική λεμφαδενοπάθεια μετά από θετική βιοψία προϋποθέτει λεμφαδενεκτομή και περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο για σταδιοποίηση. Ως τοπική μετάσταση περιγράφεται η διασπορά της νόσου στους περιοχικούς λεμφαδένες, ενώ απομακρυσμένες μεταστάσεις μέσω αιματογενούς διασποράς απαντώνται πιο συχνά στους πνεύμονες, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, το δέρμα και τα οστά. Η συχνότητα δε, μετάστασης από πρωτοπαθή εστία υπολογίζεται στο 2-5% στον κορμό και στο 10-20% στο πρόσωπο και τα άκρα. Αξίζει να αναφέρουμε πως ο τριετής αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης μετάχρονης βλάβης από ΚεΠΚ ανέρχεται στο 18%. Η 5ετής πρόγνωση δε, από την παρουσία θετικών λεμφαδένων από βλάβες στα άκρα είναι δυσμενής και ανέρχεται στο απογοητευτικό 35% παρά το λεμφαδενικό καθαρισμό (Hillen et al, 2014).

Οι προγνωστικοί παράγοντες τοπικής υποτροπής του ΚεΠΚ περιλαμβάνουν το βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης (υψηλή, μέτρια, χαμηλή με 7, 23 και 28% πιθανότητα υποτροπής αντίστοιχα), το βάθος διήθησης του όγκου (αυξημένη επιθετικότητα σε δικτυωτό χόριο και υποδόριο λίπος), την περινευρική διήθηση και το δεσμοπλαστικό τύπο του όγκου. Είναι το σώφρον, όλα τα υποτροπιάζοντα καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων να αντιμετωπίζονται σαν να έχουν περινευρική διήθηση μέχρι αποδείξεως του εναντίον. Επιπρόσθετα, βάθος διήθησης όγκου στο χόριο μεγαλύτερο από 8 χιλ. συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Thompson et al, 2016).

1.4. Βιολογική προέλευση και τύποι του ΚεΠΚ

Το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων προέρχεται από τη μαλπιγγιανή ή βασική στιβάδα της επιδερμίδας.

Όλοι οι τύποι είναι ιστολογικά όμοιοι με ακανόνιστες μάζες πλακώδους επιθηλίου, που αναπτύσσονται κάθετα προς το χόριο. Το στάδιο του όγκου (Grade) είναι ο βαθμός της κυτταρικής διαφοροποίησης και υπολογίζει το πηλίκο των άτυπων πλειόμορφων και αναπλαστικών κυττάρων προς το φυσιολογικό επιθήλιο (*Leiter et al, 2016*).

- Μυρμηγκιώδες (verrucous): εμφανίζεται ως εξωφυτική και βραδέως αναπτυσσόμενη βλάβη σε παλάμες και πέλματα πιο συχνά, και είναι λιγότερο πιθανό να μεθίσταται.
- Ελκωτικό: επιθετικό με υπεργεργμένα όρια και κεντρική εξέλκωση. Μεθίσταται συνήθως στους επιχώριους λεμφαδένες.
- Έλκος Marjolin: αναπτύσσεται τυπικά σε έδαφος χρονίων ελκών (εγκαύματα, συρίγγια). Η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής είναι στο 2%. Η λανθάνουσα περίοδος είναι ανάλογη της ηλικίας τραυματισμού, με μέσο χρονικό μεσοδιάστημα τα 32.5 χρόνια, ενώ συχνή είναι και η λεμφαδενική μετάσταση.
- Υπονύχιο: οι αλλαγές στο πλακώδες επιθήλιο περιλαμβάνουν την κοίτη του όνυχος και παρουσιάζονται ως ερύθημα, οίδημα και τοπικός πόνος ακολουθούμενου από δημιουργία όζου και εξέλκωση.

1.5. Αντιμετώπιση

Η εκτέλεση βιοψίας σε ύποπτες βλάβες είναι καθοριστική. Οι δυνατότητες αντιμετώπισης είναι συντηρητικές και χειρουργικές. Οι συντηρητικές μορφές θεραπείας συνοψίζονται στα κάτωθι:

- **Ακτινοβολία:** εμφανίζει ποσοστό επιτυχίας έως και 90% ως κύρια θεραπεία σε επιλεγμένα περιστατικά. Ενδείκνυται για παραμελημένα περιστατικά που δεν είναι κατάλληλα προς χειρουργείο, ως συμπληρωματική θεραπεία σε αντιμετώπιση όγκων υψηλού βαθμού κακοήθειας και σε υποτροπιάζουσες βλάβες στο πλαίσιο πολύπλευρης αντιμετώπισης. Η βραχυθεραπεία, που προτάθηκε πρόσφατα ως επιλογή για την αντιμετώπιση του ΚεΠΚ, δεν είναι ευρέως διαδεδομένη, λόγω των απαιτήσεων για ειδικό εξοπλισμό και εξειδίκευση στη χρήση (*Jambusaria-Pahlajani et al, 2009*).
- **Από του στόματος αγωγή:** τα ρετινοειδή αποδείχτηκαν αποτελεσματικά στη μείωση της ανάπτυξης προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών σε επιλεγμένους ασθενείς. Τα μειονεκτήματα είναι οι αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες, η ελάττωση της θεραπευτικής διάρκειας με τη διακοπή και οι τερατογόνες επιδράσεις (*Nijsten et al, 2003*).
- **Τοπική θεραπεία:** η χρήση τοπικά της 5-FU αποδείχτηκε εξαιρετική στην αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών, όπως η ακτινική κεράτωση (*Herranz et al, 2016*).
- **Χημειοθεραπεία:** χρησιμοποιείται συνήθως ως επικουρική θεραπεία σε ευμεγέθεις όγκους, υποτροπιάζουσα και μεταστατική νόσο. Τα αποτελέσματα κρίνονται περιορισμένα από το συνδυασμό σισπλατίνης με ή χωρίς 5-FU. Η

χρήση της κετουξιμάμπης από την άλλη, κατέδειξε υποστροφή του όγκου σε φάσης II μελέτες, με ταυτόχρονη χαμηλή τοξικότητα (Wollina, 2014).

Όπως αναφέραμε ήδη παραπάνω, κάθε ασθενής που δεν είναι υποψήφιος για χειρουργική αντιμετώπιση, μπορεί εναλλακτικά να υποβληθεί σε ακτινοβολία με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση σισπλατίνης. Οι χειρουργικές μορφές θεραπείας χωρίζονται στην κλασική χειρουργική και την ελάχιστη επεμβατική: στη δεύτερη περίπτωση περιλαμβάνονται η απόξεση, ο ηλεκτροκαυτηριασμός και η κρυοχειρουργική. Προορίζονται για την αντιμετώπιση επιφανειακών περιορισμένων βλαβών, με το μειονέκτημα όμως πως δεν είναι δυνατή η βιοψία της βλάβης και η επιβεβαίωση πλήρους εκτομής της. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται και η φωτοδυναμική θεραπεία, η οποία όμως συστήνεται για την αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών (Reschly *et al*, 2010).

Η κλασική χειρουργική θεραπεία από την άλλη, περιλαμβάνει την εκτομή και βιοψία της βλάβης. Μία ορθά εκτελεσμένη ευρεία εκτομή, είναι μία εξαιρετική θεραπευτική εκλογή, που εξασφαλίζει έως και 95% οριστική θεραπεία (Khan *et al*, 2013). Οι πιο πρόσφατες συστάσεις βασίζονται στο μέγεθος, το βαθμό κακοήθειας, την εντόπιση του όγκου και το βάθος διήθησης. Τα συνήθη όρια εκτομής που προτείνονται είναι 4-6 χιλιοστά· για βλάβες έως και 2 εκ., 1^{ου} βαθμού κακοήθειας, σε χαμηλού κινδύνου περιοχή και με βάθος διήθησης ως το χόριο, τα προβλεπόμενα όρια είναι > 4 χιλ. Για βλάβες μεγαλύτερες από 2 εκ., 2-4^{ου} βαθμού, σε υψηλού κινδύνου περιοχή και με βάθος διήθησης ως το υποδόριο λίπος, τα προτεινόμενα όρια είναι πάνω από 6 χιλ. Τα κατεψυγμένα παρασκευάσματα συχνά δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Η μικρογραφική χειρουργική κατά Mohs παρέχει εξαιρετικά αποτελέσματα με έως και 95% θεραπεία (*Belkin et al, 2011*). Συνδυάζει χαμηλά ποσοστά υποτροπής με διατήρηση των ιστών, ιδιαίτερα σε κοσμητικά ευαίσθητες περιοχές, όπως το πρόσωπο. Το πενταετές ποσοστό υποτροπής για πρωτοπαθείς εστίες ανέρχεται στο 3.1% (vs 8.1% για την κλασική χειρουργική και 10% για την ακτινοβολία). Οι ενδείξεις είναι σε γενικές γραμμές όμοιες με του βασικοκυτταρικού καρκινώματος.

Στενά συνυφασμένη με τη χειρουργική θεραπεία της πρωτοπαθούς βλάβης είναι και η περιοχική διαχείριση της νόσου, με το λεμφαδενικό καθαρισμό να αποτελεί απόλυτη ένδειξη σε κλινικά ψηλαφητούς λεμφαδένες. Αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA) ή ανοιχτή βιοψία λεμφαδένα χρησιμοποιείται για την αρχική επιβεβαίωση της περιοχικής μεταστατικής νόσου (*Papadopoulos et al, 2007*). Η χρήση της τεχνικής της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού (ΒΛΦ), με την κλασική μορφή της (έγχυση ραδιοσημασμένου κολλοειδούς/ τεχνήτιο, περιοχικό λεμφοσπινθηρογράφημα, έγχυση διεγχειρητικά μπλε χρωστικής λεμφαγγειογραφίας), ενδείκνυται σε περίπτωση βλάβης υψηλού κινδύνου (π.χ. άκρα), χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες (*Fukushima et al, 2014*). Η τεχνική αυτή συνδυάζει τη δυνατότητα άμεσης διερεύνησης της περιοχικής επέκτασης της βλάβης στους επιχώριους λεμφαδένες, με σημαντικά μειωμένη νοσηρότητα σε σύγκριση με το λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος το επόμενο στάδιο είναι ο λεμφαδενικός καθαρισμός. Ο εκλεκτικός λεμφαδενικός καθαρισμός (ΕΛΚ) περιλαμβάνει την αφαίρεση κλινικά αρνητικών λεμφαδένων από την επιχώρια ομάδα και ενδείκνυται σε περιπτώσεις που ο όγκος εκτείνεται στην παρωτιδική κάψα ή βρίσκεται σε συνέχεια ιστού με τη λεμφαδενική ομάδα.

1.6. Τακτικός Επανέλεγχος (Follow up)

Για την τοπικά περιορισμένη βλάβη περιλαμβάνει ιστορικό και κλινική εξέταση με έλεγχο της περιοχής και των λεμφαδένων κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα δύο χρόνια, κάθε 6-12 μήνες για τα επόμενα 3 και ετησίως κατόπιν. Για την περιοχική νόσο η συχνότητα είναι κάθε 1-3 μήνες για τον πρώτο χρόνο, κάθε 2-4 μήνες για τον επόμενο, κάθε 4-6 μήνες για τα επόμενα τρία και κατόπιν κάθε 6-12 μήνες εφ' όρου ζωής. Σημαντική σε αυτό το σημείο είναι η εκπαίδευση του ασθενή στην αυτοεξέταση και την ηλιοπροστασία (Yoong *et al*, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΤΩ ΧΕΙΛΟΥΣ

2.1. Εισαγωγικά

Ο καρκίνος του χείλους είναι ο πιο συχνός κακοήθης όγκος της κεφαλής και του τραχήλου (*Czerninski et al, 2010*). Η κλινική του συμπεριφορά ομοιάζει του δερματικού καρκίνου. Η επίπτωσή του είναι περίπου 12 -13.5 περιστατικά ανά 100 χιλ. κατοίκους με βάση μελέτες σε Ωκεανία, Ευρώπη και Βόρεια Αμερική. Ως σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς περιγραφεί η ηλιακή ακτινοβολία, το κάπνισμα και οι λοιμώξεις από ιούς. Περίπου 90% των όγκων προέρχονται από το κάτω χείλος, 7% από το άνω χείλος και 3% από τη γωνία του στόματος. Ο ΚεΠΚ είναι ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος καρκίνου των χειλέων και ακολουθείται από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Ο πιο συχνή μορφή μη βλεννογονικού καρκίνου των χειλέων προέρχεται από όγκους των ελάσσονων σιελογόνων αδένων, που σε αντίθεση με τους βλεννογονικούς, είναι πιο συχνόι στο άνω χείλος.

2.2. Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του χείλους περιλαμβάνει συνήθως μία εξωφυτική βλάβη με εφελκίδα, με διήθηση στον υποκείμενο μυ ανάλογη με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου. Ο παρακείμενος στη βλάβη ιστός παρουσιάζει συνήθως χαρακτηριστικά ηλιακής ακτινικής βλάβης, όπως δυσχρωμία, λέπτυνση του βλεννογόνου και περιοχές λευκοπλακίας (*Wolff et al, 2012*).

2.3. Έλεγχος και σταδιοποίηση

Η κλινική εξέταση είναι ουσιώδης στην αναγνώριση νέων βλαβών και στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Δεδομένης της σημασίας της στον προγραμματισμό της διάγνωσης και της θεραπείας, πρέπει να υιοθετείται μία συστηματική προσέγγιση, που να περιλαμβάνει την αρχική εστία και τον τράχηλο. Με τον τρόπο αυτό αξιολογείται τόσο η επίπτωση του μεγέθους της βλάβης όσο και η πιθανότητα διήθησης των τοπικών δομών. Η εξέταση πρέπει να συνεχίζεται με τη λήψη αναλυτικού ιστορικού, τη διερεύνηση παραγόντων συννοσηρότητας, καθώς και των κοινωνικών εκείνων συνθηκών που μπορούν να επηρεάσουν την επιλογή της θεραπείας.

Απεικονιστικές εξετάσεις στα αρχικά στάδια του καρκίνου των χειλέων συνήθως δεν απαιτούνται. Σε προχωρημένες όμως περιπτώσεις και σε βλάβες παρακείμενες στην κάτω γνάθο απαιτείται η διενέργεια μαγνητικής ή αξονικής τομογραφίας, που θα μας επιτρέψει τη σταδιοποίηση και το θεραπευτικό σχεδιασμό, με σεβασμό στα ενδεδειγμένα όρια εκτομής, που μπορεί να περιλαμβάνουν παρακείμενο οστόν.

Η προεγχειρητική σταδιοποίηση του καρκίνου του χειλέων είναι ίδια και για τις ενδοστοματικές βλάβες και περιγράφεται στον *Πίνακα 1*. Στο T4 στάδιο συνήθως διηθεί το πρόσθιο τμήμα της γνάθου παρά τις άλλες δομές (Kerawala et al, 2016).

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση καρκίνου χειλέων.

TX: Primary tumor cannot be assessed	<i>Regional lymph nodes (N)</i>
T0: No evidence of primary tumor	NX: Regional lymph nodes cannot be assessed
Tis: Carcinoma in situ	N0: No regional lymph node metastasis
T1: Tumor 2 cm or less in greatest dimension	N1: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
T2: Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension	N2:
T3: Tumor more than 4 cm in greatest dimension	N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in dimension
T4: (lip) Tumor invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face, i.e., chin or nose	N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
T4a: (oral cavity) Tumor invades adjacent structures (e.g., through cortical bone, into deep [extrinsic] muscle of tongue [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus], maxillary sinus, skin of face)	N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
T4b: Tumor invades masticator space, pterygoid plates or skull base and/or encases internal carotid artery	N3: Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

2.4. Χειρουργική Ανατομική του Χείλους (Freilinger et al, 1987) (Εικόνα 2)

Η επανορθωτική χειρουργική του χείλους μετά την εκτομή του όγκου απαιτεί βαθιά γνώση της ανατομίας της περιοχής. Το χείλος είναι μία δομή που αποτελείται από τρία στρώματα ιστού (από έξω προς τα μέσα): δέρμα, μυς, βλεννογόνο. Το κύριο χαρακτηριστικό του είναι το ερυθρό κράσπεδο (προχειλίδιο), το οποίο αποτελείται από τροποποιημένο βλεννογόνο, που στερείται μικρών σιελογόνων αδένων. Το ερυθρό του χείλους αντιπροσωπεύει τη δερμοβλεννογόνια συμβολή μεταξύ του εσωτερικού βλεννογόνου και του δέρματος και είναι ιδιαίτερης κοσμητικής σημασίας. Το άνω χείλος αποτελείται από τρεις μονάδες: τις δύο πλάγιες πτέρυγες και μία κεντρική, το φίλτρο. Το κάτω χείλος αποτελείται από μία μονάδα, που ορίζεται προς τα πάνω από τη συμβολή ερυθρού και δέρματος, προς τα κάτω από την πτυχή του γενείου και στα πλάγια από τις ρινοχειλικές αύλακες. Ο κύριος μυς των χειλέων είναι ο σφιγκτήρας του στόματος, που προσδίδει την αντίστοιχη λειτουργία

στη στοματική κοιλότητα. Άλλοι σχετιζόμενοι μύες είναι ο μείζων και έλασσων ζυγωματικός, ο ανελκτήρας της γωνίας του στόματος, ο ανελκτήρας του άνω χείλους, ο καθελκτήρας της γωνίας του στόματος, ο καθελκτήρας του κάτω χείλους, ο γελαστήριος, ο γενειακός, ο βυκανητής και το μυώδες πλάτυσμα.

Η αιμάτωση γίνεται μέσω των χειλικών κλάδων της προσωπικής αρτηρίας και των αντίστοιχων φλεβών, που εδράζονται μεταξύ του μυός και του βλεννογόνου. Η αισθητική νεύρωση γίνεται μέσω του κάτω γναθικού κλάδου του τριδύμου νεύρου (V3) δια του γενειακού νεύρου. Η κινητική νεύρωση γίνεται μέσω του βυκανητικού και του επιχείλιου της κάτω γνάθου κλάδων του προσωπικού νεύρου. Η λεμφική παροχέτευση του άνω χείλους και των έξω τριτημορίων του κάτω χείλους γίνεται προς τους υπογνάθιους λεμφαδένες. Το κεντρικό τριτημόριο του κάτω χείλους μπορεί να παροχετεύει και προς τους υπογενειδίους λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα.

Εικόνα 2. Χειρουργική ανατομική του χείλους (αγγείωση και δομική στήριξη συμπλέγματος χείλους -παρειάς).



Σχεδίαση: Θ. Βσιλατζάκης

2.5. Αντιμετώπιση

Βασική γενική αρχή της αντιμετώπισης του καρκίνου του κάτω χείλους είναι, ότι στα πρώιμα στάδια η χειρουργική θεραπεία και η ακτινοβολία παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα. Η αδρή πενταετής επιβίωση μετά από χειρουργική θεραπεία είναι 75-80% για T1-2 όγκους και πέφτει στο 40-50% για T3-4 όγκους (Thanh Pham et al, 2015).

Η λεμφική παροχέτευση του κάτω χείλους γίνεται στους υπογνάθιους και τους υπογενειδείς λεμφαδένες. Λεμφαδενικός καθαρισμός δεν πραγματοποιείται γενικώς σε απουσία κλινικά υπόπτων λεμφαδένων, καθώς περίπου 5% είναι οι ασθενείς που θα παρουσιάσουν υποτροπή περιοχικά στον τράχηλο, μετά την αντιμετώπιση της αρχικής βλάβης. Η παρουσία τραχηλικών λεμφαδένων κατά την εμφάνιση είναι πτωχός προγνωστικός δείκτης (Takeda et al, 2013).

Οι μικρές βλάβες αντιμετωπίζονται με απλή χειρουργική εκτομή και απευθείας σύγκλιση. Εξίσου καλά αποτελέσματα επιτυγχάνονται με την κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) ή βραχυθεραπεία (*Kerawala et al, 2016*). Τα ηλεκτρόνια ή ορθοβολταϊκά φωτόνια που χρησιμοποιούνται στην EBRT, ελαχιστοποιούν τη δόση στη στοματική κοιλότητα, ώστε η βλεννογονίτιδα να περιορίζεται μόνο στο προς αντιμετώπιση χείλος.

Οι μεγαλύτερες βλάβες του χείλους απαιτούν πιο σύνθετες μεθόδους αποκατάστασης. Πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψιν το λειτουργικό αποτέλεσμα με βάση τη διατήρηση της αισθητικότητας του χείλους και της λειτουργίας του μυός. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να επιδιώκεται η ανατομική αποκατάσταση του ελλείμματος με τη χρήση κρημνών ολικού πάχους (δέρμα, μυς και βλεννογόνο). Η αποκατάσταση πρέπει να εξασφαλίζει επαρκή συνέχεια βλεννογόνου για να αποφευχθεί ρίκνωση στη γωνία του στόματος. Επιφανειακές βλάβες του προστομίου, όπως λευκοπλακία και ακτινική κεράτωση, αντιμετωπίζονται καλύτερα με απόξεση και προώθηση του βλεννογόνου.

Διάφορες μελέτες κατέδειξαν όμοια αποτελέσματα στην αντιμετώπιση μικρών όγκων με ακτινοθεραπεία και χειρουργική θεραπεία (*Najim et al, 2013*). Ωστόσο, το αισθητικό αποτέλεσμα της EBRT στο χείλος δεν είναι τόσο ικανοποιητικό όσο με τη χειρουργική εκτομή και αποκατάσταση. Εξάλλου, η χειρουργική εκτομή μικρών όγκων των χειλέων έχει μικρή διεγχειρητική επιβάρυνση για τον ασθενή, γίνεται τις περισσότερες φορές υπό τοπική αναισθησία και κατά συνέπεια φαντάζει περισσότερο βολική για τον ασθενή από έναν κύκλο ακτινοθεραπείας. Το κάτω χείλος είναι ιδανικό για την εφαρμογή ορθοβολταϊκής θεραπείας. Χρησιμοποιώντας ένα μονήρες πρόσθιο πεδίο χορηγείται ένας κλασματοποιημένος κύκλος θεραπείας των 50 Gy σε 15 συνεδρίες σε περίοδο 3 εβδομάδων. Η βραχυθεραπεία από την άλλη μπορεί να

προσδώσει καλά αισθητικά αποτελέσματα, δεν είναι όμως ευρέως διαδεδομένη. Το ιρίδιο είναι το στοιχείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του καρκίνου των χειλέων. Ο κύκλος θεραπείας περιλαμβάνει τη χορήγηση ακτινοβολίας δύο φορές την ημέρα για 4-5 μέρες, με συνολικό ποσό δόσης 40-45 Gy περίπου, σε 8-10 συνεδρίες (*Rio et al, 2013*).

Οι μικρές βλάβες που διηθούν τον υποκείμενο μυ, μπορούν να αντιμετωπιστούν με σφηνοειδή εκτομή. Η εκτομή μπορεί να έχει τη μορφή W ή V πλαστικής ή δίκην κλίμακας (stair step), ώστε να αποφεύγεται η αλλοίωση της γενειοχειλικής πτυχής. Όταν οι διαστάσεις του ελλείμματος που προκύπτει από την εκτομή απαιτούν την κάλυψή του με κρημνό, ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα λειτουργικά προβλήματα και η μικροστομία, αυτό μπορεί να γίνει με τη βοήθεια των τεχνικών κατά Abbe, Abbe- Estlander και Karapandzic (*Schüller et al, 2015*). Η τροποποίηση του κρημνού Estlander (cross- lip flap) χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση της γωνίας του στόματος. Ο κρημνός του Karapandzic χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση κεντρικών ελλειμμάτων με έκταση έως τα 2/3 του κάτω χείλους· το κυριότερο πλεονέκτημά του είναι η διατήρηση της νεύρωσης και της αιμάτωσης, με ταυτόχρονη προώθηση του μυικού στοιχείου (σφιγκτήρας του στόματος), ώστε να δημιουργείται ένα λειτουργικό κάτω χείλος με διατήρηση της αισθητικότητας. Οι διάφορες μέθοδοι αποκατάστασης συνοψίζονται στον *Πίνακα 2*.

Πίνακας 2. Επανορθωτικές εναλλακτικές επιλογές κάτω χείλους ανάλογα με το μέγεθος του ελλείμματος.

<1/2	Wedge excision
1/2 to 2/3	Karapandzic flap Abbe-Estlander flap
>2/3	Bernard Burow Gillies fan flap Webster flap Free flap

Σε μεγαλύτερα ελλείμματα του κάτω χείλους απαιτείται η χρήση μεγάλων κρημνών από τις παρειές ή η χρήση ελεύθερων κρημνών (*Bai et al, 2015*). Οι πιο συχνοί στην πρώτη περίπτωση είναι ο αμφοτερόπλευρος κατά Gillies ή ο κατά Webster- Bernard. Όταν το υπολειπόμενο χείλος και οι γειτονικοί ιστοί ανεπαρκούν για την εξασφάλιση ενός επαρκώς φυσιολογικού στόματος, τότε χρησιμοποιούνται οι ελεύθεροι κρημνοί.

Οι μεγαλύτερες σειρές στη βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών έχουν μικρές βλάβες χωρίς ψηλαφητούς τραχηλικούς λεμφαδένες. Η πιθανότητα σύγχρονης περιοχικής νόσου (τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση) αυξάνεται όσο αυξάνει το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής είναι χαμηλά, λόγω της σχετικής ευκολίας στη χειρουργική εκτομή της

βλάβης. Ακόμα και σε περιπτώσεις επανεκτομής λόγω αρχικής τοπικής αποτυχίας, η θεραπεία επιτυγχάνεται στο 75-80% των ασθενών (*McCombe et al, 2000*).

2.6. Τοπική και Περιοχική διαχείριση της νόσου

Σε γενικές γραμμές τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση απαντάται σε ποσοστό μικρότερο από 8% κατά την εμφάνιση. Σε περίπτωση κλινικά ψηλαφητών λεμφαδένων, η εκτομή του όγκου συνοδεύεται από περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό και δει, ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς, χωρίς όμως να σχετίζεται με βελτίωση του ελέγχου της νόσου (*Khurana et al, 1995*). Η πλήρης χειρουργική εκτομή φαντάζει ως θεραπεία εκλογής για τον καρκίνο του κάτω χείλους, ενώ η ανεπαρκής ή οριακή εκτομή είναι η κύρια αιτία τοπικής υποτροπής.

Η χρήση της μικρογραφικής χειρουργικής κατά Mohs για την εκτομή όγκων των χειλέων έχει προταθεί από πολλούς συγγραφείς, ως μέθοδος εκλογής (*Zide et al, 1997*). Η τεχνική πρωτοπεριγράφηκε το 1941 και βασίστηκε στην αρχή, πως η εφαρμογή χλωριδίου του ψευδαργύρου στους ιστούς προκαλούσε τη μονιμοποίηση και τη δυνατότητα οριζόντιας κατ' εφαπτομένης εκτομής τους. Κατά συνέπεια, δίδονταν η δυνατότητα να εξεταστούν μικροσκοπικά στο 100% τα όρια εκτομής. Η χρήση της ενδείκνυται για μεγάλους δερματικούς καρκίνους, τοπικές υποτροπές, πτωχά περιγεγραμμένα όρια και δύσκολη έδραση, όπως χείλη, κάτω βλέφαρο, πέος, δάκτυλα κ.ά. Ακόμα και σε αυτήν την περίπτωση όμως, έχουν περιγραφεί μικρά ποσοστά τοπικής υποτροπής. Έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ή αναζωπύρωσης του όγκου, άσχετα με τα αρνητικά όρια εκτομής (*Eliezri et al, 1992; Dzubow, 1988*). Ασφαλή όρια εκτομής

κατά συνέπεια προς όλες τις διαστάσεις φαντάζει η θεραπεία εκλογής, που περιορίζει την πιθανότητα υποτροπής.

Η τεχνική της διεγχειρητικής απεικόνισης των λεμφαδένων και της εκλεκτικής λεμφαδενεκτομής προτάθηκε από το Morton για την αντιμετώπιση του μελανώματος. Εξαιτίας των θετικών αποτελεσμάτων πολλοί ερευνητές πρότειναν την εφαρμογή της τεχνικής και σε άλλους συμπαγείς δερματικούς όγκους, όπως το ΚεΠΚ. Ο κίνδυνος περιοχικής νόσου είναι 4% για T1 όγκους και 20% για μεγαλύτερους. Σε όγκους δηλαδή κάτω από 2 εκ. φαίνεται πως η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης με επαρκή όρια, να είναι επαρκής θεραπεία. Νέοι ασθενείς με κεντρική έδραση του όγκου φαντάζουν ως ιδανικοί υποψήφιοι της τεχνικής. Πολλά είναι αυτά που αναμένουμε να διευκρινιστούν ακόμα στην κατεύθυνση αυτή (Kontio *et al*, 2004).

2.7. Χειρουργική Θεραπεία (Ishii *et al*, 2009; Papadopoulos *et al*, 2007; Lubek *et al*, 2013)

Μετά την εκτομή του όγκου, οι στόχοι της αποκατάστασης πρέπει να είναι η διατήρηση της στεγανότητας της στοματικής κοιλότητας, της μέγιστης διάνοιξης, της κινητικότητας και της αισθητικότητας, σε συνδυασμό με το βέλτιστο αισθητικό αποτέλεσμα. Η λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση κατά συνέπεια είναι εξίσου επιθυμητές. Το χείλος πρέπει να έχει το απαραίτητο ύψος και την αισθητικότητα με ταυτόχρονη διατήρηση της μυικής ανατομίας.

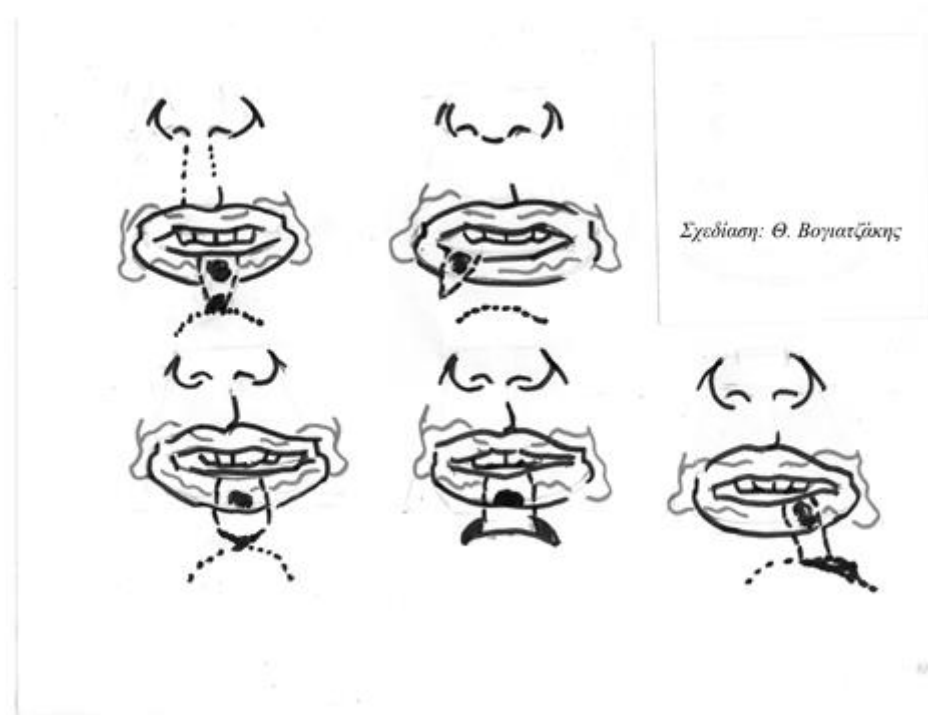
Το ερυθρό κράσπεδο του κάτω χείλους είναι το πιο συχνό σημείο νεοπλασματικής βλάβης, υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. Οι μικρές

βλάβες μπορούν να εκταθούν σε ατρακτοειδή μορφή με κατά πρώτο σκοπό σύγκλιση. Η τομή πρέπει να τοποθετείται σύμφωνα με τις ακτινωτά διατεταγμένες γραμμές ελάχιστης τάσης. Όταν το έλλειμμα περιορίζεται μέχρι το 1/3 της έκτασης του ερυθρού, δύναται να αποκατασταθεί με σύνθετο προωθητικό κρημνό ερυθρού- μυός, βασισμένου στην αξονική χειλική αρτηρία. Όταν η απλή προώθηση είναι ανεπαρκής, χρησιμοποιείται ο τριγωνικός μυοβλεννογόνιος προωθητικός κρημνός κατά V-Y. Σε μεγαλύτερες βλάβες του ερυθρού έχει περιγραφεί από τον Kawamoto ο χειλικός μεταθετός κρημνός γεφύρωσης του ερυθρού (lip switch flap). Ο μυοβλεννογόνιος κρημνός από το άνω χείλος έχει εγκάρσια φορά, εδράζεται κεντρικά, παρασκευάζεται και στρέφεται σε γωνία 180° για να καλύψει το έλλειμμα στο κάτω χείλος. Ο διαχωρισμός του κρημνού γίνεται στις δύο εβδομάδες. Σε περιπτώσεις εκτεταμένων προκαρκινικών βλαβών του χείλους ενδείκνυται η εκτομή του ερυθρού, από το όριο της λευκής γραμμής μέχρι το σημείο επαφής των χειλέων. Η αποκατάσταση του ελλείμματος γίνεται με προώθηση του βλεννογόνου και επανατοποθέτησή του επί του υποκείμενου μυός. Το πλάνο παρασκευής είναι μεταξύ των δύο δομών. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η μείωση της ειστροφής του χείλους, σε αντίθεση με την απευθείας σύγκλιση, αποφεύγεται ο ερεθισμός από τις τρίχες του δέρματος και διατηρείται ένα ομαλό περίγραμμα. Γλωσσικός βλεννογόνιος κρημνός έχει επίσης περιγραφεί για την αποκατάσταση του ερυθρού κρασπέδου. Σπάνια όμως προτιμάται, γιατί προκαλεί δυσάρεστη εμπειρία στον ασθενή.

Η αποκατάσταση του κάτω χείλους διευκολύνεται από την έλλειψη κυρίαρχης κεντρικής δομής, όπως είναι το φίλτρο στο άνω χείλος, και από τη μεγαλύτερη χαλαρότητα των ιστών. Οι ιδιότητες αυτές επιτρέπουν την καλύτερη κινητοποίηση των γειτνιαζόντων ιστών, χωρίς να προκαλείται εμφανής παραμόρφωση. Ελλείμματα <1/3 του οριζόντιου μήκους του κάτω χείλους μπορούν να αποκατασταθούν σε τρία

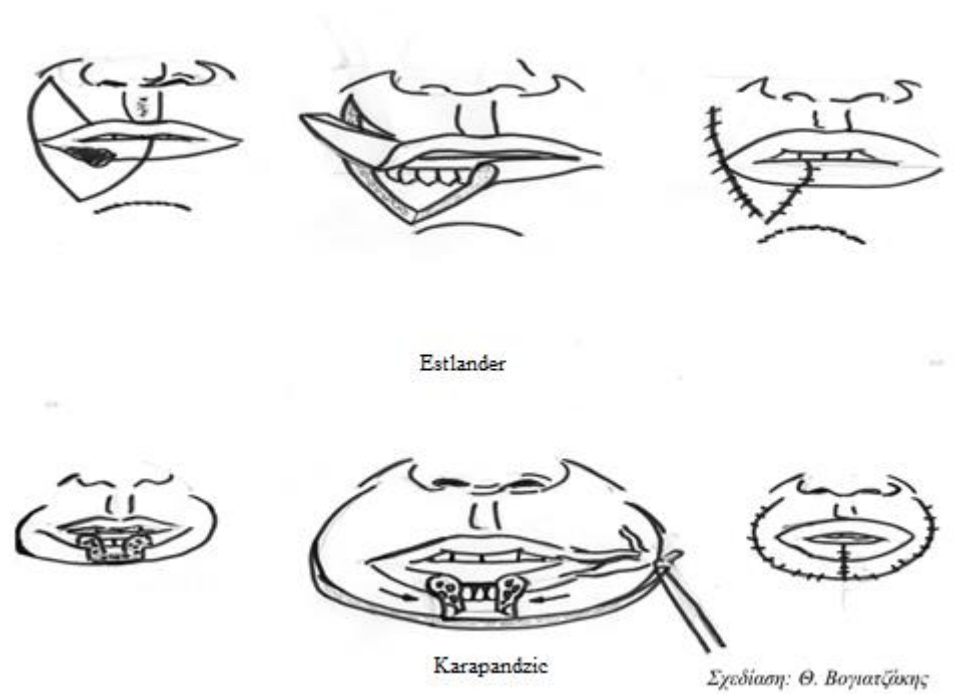
στρώματα (βλεννογόνος, μυς, δέρμα). Η ηλικία του ασθενούς, η ελαστικότητα και η επάρκεια των γειτονικών ιστών καθορίζουν το μέγεθος του ελλείμματος που μπορεί να συγκλιστεί απευθείας (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Χειρουργικές τεχνικές απευθείας σύγκλισης ελλειμμάτων κάτω χείλους.



Ο ρομβοειδής μεταθετός κρημνός του Dufourmentel χρησιμοποιείται για την κάλυψη μικρών δερματικών ελλειμμάτων του κάτω χείλους. Ο κρημνός εδράζεται δίπλα στο έλλειμμα με τέτοιον τρόπο, που να διευκολύνεται η απευθείας σύγκλιση της δότριας. Τέσσερεις είναι οι κυρίως κρημνοί που χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση μεσαίου μεγέθους ελλειμμάτων, ως τα 2/3 του οριζόντιου μήκους του κάτω χείλους (Abbe, Karapandzic, Bernard- Burow, Estlander) (Εικόνα 4).

Εικόνα 4. Χειρουργικές τεχνικές σύγκλισης ελλειμμάτων κάτω χείλους με τοπικούς κρημνούς.



Ο κρημνός Abbe προορίζεται για μεσαίου μεγέθους βλάβες μακριά από τη γωνία του στόματος. Σχεδιάζεται στο άνω χείλος μεταξύ του φίλτρου και της γωνίας, ώστε να μη διαταράσσει την ανατομία καμιάς από τις δύο δομές. Ο κρημνός παρασκευάζεται και στρέφεται 180° κατά μήκος του αγγειακού του μίσχου, για να καλύψει το έλλειμμα. Το κυριότερο μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι η πιθανή απώλεια του κρημνού διε- ή μετεγχειρητικά και το γεγονός πως είναι δύο σταδίων. Το δεύτερο στάδιο λαμβάνει χώρα 2-3 εβδομάδες μετά, με διαχωρισμό του αγγειακού μίσχου και τοπική διευθέτηση των ιστών. Μέχρι τότε, η δυνατότητα διάνοιξης του στόματος εξαιτίας της προσωρινής ‘χειλοόδεσης’, είναι περιορισμένη. Το αισθητικό αποτέλεσμα είναι σε γενικές γραμμές καλύτερο από τις άλλες τεχνικές.

Ο κρημνός Karapandzic χρησιμοποιείται για μεσαίου μεγέθους βλάβες κεντρικά ή περιφερικά εδραζόμενες, χωρίς όμως να χρειάζεται νέος ιστός για αποκατάσταση. Η τομή διενεργείται περιμετρικά του στόματος προς τη βάση των πτερυγίων της ρινός αμφοτερόπλευρα, και κεντρικά είναι ολικού πάχους, ενώ περιφερικά προς τη γωνία του στόματος, φτάνει ως το υποδόριο. Οι κρημνοί προωθούνται κυκλικά για να γεμίσουν το έλλειμμα. Ο σφιγκτήρας του στόματος παραμένει ανέπαφος και λειτουργικός με την τεχνική αυτή. Πιθανά μειονεκτήματα είναι οι άσχημες ουλές και η πιθανότητα μικροστομίας, που προκαλεί δυσχέρεια σε ασθενείς που φορούν τεχνητή οδοντοστοιχεία.

Η τεχνική Bernard- Burow χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανεπαρκούς μετά την εκτομή εναπομείναντος ιστού. Στην αρχική μορφή της τεχνικής, δύο τρίγωνα ολικού πάχους από τις παρειές εκατέρωθεν του άνω χείλους εκτέμονταν, βοηθώντας με αυτόν τον τρόπο την προώθηση των παρειακών κρημνών κεντρικά στο κάτω χείλος. Πολλές τροποποιήσεις έχουν προταθεί για τη βελτίωση του λειτουργικού και αισθητικού αποτελέσματος. Κυριότερες πιθανές επιπλοκές είναι η ανεπαρκής επανάκτηση της αισθητικότητας και λειτουργικότητας του χείλους, η ρίκνωση της ουλής στη γωνία του στόματος, η δυσχρωμία στο ερυθρό κράσπεδο και η σιελόρροια. Μέσω τροποποιήσεων όπως του Freeman και του Webster, το δέρμα και το υποδόριο εκτέμνονται σε μία πιο εξωτερική θέση, μεταφέροντας την τομή στη ρινοχειλική αύλακα· με αυτόν τον τρόπο, βελτιώνεται η μετεγχειρητική αισθητικότητα του κάτω χείλους.

Ο κρημνός Estlander χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση των ελλειμμάτων εκείνων που περιλαμβάνουν τη γωνία του στόματος και δεν αποκαθίστανται με τον Karapandzic. Είναι ένας κρημνός γεφύρωσης των χειλέων με έξω μίσχο και με άξονα περιστροφής τη γωνία του στόματος. Ο κρημνός σχεδιάζεται

στο άνω έξω χείλος με μέγεθος το μισό του ελλείμματος. Είναι τεχνική ενός σταδίου, με πιθανές επιπλοκές όπως του Abbe και με μία όμως εξαίρεση: την άμβλυνση της γωνίας του στόματος, που απαιτεί γωνιοπλαστική σε δεύτερο στάδιο.

Η αποκατάσταση μεγάλων ελλειμμάτων $>2/3$ του οριζόντιου μήκους είναι μία πρόκληση για το χειρουργό. Ένας λογικός βαθμός διατήρησης λειτουργίας σύγκλισης και στεγανότητας του στόματος είναι οι στόχοι της αποκατάστασης. Όταν υπάρχει επαρκής εναπομείναις ιστός, η τεχνική Bernard είναι η μέθοδος εκλογής για αποκατάσταση μεγάλων ελλειμμάτων. Μία άλλη επιλογή είναι ο Karapandzic για πιο κεντρικά ελλείμματα. Σε εκτεταμένα ελλείμματα η χρήση απομακρυσμένων μισχωτών και ελεύθερων κρημνών είναι απαραίτητη. Μισχωτός μυοδερματικός κρημνός του μυώδους πλατύσματος ή οστεομυοδερματικός του μείζονος θωρακικού μυός (με τμήμα της 4^{ης} πλευράς) σε οστικά ελλείμματα της κάτω γνάθου, είναι δύο συχνά χρησιμοποιούμενοι απομακρυσμένοι μισχωτοί κρημνοί.

2.8. Κλινικές Μελέτες

Το κατώφλι ορισμού μίας εκτομής με όριο ελεύθερο όγκου δεν έχει οριστεί ξεκάθαρα ακόμα. Σε μία αυστραλέζικη μελέτη πάνω σε T1-2 καρκινώματα των χειλέων, το όριο εκτομής <2 χιλ. ορίστηκε ως οριακό (Najim et al, 2013). Σε μία άλλη μελέτη πάνω σε 72 ασθενείς αναφέρθηκε ποσοστό τοπικής υποτροπής στο 2.8%, όταν το μακροσκοπικό όριο εκτομής ήταν τουλάχιστον 3χιλ., επιβεβαιωμένο με ανάλυση κατεψυγμένων διεγχειρητικών παρασκευασμάτων (frozen sections) (De Visscher et al, 2002). Οι Schüller και συνεργάτες το 2015 κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι τα 3 χιλ. δεν αποτελούν ασφαλή όρια. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ή οριακής εκτομής, όπου δεν είναι δυνατή η επανεκτομή της βλάβης, ο ρόλος της

επικουρικής ακτινοθεραπείας συντελεί στον τοπικό έλεγχο της νόσου με πολύ καλά αποτελέσματα (*Babington et al, 2003*).

Η διαβούλευση για την ανάγκη τραχηλικού καθαρισμού στον καρκίνο του κάτω χείλους είναι συνεχής. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν έως και 20% ποσοστά λεμφαδενικής μετάστασης και για αυτό συνιστούν υπό συνθήκες προφυλακτικό εκλεκτικό λεμφαδενικό τραχηλικό καθαρισμό (ΠΕΛΤΚ) (*Bucur et al, 2004*). Στη μεγαλύτερη υφιστάμενη μελέτη στη βιβλιογραφία πάνω σε 1001 περιστατικά η επίπτωση της τραχηλικής λεμφαδενικής μετάστασης ήταν 10% (*Zitsch et al, 1999*). Μεταξύ αυτών, το 6% ήταν κατά την αρχική διάγνωση και το 4% κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση. Η τραχηλική λεμφαδενική μετάσταση συσχετίστηκε με μέγεθος όγκου πάνω από 3 εκ., προσβολή της γωνίας του στόματος και υψηλή κακοήθεια ιστολογικά. Εξαιτίας της χαμηλής συχνότητας μετάστασης που συνάντησαν, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προφυλακτικός τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν αιτιολογείται σε κάθε περίπτωση. Τα αντίστοιχα ποσοστά για βλάβες μικρότερες και μεγαλύτερες από 3εκ. ήταν 10% και 45% αντίστοιχα, όπως τα παρουσίασαν οι *de Vanderlei και συνεργάτες το 2013*, σε μία μελέτη πάνω σε T2 όγκους των χειλέων. Η σημασία της γωνίας του στόματος στην περιοχική επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες επιβεβαιώθηκε σε μία ακόμη μεγάλη μελέτη 617 ασθενών (*Vartanian et al, 2004*). Καταληκτικά, ο ΠΕΛΤΚ εκνδείκνυται σε όγκους μεγαλύτερους από 3 εκ., σε βλάβες της γωνίας του στόματος και σε τοπική υποτροπή, καθώς οι ασθενείς με τα χαρακτηριστικά αυτά νοσούν σε ποσοστό ως 26%. Εξάλλου, αν ο ασθενής παρουσιάσει μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες, η πρόγνωση είναι δυσμενής, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος απομακρυσμένων μεταστάσεων, ανεξάρτητα από το εάν έχει πραγματοποιηθεί αρχικά λεμφαδενικός καθαρισμός.

Όσον αφορά στις διάφορες χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην αποκατάσταση του κάτω χείλους, η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι καταλυτική. Υπαισθησία και μικροστομία σε ποσοστό έως και 73% είναι δύο μειονεκτήματα από την εφαρμογή της τεχνικής κατά Bernard-Fries, κυρίως λόγω της διακοπής της συνέχειας του σφινγκτήρα του στόματος, δημιουργώντας προβλήματα στη φώνηση και την εμφάνιση (*Harris et al, 2012*). Η χρησιμοποίηση της τεχνικής κατά Abbe και παραλλαγών της (*Estlander, stair step*) λύνει τα προβλήματα αυτά και βελτιώνει τη λειτουργία των χειλέων σε ποσοστό έως και 70% (*Schüller et al, 2015*). Το σημαντικό αυτής της τεχνικής είναι η ολικού πάχους αποκατάσταση του χείλους με ομοιάζων ιστό από το άνω χείλος. Ηλεκτρομυογραφικές μελέτες κατέδειξαν τη σταδιακή βελτίωση της λειτουργίας του σφινγκτήρα με την τεχνική αυτή, κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου. Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα είναι η δυσχέρεια του αρρώστου μέχρι το δεύτερο στάδιο της επέμβασης, που περιλαμβάνει το διαχωρισμό του μίσχου και η σχετική μικροστομία σε εκτομή μεγάλων βλαβών. Επιπρόσθετα, σε όγκους που εδράζονται κοντά στη γωνία του στόματος, συχνά απαιτείται η πλαστική αποκατάστασή της σε δεύτερο στάδιο. Με τη σωστή εκτέλεση των τεχνικών αποφεύγεται η διαφυγή υγρών και σάλιου από το στόμα, δεν εμποδίζεται η εφαρμογή τεχνητής οδοντοστοιχίας και διασφαλίζεται ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα σε ποσοστό έως και 80% (*Ebrahimi et al, 2011*).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

3.1. Έγκριση Πρωτοκόλλου- Προστασία Προσωπικών Δεδομένων

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία και τις αρχές που διέπουν τη διενέργεια κλινικών μελετών, εναρμονισμένη με τη διεθνή νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Συμβούλιο Ηθικής και Δεοντολογίας των νοσοκομείων “Ανδρέας Συγγρός” και “Λαϊκόν”. Γραπτή συναίνεση κατόπιν ενημερώσεως εξασφαλίστηκε από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη.

3.2. Υλικό- Ασθενείς

Στο παρόν πρωτόκολλο τα προς μελέτη περιστατικά αποτέλεσαν όλοι οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του κάτω χείλους κατά την περίοδο από τον Ιανουάριο του 1983 έως και το Σεπτέμβριο του 2014 σε δύο τριτοβάθμια νοσοκομεία- κέντρα αναφοράς της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (2^η Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική- Γενικό Νοσοκομείο “Λαϊκόν” και Τμήμα Πλαστικής Χειρουργικής του Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματολογικών νοσημάτων “Ανδρέας Συγγρός”). Μόνο ασθενείς που παρακολουθήθηκαν και μετεγχειρητικά συμμετείχαν στη μελέτη (n=529). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν 151 επιπρόσθετοι ασθενείς, που αντιμετωπίστηκαν για καλοήθεις όγκους (λευκοπλακία, ακτινική κεράτωση, αιμαγγείωμα, κερατοακάνθωμα) και 62 επιπρόσθετοι ασθενείς που χάθηκαν κατά την

μετεγχειρητική παρακολούθηση. Τα δεδομένα προς ανάλυση αντλήθηκαν από τα έγγραφα αρχεία των κλινικών των δύο νοσοκομείων (βιβλία καταγραφής εξωτερικών ιατρείων, πρακτικά χειρουργείων, ιστολογικές εκθέσεις). Πρόκειται κατά συνέπεια, για μία αναδρομική συγκριτική κλινική μελέτη.

3.3. Προεγχειρητική εκτίμηση- Διενέργεια βιοψίας δια λεπτής βελόνης (FNA)

Προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις. Αξιολόγηση των περιοχικών λεμφαδένων γινόταν με κλινική εκτίμηση και αξονική τομογραφία κεφαλής, τραχήλου και θώρακα σε περιπτώσεις ψηλαφητού λεμφαδένα ή θετικού λεμφαδένα φρουρού. Από το 2004 διενεργούνταν από την κλινική βιοψία λεμφαδένα φρουρού σε επιλεγμένα περιστατικά ΚεΠΚ του κάτω χείλους (νέοι ασθενείς, βλάβη >2εκ., κεντρική εντόπιση όγκου) πριν την εκτομή του όγκου, όπως επίσης και σε μελανώματα από το 2000.

Από το 2002 διενεργούνταν προεγχειρητικά βιοψία του όγκου με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA). Το δείγμα εξετάζονταν με την τεχνική ThinPrep (Cytolyt; Cytoc Co, Boxborough, MA, USA). Η παρασκευή του επιχρίσματος γίνονταν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το συλλεχθέν υλικό μεταφέρονταν σε φιαλίδιο που περιείχε σταθεροποιητικό υλικό (Cytolyt). Το δείγμα συλλέγονταν μετά από φυγοκέντρηση του φιαλιδίου στα 1300G για 5 λεπτά. Σε περίπτωση αιματηρών δειγμάτων γινόταν έκπλυση του δείγματος με επιπρόσθετο διάλυμα Cytolyt μέχρι να καθαρίσει. Το υπερδιήθημα αποβάλλονταν στη συνέχεια και το υλικό μεταφέρονταν σε φιαλίδιο με κυτταροπροστατευτικό διάλυμα (PreservCyt). Η τελική διάγνωση γινόταν με βάση το αποτελέσμα της ιστολογικής εξέτασης. Προχωρώντας στην εκτομή, το παρασκεύασμα αποστέλλονταν για παθολογοανατομική εξέταση των

ορίων εκτομής. Η εκτομή θεωρούνταν ευρεία όταν τα όρια ήταν στο 1 εκ. Σε περίπτωση ανεπαρκούς εκτομής διενεργούνταν ευρύτερη εκτομή πριν την αποκατάσταση.

3.4. Εγχειρητική Διαδικασία

Η επιλογή και η ορθή εκτέλεση της χειρουργικής τεχνικής ήταν το σημαντικότερο κομμάτι στην αποκατάσταση. Η ευρεία εκτομή του όγκου ήταν ανάλογη κατά περίπτωση με την εντόπιση, το μέγεθος του όγκου και τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς. Σε περίπτωση μελανώματος μεγάλη σημασία δίνονταν στο εύρος και το βάθος της εκτομής, ακόμα και αν δυσχέραινε την αποκατάσταση.

Η εκλεκτική χειρουργική αποκατάσταση διενεργούνταν στην πλειονότητα των περιπτώσεων, υπό νευροληπτοαναισθησία και τοπική διήθηση διαλύματος ξυλοκαΐνης 1% με αδρεναλίνη 1:200.000, προς εξασφάλιση διεγχειρητικής αιμόστασης. Η επιλογή της μεθόδου αποκατάστασης βασιζόνταν σε τρία κριτήρια: μέγεθος βλάβης, εντόπιση ελλείμματος και πιθανό λειτουργικό ή αισθητικό έλλειμμα. Το πιο σημαντικό αισθητικό σημείο τοπογραφικά ήταν το σημείο συμβολής του δέρματος και του βλεννογόνου του προχειλιδίου (white roll).

Οι γενικές αρχές αποκατάστασης ήταν η αποκατάσταση με ομοιάζοντα γειτνιάζοντα ιστό, ο σεβασμός στα φυσικά τοπογραφικά σημεία και η αποκατάσταση των αισθητικών μονάδων, η συμμετρία και η ισορροπία στο αισθητικό αποτέλεσμα και η ανατομική αποκατάσταση του σφιγκτήρα του στόματος. Σημαντική σε αυτό το σημείο κρίνεται η προεγχειρητική αξιολόγηση του εναπομείναντος μετά την εκτομή ιστού, με σκοπό τον κατάλληλο σχεδιασμό της εκτομής.

Ελεύθερα δερματικά ή βλεννογόνια μοσχεύματα χρησιμοποιήθηκαν για επιφανειακά ελλείματα του χείλους ή του προχειλιδίου. Από την άλλη, σε ολικού πάχους ελλείματα σε βλάβες έως το 1/3 της επιφάνειας του κάτω χείλους διενεργήθηκε σφηνοειδής εκτομή και απευθείας σύγκλιση, ενώ σε μεγαλύτερα ελλείματα απαιτήθηκαν τοπικοί ή περιοχικοί κρημνοί.

3.5. Αντικείμενα Μελέτης

Μία πληθώρα δημογραφικών, ιστοπαθολογικών και κλινικών παραμέτρων αντλήθηκε από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν από τον ίδιο κύριο χειρουργό κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης. Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν σε πίνακες συνάφειας και η περιγραφική στατιστική υπολογίστηκε ανάλογα. Η υποτροπή (τοπική ή περιοχική) θεωρήθηκε ως ο κύριος παράγοντας/ εξαρτημένη μεταβλητή στην ανάλυση και διερευνήθηκε η συσχέτισή της με άλλες μεταβλητές (φύλο, ηλικία, τύπος βλάβης, τύπος χειρουργικής παρέμβασης, υποτροπή κατά την αρχική εξέταση του ασθενούς, προεγχειρητική ακτινοβολία και παρουσία λεμφαδένων, συνυπάρχουσες βλάβες και ανάγκη για μετεγχειρητική ακτινοβολία), υπό το πρίσμα της χρονικής διάρκειας σε μήνες μέχρι την υποτροπή. Αξιολογήθηκε επιπρόσθετα από το θεράποντα, το αποτέλεσμα της βλάβης με βάση τη μέθοδο αποκατάστασης, υπό αισθητικά και λειτουργικά κριτήρια. Για λόγους οικονομίας και διευκόλυνσης της ανάλυσης, οι μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως δίτιμες κατηγορικές, με εξαίρεση την ηλικία που παρουσιάστηκε ως τρίτιμη.

Όσον αφορά στον τύπο του όγκου η ανάλυση επικεντρώθηκε στην παρουσία ΚεΠΚ, καθώς οι λοιπές βλάβες ήταν ελάχιστες συγκριτικά. Ο τύπος του χειρουργείου

(απευθείας σύγκλιση ή όχι) στην ουσία αντικατόπτριζε το μέγεθος του όγκου, καθώς τα στοιχεία του τελευταίου δεν ήταν διαθέσιμα στη βάση δεδομένων μας.

3.6. Στατιστική Ανάλυση

Όλες οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί (n) και σχετικά ποσοστά (%). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσοι $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ sd). Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για την κανονικότητα (έλεγχοι Kolmogorov- Smirnov και Shapiro- Wilk, normal QQ plots) και την ομοσκεδαστικότητά τους (έλεγχος Levene) και ανάλογα με το αποτέλεσμα εφαρμόστηκαν παραμετρικά ή μη τεστ.

Με βάση τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για υποτροπή, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (stepwise backward LR procedure) για τον υπολογισμό των αναλογικών κινδύνων (hazard ratios). Όπως ενδείκνυται, όλοι οι παράγοντες που υποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί στη μονοπαραγοντική ανάλυση, εξετάστηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Από τα γραφήματα που προέκυψαν, ελέγχθηκε η βασική προϋπόθεση εφαρμογής των μοντέλων παλινδρόμησης Cox, που είναι η αναλογικότητα των κινδύνων κατά μήκος του χρόνου μεταξύ των επιπέδων της κατηγορικής μεταβλητής. Η ανάλυση ισχύος με τη χρήση του G power analysis κατέδειξε για την time to event ανάλυση κατά Cox στατιστική ισχύ 0.81 ή 81% ($\alpha=0.05$, $N=529$, overall probability of the event $p=0.1$), ποσό ικανοποιητικό για να προχωρήσουμε στην ανάλυσή μας.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης μέχρι την υποτροπή (recurrence free survival) έγινε με τη χρήση των καμπύλων επιβίωσης Kaplan Meier, ακολουθούμενη

από το μη παραμετρικό κριτήριο log rank για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων. Ως γεγονός (event) θεωρήθηκε η τοπική ή/και περιοχική υποτροπή. Αποκομμένες (censored) θεωρήθηκαν όλες εκείνες οι τιμές, που το άτομο έφτασε στο τέλος της μελέτης- τέλος follow up. Ως χρόνος (time) ορίστηκε το χρονικό διάστημα από το χειρουργείο έως την υποτροπή (τοπική ή περιοχική) σε μήνες.

Πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση (binary logistic regression) χρησιμοποιήσαμε για να διερευνήσουμε το κατά πόσο οι διάφορες επιμέρους παράμετροι συσχετίζονται με το είδος του αποτελέσματος, κατά τη διάρκεια του πειραματισμού. Ο έλεγχος καλής προσαρμοστικότητας του μοντέλου έγινε με τη χρήση του Hosmer- Lemeshow κριτηρίου. Από τους πίνακες ταξινόμησης που προέκυψαν και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρόβλεψης των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής, καταλήξαμε σε ένα ποσοστό ορθής ταξινόμησης του μοντέλου.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ετέθη στο $p < 0.05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS IBM Statistics for Windows, Version 25 (Armonk, NY).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Μελέτη του Πληθυσμού

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει όλα τα χαρακτηριστικά του δείγματος του υπό μελέτη πληθυσμού των 529 ατόμων (N=529). Η μέση τιμή της περιόδου μετεγχειρητικής παρακολούθησης (follow up) ως την έξοδο από τη μελέτη ήταν 24 (23.98±21.627) περίπου μήνες, με μέγιστη τιμή τους 170 μήνες (14 περίπου έτη) και ελάχιστη τον 1 μήνα. Η διάμεσος τιμή ήταν 14 μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν πάνω από τα 65 έτη (58.2%) κατά τη στιγμή του χειρουργείου, ενώ οι άρρενες ασθενείς ήταν η συντριπτική πλειοψηφία (80.3%). Ο κυριότερος ιστολογικός τύπος που απαντήθηκε ήταν εκ πλακωδών κυττάρων (94%), ενώ 44 περιστατικά ήταν εξ υποτροπής (8.3%) και τα 24 (4.5%) από αυτά μετά από ακτινοβολία. Τέσσερεις ασθενείς (0.8%) εμφάνιζαν περιοχική νόσο κατά την παρουσίαση.

Πίνακας 3. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά υπό μελέτη πληθυσμού (στατιστική ανάλυση ασθενών).

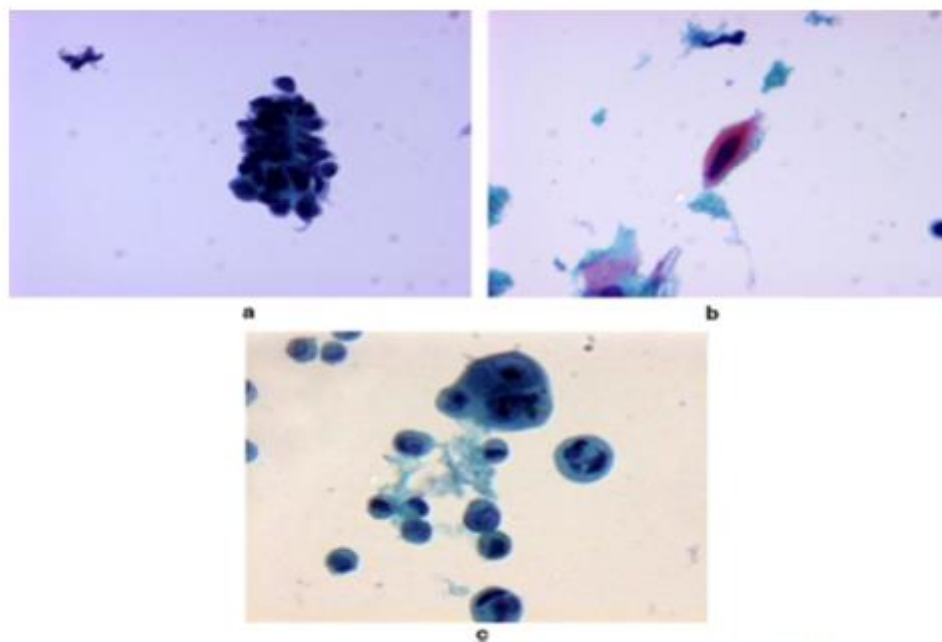
Κατηγορικές μεταβλητές		Απόλυτος αριθμός (n)	Σχετικό ποσοστό (%)
Ηλικία	<46	51	9,6
	46-65	170	32,1
	>65	308	58,2
Φύλο	Γυναίκες	104	19,7
	Άνδρες	425	80,3
Ιστολ. Τύπος	Εκ πλακωδών κυττάρων	497	94
	άλλος	32	6
Εξ υποτροπής	Ναι	44	8,3
	Όχι	485	91,7
Μετά από ακτινοβολία	Ναι	24	4,5
	Όχι	505	95,5
ΠΡΧ παρουσία λεμφαδένων	Ναι	4	0,8
	Όχι	525	99,2
Χειρουργείο	Απευθείας σύγκλιση	410	77,5
	Άλλο	119	22,5
Αποτέλεσμα	Καλό	469	88,7
	Πτωχό	60	11,3
Τοπική υποτροπή	Ναι	31	5,9
	Όχι	498	94,1
Περιοχική υποτροπή	Ναι	19	3,6
	Όχι	510	96,4
MTX ακτινοβολία	Ναι	55	10,4
	Όχι	474	89,6
Συνολ. Λεμφατ. βλάβη εκτός πεδίου	Ναι	27	5,1
	Όχι	502	94,9
Σχεπζόμενοι θάνατοι	Ναι	4	0,8
	Όχι	525	99,2
Συνεχείς μεταβλητές		μέσος±τυπική απόκλιση	Διάμεσος (min-max)
Ηλικία (έτη)		66,49±13,812	69(23-96)
Follow up (μήνες)		23,98±21,627	14(1-170)
Υποτροπή (μήνες)		19,88±22,31	8(1-103)

4.2. Χειρουργική Τεχνική- Μετεγχειρητικές Επιπλοκές- Ιστολογική Ανάλυση

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ήταν καλά ανεκτές από όλους τους ασθενείς σε γενικές γραμμές. Ο μέσος χρόνος παραμονής ήταν 2 μέρες σε ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκές, διαδοχικές ή μεγάλες επεμβάσεις. Η συντριπτική πλειοψηφία ήταν ημερήσια νοσηλεία. Η βιοψία δια λεπτής βελόνης χρησιμοποιήθηκε για της διάγνωση 120 περιστατικών και εμφάνισε ευαισθησία 98.6% και ειδικότητα 100% (Εικόνα 5). Διενεργήθηκαν 23 ριζικοί λεμφαδενικοί τραχηλικοί καθαρισμοί σε περίπτωση ψηλαφητών λεμφαδένων. Βιοψία λεμφαδένα φρουρού διενεργήθηκε σε 11 ασθενείς με πλακώδες και 4 με μελάνωμα. Το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό σε 10 περιπτώσεις. Η τεχνική αυτή προτιμήθηκε έναντι του εκλεκτικού λεμφαδενικού

καθαρισμού, όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο. Κατόπιν ακολουθούσε η διόρθωση του ελλείμματος.

Εικόνα 5. Κυτταρολογική εξέταση κατόπιν FNA από καρκίνο κάτω χείλους.



a:Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα b:εκ πλακωδών κυττάρων c: κακήθες μελάνωμα (PAP x 40, Χρώση Παπανικολάου, Μεγέθυνση x 40). (Papaioannidis *et al*, 2007)

Η επανόρθωση του ελλείμματος μετά από εκτομή του όγκου έγινε στην πλειονότητα των περιπτώσεων (410/529 ασθενείς, 78%) με σφηνοειδή εκτομή δίκην V, W ή δίκην κλίμακος και αποκατάσταση με απευθείας σύγκλιση κατά στρώματα. Η χαλαρότητα των ιστών ιδιαίτερα σε μεγάλες ηλικίες, και η απουσία κεντρικώς εδραζόμενης ανατομικής μονάδας (σε σχέση με το άνω χείλος- φίλτρο), μας επέτρεψε τη σύγκλιση ελλειμμάτων με τον παραπάνω τρόπο, ως και το 1/3 του συνολικού μήκους του κάτω χείλους. Σε 109 περιπτώσεις (20%) έγινε εκτομή του ερυθρού και πλαστική αποκατάσταση του προστομίου. Με κρημνούς αποκαταστάθηκαν 116

περιστατικά (22%) και με δερματικά μοσχεύματα 3. Οι επιμέρους λεπτομέρειες της χειρουργικής αποκατάστασης παρουσιάζονται εκτενώς στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Ιστολογικοί τύποι και είδος χειρουργείου που διενεργήθηκε.

Είδος χειρουργείου	N(%)
<i>Απευθείας σύγκλιση</i>	410(77.5)
Σφηνοειδής εκτομή(V,W,δίκην κλίμακος)- σύγκλιση	251(47.5)
Άλλη Εκτομή και Απλή συρραφή	159(30)
Εκτομή ερυθρού- Πλαστική προστομίου	109(20)
W πλαστική	21(4)
Γωνιοπλαστική (1 άμφω)	4(0.7)
<i>Δερματικά Μοσχεύματα</i>	3(0.5)
Ολικού πάχους	2(0.3)
Μερικού πάχους	1(0.1)
<i>Κρημνοί</i>	116(22)
Estlander (1 άμφω)	23(4)
Abbe	47(9)
Ρινιχειλικός (1 άμφω- ολική χειλεκτομή)	4(0.7)
Karapandzic	3(0.5)
Dufourmentel	25(5)
Μυώδες πλάτυσμα (υφολική χειλεκτομή)	2(0.3)
Μείζων θωρακικός (ολική χειλεκτομή±γναθεκτομή)	3(0.5)
Άλλος	9(2)
Ιστολογικός τύπος	
<i>Εκ πλακωδών κυττάρων</i>	497(94)
<i>Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα</i>	25(5)
<i>Κακόηθες μελάνωμα</i>	4(0.8)
<i>Merkel</i>	1(0.1)
<i>Μικτά</i>	2(0.3)
<i>Συνυπάρχουσες προκαρκινικές βλάβες- πιθανό υπόβαθρο εξαλλαγής</i>	120(23)
Ακτινική χειλίτιδα	81(15)
Λευκοπλακία	36(7)
Κερατοακάνθωμα	2(0.3)
Υπερκεράτωση	1(0.1)

Ο ρομβοειδής κρημνός κατά Dufourmentel (25/529, 5%) χρησιμοποιήθηκε κατά κόρον για την κάλυψη μικρών ελλειμμάτων ως το 1/3 του μήκους. Για μεσαίου

μεγέθους ελλείμματα (ως τα 2/3) ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενους κρημνός ήταν κατά Abbe (47/529, 9%), ακολουθούμενος από τους Estlander, Karapandzic, Bernard- Burow και ρινοχειλικό. Σε περιπτώσεις υφολικής και ολικής χειλεκτομής (10 περιστατικά) χρησιμοποιήθηκαν περιοχικοί αμφοτερόπλευροι κρημνοί (Estlander, Bernard, Karapandzic, ρινοχειλικός) και απομακρυσμένοι μισχωτοί (μυοδερματικός του μείζονος πλατύσματος, οστεομυοδερματικός του μείζονος θωρακικού μυός) και ελεύθεροι (Εικόνα 6).

Εικόνα 6. Αποκατάσταση ελλειμμάτων σε καρκίνο του κάτω χείλους με κρημούς.



Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίστηκε εξ ολοκλήρου χειρουργικά (89%) και στο υπόλοιπο 11% χορηγήθηκε συμπληρωματική θεραπεία (ακτινοθεραπεία, 55/529 περιστατικά). Τα ανωτέρω είναι σύμφωνα με την

εμπεριστατωμένη άποψη της κλινικής και της διεθνούς βιβλιογραφίας, πως η θεραπεία του καρκίνου του κάτω χείλους είναι κατά βάση χειρουργική. Η βάση της απόφασης για μη χειρουργική αντιμετώπιση με ακτινοθεραπεία ήταν η πτωχή γενική κατάσταση του ασθενούς ή το πολύ προχωρημένο στάδιο κατά τη διάρκεια της διάγνωσης. Με αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίστηκαν 4 ασθενείς· ένας επί τη εμφανίσει και τρεις περιπτώσεις υποτροπής. Η λογική της παραπομπής για συμπληρωματική ακτινοθεραπεία των ασθενών στηρίχθηκε στις περιπτώσεις θετικής περιοχικής νόσου, υποτροπής, ανεπαρκούς εκτομής, περινευρικής- περιαγγειακής ή οστικής διήθησης και εξωλεμφαδενικής διασποράς.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες· στις πρώιμες, οι οποίες συνέβησαν κατά τον πρώτο μήνα και στις όψιμες, για το επόμενο διάστημα. Αναλυτικά, σε τρεις ασθενείς παρατηρήθηκε αιμάτωμα και σε 15 άλλους ασθενείς φλεγμονή του τραύματος και ήπιες έως μέτριες διαταραχές επούλωσης, κυρίως λόγω των παραγόντων συννοσηρότητας που έφεραν οι ασθενείς ή προηγηθείσας ακτινοθεραπείας (ακτινοδερματίτιδα, συρίγγια). Σε μία επιπρόσθετη ασθενή σημειώθηκε πνευμονική εμβολή διεγχειρητικά. Επανεπέμβαση απαιτήθηκε σε πέντες περιπτώσεις (0.9%), χωρίς όμως να αυξηθεί η επακόλουθη της επέμβασης νοσηρότητα και ο χρόνος νοσηλείας.

Τα αποτελέσματα της ιστολογικής έκθεσης (*Πίνακας 4*) κατέδειξαν στη συντριπτική πλειοψηφία καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων (497/529, 94%), ακολουθούμενο κατά συχνότητα εμφάνισης από βασικοκυτταρικό, κακόηθες μελάνωμα, Merkel και μικτό (βασικοπλακώδες, καρκινοσάρκωμα). Δύο περιπτώσεις αναπτύχθηκαν σε έδαφος δισκοειδούς ερυθρηματώδους λύκου. Τα αποτελέσματα μας ήταν συμβατά με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και κατέδειξαν επίσης σπάνιες περιπτώσεις όγκων ως μεμονωμένα περιστατικά. Συνοδές καλοήθεις προκαρκινικές

βλάβες αναδείχθηκαν με το παθολογοανατομικό πόρισμα, ως πιθανό υπόβαθρο κακοήθους εξαλλαγής· αναλυτικά, ακτινική χειλίτιδα και λευκοπλακία αναδείχθηκαν στο 15% και 7% αντίστοιχα, με το κερατοακάνθωμα και την υπερκεράτωση να συμπληρώνουν το σύνολο των 120 περιπτώσεων (*Πίνακας 4*).

4.3. Μετεγχειρητική παρακολούθηση- Μελέτη υποτροπής

Η τακτική μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών (follow up) περιελάμβανε τρεις τουλάχιστον επισκέψεις κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και άπαξ ετησίως από το δεύτερο ως το πέμπτο έτος. Σε περίπτωση περιοχικής νόσου το μεσοδιάστημα μεταξύ των επισκέψεων ήταν το μισό. Το 50% των ασθενών περίπου είχαν πλήρες follow up πενταετίας, ενώ στο 25% η παρακολούθηση εξαντλήθηκε στο πρώτο έτος. Οι κυριότεροι λόγοι που συντέλεσαν στο γεγονός αυτό, πιθανολογείται πως ήταν το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό και πνευματικό επίπεδο των ασθενών. Τα ιατρικά αρχεία τηρούνταν και η παρακολούθηση των ασθενών γινόταν κατά βάση από τον κύριο χειρουργό και τους άμεσους συνεργάτες του.

Υποτροπή εμφάνισαν 50 ασθενείς, εκ των οποίων 31 τοπική και 19 περιοχική. Η διάμεσος τιμή του χρόνου ως την υποτροπή ήταν 8 μήνες (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση: 19.88 ± 22.31), με μέγιστο τους 103 μήνες (*Πίνακας 3*). Η τοπική υποτροπή ελέγχθηκε με ευρύτερη εκτομή και πιο σύνθετες κατά βάση μεθόδους αποκατάστασης (κρημνοί) και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία· η περιοχική με λεμφαδενικό καθαρισμό, όπως περιγράφηκε νωρίτερα. Οι περιπτώσεις οριακής εκτομής- μη ευρέα χειρουργικά όρια, τρεις στο σύνολο, αντιμετωπίστηκαν με στενή παρακολούθηση των ασθενών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει στο σημείο αυτό, η εξέταση και καταγραφή κατά τη διάρκεια της μελέτης των συνοδών δερματικών καρκινικών βλαβών εκτός πεδίου (σε όλο το υπόλοιπο σώμα πλην χειλέων), που παρουσίασαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια του follow up. Είκοσι επτά ήταν οι περιπτώσεις που συναντήσαμε, με την πλειοψηφία (15/27, 56%) να αφορούν σε βασικοκυτταρικά καρκινώματα, 5 περιπτώσεις εκ πλακωδών κυττάρων (2 μεταστατικές), 3 μελανώματα, 2 σαρκώματα Karosi και 2 Merkel (*Πίνακας 3*). Σκοπός αυτής της διερεύνησης ήταν η εκτίμηση της υπό μελέτη πιθανής υποτροπής, υπό το πρίσμα ενός αθροιστικού νεοπλασματικού περιβάλλοντος, ικανό να μεταβάλλει τη συχνότητα και τη βαρύτητά της. Στοιχεία έταιρου συνοδού νεοπλασματικού ή αιματολογικού νοσήματος των ασθενών δεν ήταν διαθέσιμα στη βάση δεδομένων μας.

4.4. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου- Ανάλυση επιβίωσης

Η επί τω συνόλω ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (free recurrence overall survival) της υπό μελέτη σειράς μας ανήλθε στο 90.4%. Τέσσερεις ήταν οι περιπτώσεις θανάτου ασθενών (0.8%), που σχετίστηκαν άμεσα με τη νόσο και εμφάνιζαν πολλαπλές τοπικές και περιοχικές υποτροπές. Δύο εξ αυτών εμφάνισαν καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων σε άλλο σημείο του σώματος με περιοχική διήθηση των λεμφαδένων.

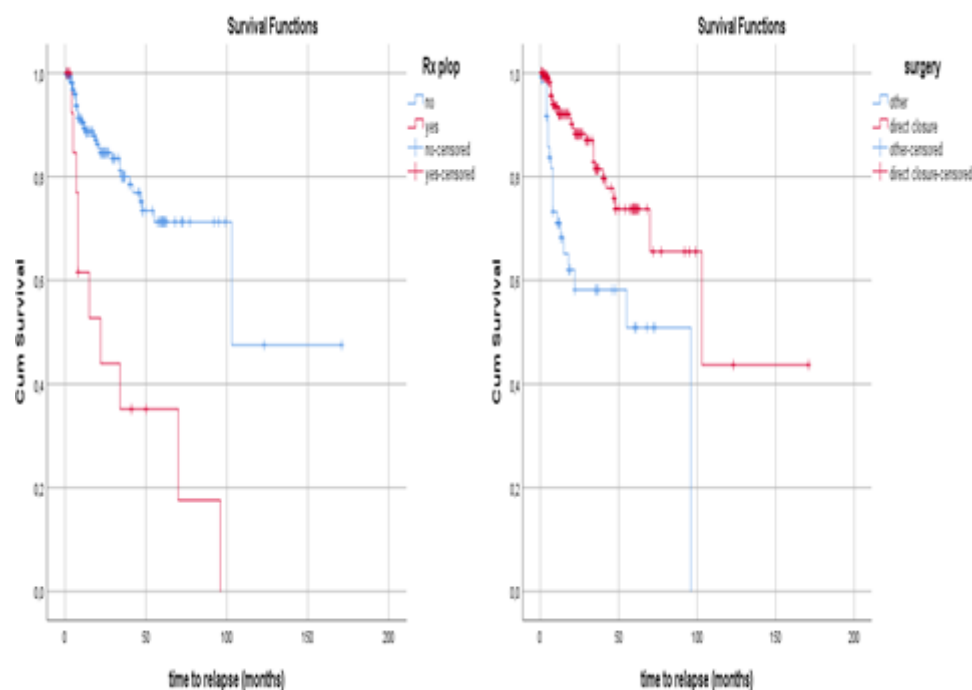
Πίνακας 5. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης καμπύλων επιβίωσης κατά Kaplan Meier του χρόνου ως την υποτροπή των ασθενών μετά από χειρουργείο για καρκίνο του κάτω χείλους (n=51) ανά κατηγορική μεταβλητή.

Overall disease specific survival (until recurrence)				
Κατηγορικές μεταβλητές		N(%)	Ποσοστό επιβίωσης- αποκομμένες τιμές (%) (recurrence free survival)	P value (log rank test)
<i>Ηλικία</i>	<46	3(5.9)	94.1	0.596
	46-65	21(12.4)	87.6	
	>65	27(8.8)	91.2	
<i>Φύλο</i>	Γυναίκες	8(7.7)	92.3	0.57
	Άνδρες	43(10.1)	89.9	
<i>Ιστολογικός Τύπος</i>	άλλος	3(9.4)	90.6	0.943
	Εκ πλακωδών κυττάρων	48(9.7)	90.3	
<i>Εξ υποτροπής</i>	Όχι	45(9.3)	90.7	0.865
	Ναι	6(13.6)	86.4	
<i>Μετά από ακτινοβολία</i>	Όχι	48(9.5)	90.5	0.924
	Ναι	3(12.5)	87.5	
<i>ΠΡΧ παρουσία λεμφαδένων</i>	Όχι	50(9.5)	90.5	0.123
	Ναι	1(25)	75	
<i>Χειρουργείο</i>	Άλλο	21(17.6)	82.4	<0.001
	Απευθείας σύγκλιση	30(7.3)	92.7	
<i>Αποτέλεσμα</i>	Πτωχό	35(58.3)	41.7	<0.001
	Καλό	16(3.4)	96.6	
<i>MTX ακτινοβολία</i>	Όχι	3(0.6)	99.4	<0.001
	Ναι	48(87.3)	12.7	
<i>Βλάβη εκτός πεδίου</i>	Όχι	45(9)	91	0.45
	Ναι	6(22.2)	77.8	

Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης επιβίωσης ανάμεσα στην υποτροπή μετεγχειρητικά και τις ανεξάρτητες μεταβλητές παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Η ηλικία, το φύλο, ο ιστολογικός τύπος και η προεγχειρητική εικόνα-προφίλ του ασθενούς (υποτροπή, λεμφαδένες, ακτινοβολία), όπως και η ανεύρεση συνοδών δερματικών βλαβών εκτός πεδίου κατά τη διάρκεια του follow up δε συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την επιβίωση ($p>0.05$). Αντίθετα, το είδος του χειρουργείου (απευθείας σύγκλιση ή όχι) άρα και το συνακόλουθο αποτέλεσμα,

όπως και η μετεγχειρητική ακτινοβολία συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την υποτροπή σε επίπεδο $p < 0.001$ (Γράφημα 1).

Γράφημα 1. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας (αριστερά) και του είδους χειρουργείου (δεξιά) σε σχέση με το χρόνο ως προς την υποτροπή.



Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης κατά Cox παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Στο αρχικό μη σταθμισμένο μοντέλο οι παράγοντες που αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί ήταν το είδος του χειρουργείου ($p=0.025$), η μετεγχειρητική ακτινοβολία ($p<0.001$) και η συνυπάρχουσα δερματική βλάβη ($p=0.049$). Στο τελικό όμως μοντέλο που μας έδωσε τους προγνωστικούς παράγοντες της μελέτης μας με τους σταθμισμένους αναλογικούς κινδύνους, συμπεριελήφθησαν

η εξ υποτροπής βλάβης [HR: 0.403(0.162-1.005, 95% CI), p value: 0.051], η απευθείας σύγκλιση του ελλείμματος [HR: 0.454(0.243-0.848, 95% CI), p value: 0.013], η μετεγχειρητική ακτινοβολία [HR: 85.243(26.244-276.88, 95% CI), p value: <0.001] και η παρουσία συνυπάρχουσας βλάβης εκτός πεδίου [HR: 2.768(1.049-7.299, 95% CI), p value: 0.04].

Πίνακας 6. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης κατά Cox για τον υπολογισμό πηλίκων αναλογικού κινδύνου του χρόνου έως την εμφάνιση υποτροπής, των ασθενών μετά από χειρουργείο για καρκίνο του κάτω χείλους, ανά κατηγορική μεταβλητή (με αστερίσκο η κατηγορία αναφοράς).

Αρχικό μη σταθμισμένο μοντέλο			
Κατηγορικές μεταβλητές		Unadjusted HR (95%CI)	P value
<i>Ηλικία</i>	46-65 vs <46*	1.011(0.276-3.703)	0.987
	>65 vs <46*	1.312(0.329-5.23)	0.7
<i>Φύλο</i>	Άνδρες vs Γυναίκες*	0.608(0.222-1.67)	0.335
<i>Ιστολογικός Τύπος</i>			
	Εκ πλακωδών κυττάρων vs άλλος*	2.065(0.406-10.503)	0.382
<i>Εξ υποτροπής</i>	Ναι vs Όχι*	0.44(0.12-1.616)	0.216
<i>Μετά από ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	0.871(0.135-5.634)	0.885
<i>ΠΡΧ παρουσία λεμφαδένων</i>	Ναι vs Όχι*	3.018(0.349-26.1)	0.316
<i>Χειρουργείο Απευθείας σύγκλιση vs Άλλο*</i>		0.4(0.18-0.892)	0.025
<i>Αποτέλεσμα</i>	Καλό vs Πτωχό*	1.192(0.547-2.597)	0.659
<i>MTX ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	104.423(27.575-395.433)	<0.001
<i>Συνυπάρχουσα δερματική βλάβη εκτός πεδίου</i>	Ναι vs Όχι*	3.41(1.006-11.561)	0.049
Τελικό σταθμισμένο μοντέλο			
Μεταβλητές		Adjusted HR (95%CI)	P value
<i>Εξ υποτροπής</i>	Ναι vs Όχι*	0.403(0.162-1.005)	0.051
	Απευθείας σύγκλιση vs Άλλο*	0.454(0.243-0.848)	0.013
<i>MTX ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	85.243(26.244-276.88)	<0.001
<i>Συνυπάρχουσα δερματική βλάβη εκτός πεδίου</i>	Ναι vs Όχι*	2.768(1.049-7.299)	0.04

4.5. Αξιολόγηση μετεγχειρητικού αποτελέσματος

Το αποτέλεσμα αξιολογήθηκε από τον κύριο χειρουργό υπό λειτουργικά και αισθητικά κριτήρια στο σύνολο των περιπτώσεων. Ως πτωχό αποτέλεσμα κρίθηκαν 60 περιπτώσεις (11.3%), ενώ στις υπόλοιπες το αποτέλεσμα ήταν ικανοποιητικό.

Περιπτώσεις διαταραχών αισθητικότητας αποδόθηκαν σε νευροαπραξία,

ελέγχθησαν νευρολογικά και αντιμετωπίστηκαν με παρακολούθηση. Ομοίως συντηρητικά αντιμετωπίστηκαν και τρεις περιπτώσεις διαφυγής υγρών, καθώς επανήλθαν σταδιακά μετά από ηλεκτρομυογραφική και κλινική επιβεβαίωση. Περιπτώσεις ακτινοδερματίτιδας μετά από ακτινοβολία αντιμετωπίστηκαν επίσης συντηρητικά.

Με γωνιοπλαστική βελτιώθηκε το αισθητικό αποτέλεσμα μετά από επεμβάσεις που αφορούσαν τη γωνία του στόματος (πχ κρημνός Estlander), καθώς και σε περιπτώσεις αξιοσημείωτης μικροστομίας μετά από εκτεταμένες εκτομές και πολύπλοκες χειρουργικές αποκαταστάσεις με κρημνούς (πχ Karapandzic). Σε ήπιες περιπτώσεις μικροστομίας χρησιμοποιήθηκε τεχνητή συσκευή διάτασης των ιστών, μέχρι το όριο που να μπορεί να εφαρμοστεί η τεχνητή οδοντοστοιχία από τον ασθενή. Οι διαταραχές επούλωσης αναγνωρίστηκαν και αντιμετωπίστηκαν έγκαιρα συντηρητικά (επούλωση κατά δεύτερο σκοπό) σε ήπιες περιπτώσεις, και με νεαροποίηση του τραύματος και επανασυρραφή σε πιο σοβαρές.

Η στατιστική ανάλυση της συσχέτισης του μετεγχειρητικού αποτελέσματος (δίτιμη μεταβλητή: καλό ή πτωχό) με όλους τους επιδημιολογικούς, προ-διε-και μετεγχειρητικούς δείκτες έγινε με τη χρήση της μεθόδου πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (binary logistic regression, stepwise backward LR method). Τα αποτελέσματά της συνοψίζονται στον *πίνακα 7*. Τα σταθμισμένα πηλίκια αναλογικών πιθανοτήτων με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης [(OR:odds ratio, (95% CI)] των παραγόντων του τελικού μοντέλου που συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το καλό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα είναι: η προεγχειρητική ακτινοβολία 0.273(0.073-1.019)/ $p=0.053$, η προεγχειρητική παρουσία λεμφαδένων 0.075(0.006-0.915)/ $p=0.042$, η απευθείας σύγκλιση του τραύματος 2.641(1.178-5.921)/ $p=0.018$, η μετεγχειρητική τοπική υποτροπή 0.028(0.005-0.159)/ $p<0.001$, η μετεγχειρητική

ακτινοβολία 0.107(0.037-0.307)/ $p < 0.001$ και η συνυπάρχουσα βλάβη εκτός πεδίου 0.087(0.029-0.262)/ $p < 0.001$. Βλέπουμε δηλαδή, πως η πρχ ακτινοβολία μειώνει την πιθανότητα επίτευξης καλού αποτελέσματος κατά 73%, η πρχ περιοχική νόσος κατά 92%, η μτχ τοπική υποτροπή κατά 97%, η μτχ ακτινοβολία κατά 90% και η συνυπάρχουσα βλάβη κατά 92%. Αντίθετα, η απευθείας σύγκλιση του τραύματος αυξάνει την πιθανότητα κατά 2.6 φορές για επίτευξη καλού μτχ αποτελέσματος. Ο έλεγχος καλής προσαρμοστικότητας του τελικού μοντέλου κατά Hosmer- Lemeshow έδειξε ότι είναι ικανοποιητικό (Sig.=0.219> α =0.05). Ο πίνακας ταξινόμησης του τελικού μοντέλου κατέδειξε ποσοστό σωστής ταξινόμησης στο 93.8% επί τω συνόλω, με τα άτομα με καλό αποτέλεσμα στο 99.4% και τα άτομα με πτωχό στο 50%. Συνεπώς το μοντέλο είναι άριστο στον προσδιορισμό ατόμων με καλό αποτέλεσμα και μέτριο για αυτά με πτωχό.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα ανάλυσης πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τον υπολογισμό πηλίκων αναλογικών πιθανοτήτων επίτευξης καλού μετεγχειρητικού αποτελέσματος, των ασθενών μετά από χειρουργείο για καρκίνο του κάτω χείλους, ανά κατηγορική μεταβλητή (με αστερίσκο η κατηγορία αναφοράς).

Αρχικό μη σταθμισμένο μοντέλο			
Κατηγορικές μεταβλητές		Unadjusted OR (95% CI)	P value
<i>Ηλικία</i>	46-65 vs <46*	0.336(0.043-2.604)	0.296
	>65 vs <46*	0.268(0.037-1.926)	0.191
<i>Φύλο</i>	Άνδρες vs Γυναίκες*	0.717(0.254-2.022)	0.529
<i>Ιστολογικός Τύπος</i>			
	Εκ πλακωδών κυττάρων vs άλλος*	0.887(0.161-4.879)	0.891
<i>Εξ υποτροπής</i>	Ναι vs Όχι*	5.357(0.489-58.653)	0.169
<i>Μετά από ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	0.06(0.005-0.76)	0.03
<i>ΠΡΧ παρουσία λεμφαδένων</i>	Ναι vs Όχι*	0.078(0.006-0.95)	0.045
<i>Χειρουργείο Απευθείας σύγκλιση vs Άλλο*</i>		3.034(1.301-7.072)	0.01
<i>MTX τοπική υποτροπή</i>	Ναι vs Όχι*	0.06(0.007-0.543)	0.012
<i>MTX λεμφαδένες</i>	Ναι vs Όχι*	4.957(0.625-39.317)	0.13
<i>MTX ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	0.035(0.006-0.198)	<0.001
<i>Συνυπάρχουσα δερματική βλάβη εκτός πεδίου</i>	Ναι vs Όχι*	0.087(0.028-0.269)	<0.001
Τελικό σταθμισμένο μοντέλο			
Μεταβλητές		Adjusted OR (95% CI)	P value
<i>Μετά από ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	0.273(0.073-1.019)	0.053
<i>ΠΡΧ παρουσία λεμφαδένων</i>	Ναι vs Όχι*	0.075(0.006-0.915)	0.042
<i>Χειρουργείο Απευθείας σύγκλιση vs Άλλο*</i>		2.641(1.178-5.921)	0.018
<i>MTX τοπική υποτροπή</i>	Ναι vs Όχι*	0.028(0.005-0.159)	<0.001
<i>MTX ακτινοβολία</i>	Ναι vs Όχι*	0.107(0.037-0.307)	<0.001
<i>Συνυπάρχουσα δερματική βλάβη εκτός πεδίου</i>	Ναι vs Όχι*	0.087(0.029-0.262)	<0.001

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1. Συζήτηση

Ο καρκίνος των χειλέων έχει μία τελείως διαφορετική συμπεριφορά και ξεχωριστά επιδημιολογικά στοιχεία από τους υπόλοιπους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας, γεγονός που προϋποθέτει την ξεχωριστή μελέτη του. Αν και η μεσογειακή δίαιτα προδιαθέτει σε χαμηλή συχνότητα όσον αφορά στην επίπτωση του στοματικού καρκίνου, δεν ισχύει το ίδιο για το κάτω χείλος λόγω της έντονης ηλιοφάνειας και των αυξημένων ποσοστών καπνιστών. Η έγκαιρη διάγνωσή του όμως, είναι αυτή που θα θέσει τις βάσεις για μία ορθή θεραπευτική προσέγγιση (*Sargeran et al, 2009*).

Προχωρώντας στην αξιολόγηση της μελέτης μας και συνοψίζοντας τα αποτελέσματά μας, τα ευρήματά μας από την ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων των ασθενών κατέδειξαν την αυξημένη συχνότητα της ηλικιακής ομάδας >65 (58.2%), του άρρενος φύλου (80.3%) και του ιστολογικού τύπου του πλακώδους καρκινώματος (94%) στον καρκίνο του κάτω χείλους. Τα δεδομένα είναι συμβατά με τα υπάρχοντα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία (*Han et al, 2016*).

Η επί τω συνόλω ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (overall recurrence free survival) του πληθυσμού μας άγγιξε το 90.4% (479/529), και οι παρατηρούμενοι θάνατοι που αποδόθηκαν στον καρκίνο ήταν μόλις 4 (0.7%). Παρά το γεγονός πως και τα δύο κέντρα που διεξήχθη η μελέτη ήταν τριτοβάθμια κέντρα αναφοράς δερματικών καρκίνων και δέχονταν σε μεγάλο ποσοστό επιθετικές ή προχωρημένες

μορφές του συγκεκριμένου καρκίνου τόσο η πρώιμη και ακριβής διάγνωση όσο και η επιθετική χειρουργική προσέγγιση οδήγησαν σε αυτά τα χαμηλά ποσοστά υποτροπής, εξόχως συγκρίσιμα με αυτά του υπόλοιπου δυτικού κόσμου (*Sargeran et al, 2009*). Στο επιτυχές αυτό αποτέλεσμα συνέτειναν η διπλή επιβεβαίωση κυτταρολογικά και παθολο ανατομικά του καρκίνου, προεγχειρητικά με τη βιοψία δια λεπτής βελόνης και μετεγχειρητικά με τη διπλή ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος. Η δυνατότητα χρήσης της τεχνικής κατά Mohs παρόλο που δεν εφαρμόστηκε λόγω των τεχνικών και χρηματοοικονομικών ιδιαιτεροτήτων της, σίγουρα θα αύξανε και άλλο τα όρια αξιοπιστίας. Ασφαλώς και είναι προς όφελος της ισχύος της μελέτης το γεγονός πως συμπεριελήφθησαν περιστατικά προχωρημένου σταδίου κακοήθειας, γεγονός που θα βοηθήσει να εξαχθούν συμπεράσματα χρήσιμα στην καθημερινή πρακτική και στην υπόλοιπη ιατρική κοινότητα, όπου τα ανάλογα ποσοστά δεν είναι τόσο υψηλά.

Το μονοπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης επιβίωσης ως προς την υποτροπή δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φύλου, της ηλικίας και του ιστολογικού τύπου του καρκίνου. Επιπρόσθετα, κανένα από τα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ακτινοβολία, παρουσία λεμφαδένων, εξ υποτροπής βλάβη) δε συνετέλεσε στατιστικά σημαντικά στην υποτροπή ούτε η εύρεση κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση συνυπάρχουσας δερματικής κακοήθειας εκτός πεδίου στο υπόλοιπο σώμα. Με την τελευταία παράμετρο που εισαγάγαμε στη μελέτη μας, προσπάθησαμε να ελέγξουμε την υπόθεση της αυξημένης δερματικής νεοπλασματικής αθροιστικής επίδρασης στην έκβαση της νόσου και την πιθανή συσχέτισή τους.

Αντίθετα, τα άτομα που αντιμετώπιστηκαν με απλή χειρουργική σύγκλιση του τραύματος παρουσίασαν σε ποσοστό 7.3% υποτροπή, ακόμα και αν τα όρια ήταν

αρνητικά νόσου, γεγονός που συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την έκβαση. Πιθανότατα, αυτό αποδίδεται σε συντηρητική εκτομή της βλάβης (μη ευρέα όρια), στην ασυνείδητη προσπάθεια του χειρουργού να συγκλίσει το τραύμα κατά πρώτο σκοπό, μειώνοντας την επακόλουθη νοσηρότητα της επέμβασης, όπως επίσης και στην πτωχή διαφοροποίηση του όγκου (υψηλός βαθμός κακοήθειας). Ακόμα περισσότερα ήταν τα περιστατικά που εμφάνισαν υποτροπή στην κατηγορία αποκατάστασης με πιο σύνθετη χειρουργική τεχνική (17.6%). Αυτό οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός πως αποκαταστάθηκαν με αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερου μεγέθους βλάβες ή εξ υποτροπής, πράγμα που αντικατοπτρίζει το προχωρημένο στάδιο της νόσου (μεγαλύτερο από T1). Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την επιβεβαίωση των ανωτέρω ευρημάτων. Στενά συνυφασμένο με τα παραπάνω, είναι το πτωχό αισθητικό αποτέλεσμα που συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με αυξημένα ποσοστά υποτροπής (58.7%), πιθανότατα και λόγω εσφαλμένης επιλογής της κατάλληλης προς εκτομή και αποκατάσταση χειρουργικής τεχνικής. Τα σχετιζόμενα άτομα ήταν στην πλειοψηφία τους ηλικιωμένα, σε μέτρια προς κακή γενική κατάσταση, μετά υποτροπή ή/και ακτινοβολία.

Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός πως η μετεγχειρητική χορήγηση ακτινοθεραπείας δεν κατάφερε να περιορίσει το ποσοστό υποτροπής, καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των λαβόντων ακτινοθεραπεία (87.3%) εμφάνισε υποτροπή. Το εύρημα αυτό αποδίδεται στο ότι το στάδιο του καρκίνου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ελεύθερη υποτροπής επιβίωση. Πληθώρα μελετών αναδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης στα πρώιμα στάδια από ότι στα προχωρημένα, ασχέτως μεθόδου αντιμετώπισης (ακτινοθεραπεία, χειρουργική θεραπεία ± ακτινοθεραπεία). Η γενικότερη τάση είναι ότι η συνδυαστική θεραπεία εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η κάθε θεραπεία ξεχωριστά. Εξάλλου, η γενική

πεποίθηση είναι ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία εμφανίζουν προχωρημένη νόσο (στάδιο III και IV κατά τη διάγνωση) και συνήθως πτωχή γενική κατάσταση και παράγοντες συννοσηρότητας. Επομένως, τα αποτελέσματά μας είναι συμβατά με τη διεθνή βιβλιογραφία και περιγράφουν χαμηλότερη ελεύθερης νόσου επιβίωση, στους ασθενείς που χορηγήθηκε αρχικά ακτινοθεραπεία (*de Visscher et al, 1999*).

Αξιολογώντας στο σημείο αυτό τη χειρουργική μας προσέγγιση αξίζει να αναφέρουμε πως η επιτυχία της έκβασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σωστή προεγχειρητική προσέγγιση, τη βαθιά γνώση της ανατομίας και τη σωστή αξιοποίηση της πληθώρας χειρουργικών τεχνικών που μας προσφέρει η βιβλιογραφία. Η ορθή επιλογή και εκτέλεση βέβαια των τεχνικών αυτών είναι που θα μας δώσει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών, ο σεβασμός στους ιστούς, η επιμελής αιμόσταση και η χρήση παροχετεύσεων είναι ουσιώδους σημασίας. Κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση είναι απαραίτητη η προσεκτική επισκόπηση του τραύματος για την αναγνώριση πρώιμων σημείων φλεγμονής και παραγόντων διαταραχής επούλωσης.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανάδειξης προγνωστικών παραγόντων σε σχέση με το χρόνο ως την υποτροπή που πραγματοποιήσαμε, ανέδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα, με μόνο δύο από τους παράγοντες που αναδείχτηκαν στη μονοπαραγοντική να συμπεριλαμβάνονται στο τελικό μοντέλο. Ειδικότερα, οι ασθενείς που είχαν τοπική υποτροπή κατά την πρώτη εξέταση προεγχειρητικά, εμφάνισαν 60% περίπου μικρότερο κίνδυνο να υποτροπιάσουν τελικά (με οριακή στατιστική σημαντικότητα $p=0.051$) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Η λογική στο σημείο αυτό έγκειται στο γεγονός πως προτιμήθηκε στην πλειονότητα των περιπτώσεων μία πιο επιθετική προσέγγιση, με συνδυαστική χειρουργική θεραπεία.

Παρόμοια αποτελέσματα εμφάνισαν και όσοι αντιμετωπίστηκαν με απευθείας σύγκλιση (HR: 0.454) σε αντίθεση με την επιλογή κρημνών για τους λόγους που αναφέραμε πιο πάνω στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Αντίθετα, οι ακτινοβοληθέντες ασθενείς μετεγχειρητικά παρουσίασαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπής κατά 85 περίπου φορές, όπως και οι ασθενείς που παρουσίασαν έτερη βλάβη κατά 2.7 περίπου φορές. Συμπεραίνουμε λοιπόν, πως στην τελευταία περίπτωση πολλές φορές λειτουργούν αθροιστικά οι πολλαπλές δερματικές βλάβες, στο πλαίσιο ίσως γενικότερης προδιάθεσης ή ανοσοκαταστολής.

Η ανάδειξη τέλος, ενός προγνωστικού μοντέλου επίτευξης καλού μετεγχειρητικού αποτελέσματος απέδωσε ενδιαφέροντα στοιχεία σχετικά με όλους εκείνους τους προ- περι- και μετεγχειρητικούς παράγοντες που μπορούν να συνεισφέρουν σε αυτό. Ελάχιστες ήταν οι περιπτώσεις λειτουργικού ελλείμματος που παρατηρήθηκαν μετεγχειρητικά (διαφυγή υγρών, μικροστομία, νευροαισθητηριακές διαταραχές) και αντιμετωπίστηκαν κατά βάση συντηρητικά. Από αισθητικής πλευράς, η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των διαταραχών επούλωσης ελάττωσε σημαντικά το ποσοστό ανεπιθύμητου αποτελέσματος. Σε όλα αυτά συνεισέφεραν φυσικά, ο σωστός προεγχειρητικός σχεδιασμός, η σωστή επιλογή και εκτέλεση της τεχνικής και η στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών. Η προεγχειρητική περιοχική νόσος και η ακτινοβολία, καθώς και η μτχ τοπική υποτροπή και ακτινοβολία μείωσαν ως είναι λογικό, την πιθανότητα επίτευξης καλού αποτελέσματος, καθώς σχετίζονται με περιπτώσεις επιθετικού καρκίνου και μεγαλύτερου σταδίου. Ομοίως, και η πιθανότητα συνύπαρξης πολλαπλών δερματικών βλαβών, καθώς σχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία ασθενών, πιθανή ανοσοκαταστολή και παράγοντες συννοσηρότητας. Αντίθετα, η αποκατάσταση του ελλείμματος με απευθείας σύγκλιση συνοδεύτηκε από αύξηση της πιθανότητας κατά 2.6 περίπου

φορές για επίτευξη καλού αποτελέσματος. Τόσο ο σεβασμός στους ιστούς και στην ανατομία της περιοχής όσο και ο μικρότερος περιεγχειρητικός χρόνος συνέτειναν στον περιορισμό των άμεσων και απώτερων μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Οι περιορισμοί που συναντήσαμε στη συγκεκριμένη μελέτη είναι αρκετοί και πολυποίκιλοι. Τα στοιχεία για τη βάση δεδομένων μας αντλήθηκαν μόνο μέσα από το έγγραφο αρχείο των κλινικών και όχι μετά από τηλεφωνική προσέγγιση, λόγω της ποικιλομορφίας και διασποράς του πληθυσμού σε πανελλαδικό επίπεδο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μόνο το 50% των ασθενών να παρακολουθηθεί τακτικά επί 5ετίας, ενώ στο 25% το follow up περιορίστηκε στο ένα έτος. Για αυτό το λόγο προβήκαμε στην παρουσίαση δεικτών συνολικής επιβίωσης, ώστε να έχουμε ένα δείγμα με ισχύ για να προχωρήσουμε στη σωστή στατιστική ανάλυση. Το γεγονός πως και οι δύο κλινικές αποτελούσαν κέντρο αναφοράς σε πανελλαδικό επίπεδο συνέτεινε στην αυξημένη προσέλευση περιστατικών με επιθετική μορφή καρκίνου, προχωρημένο στάδιο και εξ υποτροπής κατά την εμφάνιση, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών διάγνωσης, όπως η βιοψία δια λεπτής βελόνης και η βιοψία λεμφαδένα φρουρού ξεκίνησαν να εφαρμόζονται από τις αρχές της δεκαετίας του 2000 και μετά, ενώ η σειρά μας ξεκινά από το μακρινό 1983. Σε συνέχεια του προηγούμενου, σημαντική συνεισφορά στην εξασφάλιση διεγχειρητικής επιβεβαίωσης καθαρών ορίων εκτομής και μειωμένων ποσοστών τοπικής υποτροπής κατά συνέπεια, θα μας έδινε η τεχνική κατά Mohs, η οποία όμως δεν εφαρμόστηκε λόγω των εκτελεστικών και χρηματοοικονομικών ιδιαιτεροτήτων της, που την καθιστούν σχεδόν απαγορευτική για τα δεδομένα της ελληνικής πραγματικότητας. Καταληκτικά, δεν συμπεριελήφθησαν στοιχεία που να αφορούν σε περιβαλλοντική επίδραση, προσωπικές και διατροφικές συνήθειες, όπως επίσης και λοιπό ιατρικό ιστορικό πλην μεμονωμένων αξιοσημείωτων περιπτώσεων. Η κατεύθυνση της

έρευνας κατά συνέπεια, στράφηκε στην καταγραφή των ιατρικών παρεμβάσεων στους αρρώστους, προ- και μετεγχειρητικά.

5.2. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναλύσαμε διεξοδικά τα ποσοστά επιβίωσης και τους αναλογικούς κινδύνους των ασθενών μετά από χειρουργική αποκατάσταση καρκίνου του κάτω χείλους, αναφορικά με την υποτροπή (τοπική ή περιοχική) και την επίτευξη καλού τελικού αποτελέσματος, σε σχέση με επιδημιολογικούς παράγοντες του πληθυσμού, προ- περι- και μετεγχειρητικές παραμέτρους και ιατρικές παρεμβάσεις. Διερευνήθηκαν ταυτόχρονα σε βάθος τόσο οι χειρουργικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν όσο και οι διαγνωστικές, ενώ τονίστηκε ιδιαίτερα η σημασία των ορίων εκτομής.

Επιπρόσθετα επιδημιολογικά στοιχεία, όπως το κάπνισμα και η αθροιστική έκθεση στον ήλιο, καθώς και χαρακτηριστικά του όγκου, όπως το στάδιο και ο βαθμός κακοήθειας και διαφοροποίησης, σε συνδυασμό με τους προγνωστικούς παράγοντες που αντλήσαμε από τη μελέτη μας, θα αποτελούσαν σίγουρα το έναυσμα για μία ολοκληρωμένη μελλοντική κλινική μελέτη. Τα συμπεράσματα αυτής, θα ήταν εξόχως χρήσιμα και περιεκτικά για το πρόγραμμα πρόληψης δερματικών κακοηθειών της χώρας μας. Περαιτέρω συγκριτικές μελέτες στον πληθυσμό, ασφαλώς και απαιτούνται με βάση σύγχρονες τεχνικές και δεδομένα, για τον προσδιορισμό του κινδύνου, την ενίσχυση της παρακολούθησης και την πρόληψη, στην κατεύθυνση ελέγχου της επίπτωσης του συγκεκριμένου καρκίνου στη δημόσια υγεία.

Εν κατακλείδει, θα θέλαμε να τονίσουμε τη σημασία της σωστής και τυπικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης, σύμφωνα με τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας. Εξατομικευμένη αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων και του ιστορικού του ασθενούς είναι ουσιώδους σημασίας για την εντατική παρακολούθηση πληθυσμών κινδύνου. Φυσικά ο χειρουργός πρέπει να είναι εξοικειωμένος με όλες τις σύγχρονες τεχνικές και να συνεργάζεται στενά με τον ασθενή, με απώτερο σκοπό την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

6.1. Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

Ο συγγραφέας δηλώνει ανεπιφύλακτα πως δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.

6.2. Συμμόρφωση με τους κανόνες Ηθικής και Δεοντολογίας

Υπήρξε απόλυτη συμμόρφωση με όλους τους εγχώριους και διεθνείς κανόνες για τη διενέργεια κλινικών μελετών.

6.3. Συντμήσεις (αλφαβητικά)

ΒΛΦ: Βιοψία Λεμφαδένα Φρουρού

ΕΤΛΚ: Εκλεκτικός Τραχηλικός Λεμφαδενικός Καθαρισμός

ΚεΠΚ: Καρκίνος εκ Πλακωδών Κυττάρων

MTX: Μετεγχειρητικά

ΠΡΧ: Προεγχειρητικά

CI: Confidence Interval

EBRT: External Beam Radiation Therapy

FNA: Fine Needle Aspiration

HR: Hazard Ratio

OR: Odds Ratio

6.4. Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση καρκίνου χειλέων.

Πίνακας 2. Επανορθωτικές εναλλακτικές επιλογές κάτω χείλους ανάλογα με το μέγεθος του ελλείμματος.

Πίνακας 3. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά υπό μελέτη πληθυσμού (στατιστική ανάλυση ασθενών).

Πίνακας 4. Ιστολογικοί τύποι και είδος χειρουργείου που διενεργήθηκε.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης καμπύλων επιβίωσης κατά Kaplan Meier του χρόνου ως την υποτροπή των ασθενών μετά από χειρουργείο για καρκίνο του κάτω χείλους ανά κατηγορική μεταβλητή.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης κατά Cox για τον υπολογισμό πηλίκων αναλογικού κινδύνου του χρόνου έως την εμφάνιση υποτροπής, των ασθενών μετά από χειρουργείο για καρκίνο του κάτω χείλους, ανά κατηγορική μεταβλητή.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα ανάλυσης πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τον υπολογισμό πηλίκων αναλογικών πιθανοτήτων επίτευξης καλού μετεγχειρητικού αποτελέσματος, των ασθενών μετά από χειρουργείο για καρκίνο του κάτω χείλους, ανά κατηγορική μεταβλητή.

6.5. Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας και του είδους χειρουργείου σε σχέση με το χρόνο ως προς την υποτροπή.

6.6. Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Καλοήθεις προκαρκινικές βλάβες κάτω χείλους.

Εικόνα 2. Χειρουργική ανατομική του χείλους.

Εικόνα 3. Χειρουργικές τεχνικές απευθείας σύγκλισης ελλειμμάτων κάτω χείλους.

Εικόνα 4. Χειρουργικές τεχνικές σύγκλισης ελλειμμάτων κάτω χείλους με τοπικούς κρημνούς.

Εικόνα 5. Κυτταρολογική εξέταση κατόπιν FNA από καρκίνο κάτω χείλους.

Εικόνα 6. Αποκατάσταση ελλειμμάτων σε καρκίνο του κάτω χείλους με κρημνούς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή και Σκοπός: Ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων του κάτω χείλους αποτελεί έναν κοινό τύπο καρκίνου με ευοίωνη γενικά πρόγνωση. Διάφοροι τύποι χειρουργικής αποκατάστασης έχουν περιγραφεί με σκοπό τη διατήρηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανάλυση των προγνωστικών εκείνων παραγόντων, που σχετίζονται με την επί τω συνόλω επιβίωση μέχρι την υποτροπή.

Υλικά και Μέθοδοι: Η παρούσα μελέτη αξιολογεί την έκβαση 529 ασθενών, που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για καρκίνο του κάτω χείλους σε δύο πανεπιστημιακά νοσοκομεία της Αθήνας, κατά την περίοδο 1983-2014. Διερευνήθηκαν ογκολογικά στοιχεία και η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά την επέμβαση, με βάση τα αρχεία του ιατρικού ιστορικού τους. Αναζητήθηκε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου μέχρι την υποτροπή (τοπική ή περιοχική) και των μεταβλητών του φύλου, της ηλικίας, της προχ ακτινοθεραπείας, της τοπικής υποτροπής και της προσβολής των λεμφαδένων, της μετχ ακτινοθεραπείας, του είδους του χειρουργείου, του ιστολογικού τύπου και της συνυπάρχουσας δερματικής βλάβης με στατιστική ανάλυση με μεθόδους Kaplan-Meier, log-rank και παλινδρόμησης κατά Cox. Το αποτέλεσμα της θεραπείας (λειτουργικό και αισθητικό) αξιολογήθηκε και συσχετίστηκε με όλους τους ανωτέρω προγνωστικούς παράγοντες με τη χρήση της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Επί του συνόλου των ασθενών, οι 425 ήταν άνδρες (80.3%), με διάμεσο ηλικία τα 69 έτη (μέσος±τυπική απόκλιση: 67±14, εύρος: 23-96) τη στιγμή της διάγνωσης. Ο διάμεσος χρόνος μετχ παρακολούθησης ήταν 14 μήνες (μέσος±τυπική απόκλιση: 24±22, εύρος: 1-170). Η επί τω συνόλω ελεύθερη

υποτροπής επιβίωση ήταν 90.4%. Η μτχ ακτινοθεραπεία, το αποτέλεσμα και το είδος του χειρουργείου σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την υποτροπή στη μονοπαραγοντική ανάλυση ($p < 0.05$). Οι ασθενείς με απευθείας σύγκλιση του ελλείμματος (HR: 0.454, 95% CI: 0.243-0.848) και εξ υποτροπής βλάβη (HR: 0.403, 95% CI: 0.162-1.005) εμφάνισαν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής στην πολυπαραγοντική ανάλυση ($p < 0.05$). Στον αντίποδα, η μτχ ακτινοθεραπεία (HR: 85.243, 95% CI: 26.244-276.88) και οι συνυπάρχουσες βλάβες (HR: 2.768, 95% CI: 1.049-7.299) παρουσίασαν αύξηση του αναλογικού κινδύνου ($p < 0.05$). Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μεταβλητών στην επιβίωση, όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, τον ιστολογικό τύπο και την πρχ ακτινοθεραπεία και κατάσταση των λεμφαδένων. Πτωχό τελικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα με την πρχ ακτινοθεραπεία και περιοχική νόσο, τη μτχ τοπική υποτροπή και ακτινοθεραπεία και τη συνυπάρχουσα βλάβη ($p < 0.05$). Η απευθείας σύγκλιση του τραύματος συνέτεινε στην αύξηση της πιθανότητας επίτευξης καλού τελικού αποτελέσματος (OR: 2.641, 95% CI: 1.178-5.921, $p < 0.05$).

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν, πως παρά γεγονός πως ο καρκίνος του χείλους είναι θεραπεύσιμος, η πρόωπη ανίχνευση και διάγνωση και η σωστή θεραπεία συμβάλλουν σε μεγαλύτερη ελεύθερη υποτροπής επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η σημασία της πρόωπης διάγνωσης πρέπει να τονίζεται σε όλες τις εκστρατείες πρόληψης και θεραπείας του καρκίνου, που απευθύνονται στο κοινό και σε επαγγελματίες υγείας.

Λέξεις Κλειδιά: Κάτω χείλος, Πλακώδες καρκίνωμα, Χειρουργείο, Υποτροπή,

Αποτέλεσμα

SUMMARY

Prognostic factors and surgical treatment of lower lip squamous cell carcinoma

Background and Purpose: Squamous cell carcinoma of the lower lip represents a common type of cancer with a favourable prognosis. Different types of defect reconstruction after ablative surgery are described for maintenance of patients' quality of life. The purpose of this study was to analyze the prognostic factors associated with the overall survival until recurrence.

Materials and Methods: The study retrospectively evaluates the outcome of 529 patients treated for lower lip cancer in 2 university hospitals during 1983-2014 in Athens, Greece. Oncological data as well as individual quality of life were investigated, based on information from patient records. Associations between time to recurrence (local and regional) and the variables of sex, age, preop radiation therapy, recurrence and nodal status, postop radiation therapy, treatment modality, tumor histopathologic type and coexisting cutaneous lesions were analyzed with Kaplan-Meier, log-rank and Cox regression methods. The result of the procedure (functional and aesthetic) was evaluated and associated with all the above prognostic factors using binary logistic regression.

Results: Of all patients, 425 (80.3%) were men, with a median age of 69 years (mean±sd: 67±14, range: 23-96) at the time of diagnosis. The median follow-up time of the patients was 14 months (mean±sd: 24±22, range: 1-170). The overall recurrence free survival rate was 90.4%. The postop radiation therapy, the result and the treatment modality were associated with recurrence ($P<0.05$) in univariate analysis. Patients who underwent direct closure of the defect (HR: 0.454, 95% CI:

0.243-0.848) and had recurrent lesion at the time of diagnosis (HR: 0.403, 95% CI: 0.162-1.005) showed lower recurrence rates in multivariate analysis ($P < 0.05$). In the contrary, postop radiation therapy (HR: 85.243, 95% CI: 26.244-276.88) and coexisting lesions (HR: 2.768, 95% CI: 1.049-7.299) proved to work hazardously ($P < 0.05$). No differences in patient survival were found regarding sex, age, histopathologic type and preop nodal status and radiation therapy of tumors. A worse final result was associated with preop radiation therapy and regional disease, postop local recurrence and radiation therapy, and coexisting lesion ($p < 0.05$). The direct closure of the defect seemed to improve the final result (OR: 2.641, 95% CI: 1.178-5.921, $p < 0.05$).

Conclusions: These findings indicate that although lip tumors are curable, early detection, diagnosis and treatment lead to even higher rates of recurrence free survival and quality of live afterall. Importance of the early detection of lip cancer should be emphasized in all health care and cancer prevention campaigns directed to the public and professionals.

Keywords: Lower lip, Squamous cell carcinoma, Surgery, Recurrence, Result

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Babington S, Veness MJ, et al. (2003) Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg*, 73:621-5.
- Bai S, Li RW, et al. (2015) Total and near-total lower lip reconstruction: 20 years experience. *J Craniomaxillofac Surg*, 43:367-72.
- Baker NJ, Webb AA, et al. (2001) Surgical management of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 39:87–90.
- Belkin D, Carucci JA. (2011) Mohs surgery for squamous cell carcinoma. *Dermatol Clin*, 29:161-74.
- Boyle J. Oral cavity cancer. In: Shah J, ed. *Cancer of the Head and Neck* 1st ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker, 2001;100-126.
- Bucur A, Stefanescu L. (2004) Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. *J Cranio- Maxillofac Surg*, 32:16–18.
- Czerninski R, Zini A, et al. (2010) Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970–2006. *Br J Dermatol*, 162:1103–9.
- de M Vanderlei JP, Pereira-Filho FJF, et al. (2013) Management of neck metastases in T2N0 lip squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol*, 34:103–106.
- De Visscher JGAM, Gooris PJJ, et al. (2002) Surgical margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31:154–157.

- de Visscher JG, Botke G, et al. (1999) A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck*, 21:526-30.
- Dzubow LM. (1988) False-negative tumor-free margins following Mohs surgery. *J Dermatol Surg Oncol*, 14:600–2.
- Ebrahimi A, Maghsoudnia GR, et al. (2011) Prospective comparative study of lower lip defects reconstruction with different local flaps. *J Craniofac Surg*, 22:2255-9.
- Eliezri YD, Cohen PR. (1992) Cancer recurrence following Mohs micrographic surgery: A mechanism of tumor persistence. *Plast Reconstr Surg*, 90:121–5.
- Freilinger G, Gruber H, et al. (1987) Surgical anatomy of the mimic muscle system and the facial nerve: Importance for reconstructive and aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 80:686–90.
- Fukushima S, Masuguchi S, et al. (2014) Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*, 41:539-41.
- Gallagher RP, Hill GB, et al. (1995) Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 131:164-9.
- Han AY, Kuan EC, et al. (2016) Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-Based Cohort Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142:1216-1223.

- Harris L, Higgins K, et al. (2012) Local flap reconstruction of acquired lip defects. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 20:254–261.
- Herranz P, Morton C, et al. (2016) Low-Dose 0.5% 5-Fluorouracil/10% Salicylic Acid Topical Solution in the Treatment of Actinic Keratoses. *J Cutan Med Surg*, 20:555-561.
- Hillen U, Ulrich M, et al. (2014) Cutaneous squamous cell carcinoma: a review with consideration of special patient groups. *Hautarzt*, 65:590-9.
- Ishii LE, Byrne PJ. (2009) Lip Reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 17: 445-53. Lubek JE, Ord RA. (2013) Lip Reconstruction. *Oral Maxillofac Clin North Am*, 25: 203-14.
- Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, et al. (2009) Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*, 35:574-85.
- Kerawala C, Roques T, et al. (2016) Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, 130:83-89.
- Khan AA, Potter M, et al. (2013) Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cut is the deepest. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 66:467-71.
- Khurana VG, Mentis DH, et al. (1995) Parotid and neck metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*, 170:446–50.
- Kontio R, Leivo I, et al. (2004) Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. *Head Neck*, 26:16–21.

- Leiter U, Gutzmer R, et al. (2016) Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hautarzt*, 67:857-866.
- Lindqvist C. (1979) Risk factors of lip cancer: a critical evaluation based on epidemiological comparisons. *Am J Public Health*, 69:256-260.
- McCombe D, MacGill K, et al. (2000) Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg*, 70:358-361.
- Moore S, Johnson N, et al. (1999) The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis*, 5:185-195.
- Najim M, Cross S, et al. (2013) Early-stage squamous cell carcinoma of the lip: the Australian experience and the benefits of radiotherapy in improving outcome in high-risk patients after resection. *Head Neck*, 35:1426–1430.
- Netscher DT, Leong M, et al. (2011) Cutaneous malignancies: melanoma and nonmelanoma types. *Plast Reconstr Surg*, 127:37-56.
- Nijsten TE, Stern RS. (2003) Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 49:644-50.
- Papadopoulos O, Konofaos P, et al. (2007) Lip defects due to tumor excision: apropos of 899 cases. *Oral Oncol*, 43:204-12.
- Reschly MJ, Shenefelt PD. (2010) Controversies in skin surgery: electrodesiccation and curettage versus excision for low-risk, small, well-differentiated squamous cell carcinomas. *J Drugs Dermatol*, 9:773-6.

- Rio E, Bardet E, et al. (2013) Interstitial brachytherapy for lower lip carcinoma: global assessment in a retrospective study of 89 cases. *Head Neck*, 35:350-3.
- Sargeran K, Murtomaa H, et al. (2009) Survival after lip cancer diagnosis. *J Craniofac Surg*, 20:248-52.
- Schüller M, Gosau M, et al. (2015) Long-term outcome and subjective quality of life after surgical treatment of lower lip cancer. *Clin Oral Investig*, 19:1093-9.
- Ship JA. (2002) Oral health-related quality of life in patients with oral cancer. In: Inglehart MR, Bagramian RA, eds. *Oral Health-Related Quality of Life*. 1st ed. Chicago: Quintessence Publishing, 153-167.
- Takeda A, Akimoto M, et al. (2013) Preoperative risk factors of lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Surg Hand Surg*, 47:204-8.
- Thanh Pham T, Cross S, et al. (2015) Squamous cell carcinoma of the lip in Australian patients: definitive radiotherapy is an efficacious option to surgery in select patients. *Dermatol Surg*, 41:219-25.
- Thompson AK, Kelley BF, et al. (2016) Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 152:419-28.
- Vartanian JG, Carvalho AL, et al. (2004) Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral Oncol*, 40:223–227.

- Veness MJ, Ong C, et al. (2001) Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: reporting the Westmead Hospital experience, 1980-1997. *Australas Radiol*, 45:195-199.
- Wolff KD, Follmann M, et al. (2012) The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arzteblatt Int*, 109:829–35.
- Wollina U. (2014) Update of cetuximab for non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther*, 14:271-6.
- Yoong C, De'Ambrosis B. (2009) Cutaneous invasive squamous cell carcinoma: 10-year experience and recommendations for follow up. *Australas J Dermatol*, 50:261-5.
- Zavos G, Karidis NP, et al. (2011) Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *Int J Dermatol*, 50:1496-500.
- Zide MF, Adnot J. (1997) Lower lip cancer: Mohs micrographic surgery and reconstruction as a multidisciplinary effort. *J Oral Maxillofac Surg*, 55:818–25.
- Zitsch RP 3rd, Lee BW, et al. (1999) Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck*, 21: 447–453.