



**DAHANCA.dk**

**Danish Head and Neck Cancer Group**

# **NATIONALE RETNINGSLINJER FOR UDREDNING, BEHANDLING, REHABI- LITERING OG KONTROLFORLØB FOR PATIENTER MED PHARYNX- OG LA- RYNX-CANCER I DANMARK**

**Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO)  
og  
Den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA)**

**Version 1.1.:**

**Vedtaget af DAHANCA-gruppen april 2011**

# Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse .....	2
Forkortelser .....	4
Forord .....	6
Arbejdsgruppe .....	7
Introduktion .....	8
1. Diagnostik og patologi .....	11
1.1 Pakkeforløb .....	11
1.2 Klinisk undersøgelse .....	12
1.2.1 Anamnese .....	12
1.2.2 Objektiv undersøgelse .....	12
1.2.3 Fiberskopi .....	12
1.2.4 Ultralydsskanning (UL).....	12
1.2.5 Finnålsaspiration (FNA).....	12
1.3 Radiologisk undersøgelse – CT og MR .....	13
1.3.1 Teknik.....	13
1.3.2 Larynxcancer.....	13
1.3.3 Pharynxcancer .....	14
1.4 PET/CT.....	15
1.4.1 Teknik.....	15
1.5 Undersøgelse i generel anæstesi.....	16
1.5.1 Skopi.....	16
1.5.2 Biopsi .....	16
1.5.3 Tegning.....	16
1.5.4 Stadietinddeling.....	16
1.6 Afslutning af diagnostisk forløb.....	16
1.6.1 Henvisning til strålebehandling eller kirurgi.....	16
1.7 Patologi.....	17
1.7.1 Larynx .....	17
1.7.2 Pharynx.....	18
1.7.3 Halsdissektion .....	20
1.8 Præ-irradiatorisk odontologisk undersøgelse og fokussanering.....	22
1.8.1 Fokussanering.....	22
1.8.2 Andre ikke bevaringsværdige tænder.....	22
1.8.3 Dokumentation af foretagen behandling .....	23
1.8.4 Information af patienten .....	23
1.8.5 Tilskudsmuligheder .....	23
1.8.6 Information af egen tandlæge.....	23
1.8.7 Foreløbig plan for rehabilitering ved planlagt kirurgi og strålebehandling .....	23
1.8.8 Dokumentation af tandstatus .....	23
2. Primær behandling .....	26
2.1 Strålebehandling.....	26
2.1.1 Accelerering af strålebehandlingen .....	26
2.1.2 Hyperfraktionering .....	27
2.1.3 Hypoxisk radiosensibilisering .....	27
2.2 Konkomitant kemoradioterapi.....	29
2.2.1 Alderens betydning for effekt af kemoradioterapi .....	29

2.2.2	Kemoregime .....	30
2.2.3	Cisplatindosis og compliance.....	30
2.2.4	Toksicitet .....	30
2.2.5	Konkositant kemoradioterapi med modificeret fraktionering .....	31
2.2.6	Konklusion .....	31
2.3	Neoadjuverende kemoterapi eller induktionskemoterapi.....	32
2.4	Konkositant behandling med EGFr-hæmmere .....	34
2.4.1	EGFr-hæmmere i kombination med strålebehandling .....	34
2.4.2	EGFr-hæmmere i kombination med kemo-radioterapi .....	34
2.4.3	EGFr-hæmmere til specielt udvalgte grupper .....	35
2.5	Særlige undergrupper .....	36
2.5.1	Nasopharynxcancer .....	36
2.5.2	Strålebehandling af små glottiscancere .....	40
2.6	Kirurgisk behandling.....	41
2.6.1	Pharynxcancer .....	41
2.6.2	Larynxcancer.....	41
2.6.3	Kirurgisk behandling af T1a stemmelæbecancer .....	42
2.6.4	Kirurgisk behandling af avanceret larynxcancer.....	42
2.6.5	Behandling af halsens lymfeknuder .....	43
3.	Rehabilitering .....	44
3.1	Introduktion.....	44
3.2	Definitioner .....	44
3.3	Lovgrundlag .....	45
3.4	Interventionsområder .....	45
3.5	Anbefalede interventioner i relation til rehabiliteringsområde .....	46
3.5.1	Xerostomi .....	46
3.5.2	Trismus.....	46
3.5.3	Spise/synkeproblemer .....	47
3.5.4	Taleproblemer .....	47
3.5.5	Påvirkning af hoveddrejning/skulderproblemer .....	47
3.5.6	Dental rehabilitering.....	47
3.5.7	Kirurgisk rehabilitering .....	47
3.5.8	Øjne og syn.....	50
3.5.9	Psykisk rehabilitering.....	51
3.5.10	Social bistand .....	51
4.	Kontrolforløb.....	52
4.1	Sundhedsfaglige aspekter .....	53
4.2	Patientmæssige aspekter.....	54
4.3	Forskningsindsat målrettet udvikling af nye forløb .....	55
4.4	Hvad kan gøres her og nu? .....	55
5.	Referencer .....	56

## Forkortelser

ATM	Atmosfære
CI	Confidence interval
CIS	Carcinoma in situ
CO <sub>2</sub>	Kuldioxid
CR	Complete remission
CT	Computer Tomography
DAHANCA	Danish Head and Neck Cancer Group
DLFL	Dansk Landsforening for laryngectomerede
DRG	Diagnoserelaterede grupper
DUT	Det udvidede totalbalanceprincip
EBER	Epstein-Barr virus encoded RNA
EBV	Epstein-Barr virus
EGFr	Epidermal Growth Factor receptor
ELS	European Laryngological Society
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodeoxyglucose
FNA	Finnålsaspirat
FOTT	Facio oral tract therapy
GA	Generel anæstesi
Gd	Gadolinium
GORTEC	Groupe Oncologie Radiotherapie Tete et Coup
GTV	Gross tumour volume
Gy	Gray (SI-enhed for absorberet stråling)
HI	Highest intensity (stemme)
HPV	Human papilloma virus
HR	Hazard ratio
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
IR	Intensity range (stemme)
LCIS	Laryngeal carcinoma in situ
LD	Laryngeal dysplasi
LIN	Laryngeal intraepithelial neoplasi
LMP	Latent membrane protein
MACH-NC	Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer
MBq	Mega Becquerel (enhed for dosis af radioaktiv isotop)
MDVP	Multi Dimensional Voice Program
MFT	Maksimal fonations tid (stemme)
MR	Magnetic Resonance
NBI	Narrow band imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHR	Noice to harmonic ration (stemme)
NPC	Nasopharynx cancer
OUH	Odense Universitetshospital
PET	Positron Emission Tomography
PR	Partial remission
RCT	Randomized Controlled Trial

RH	Rigshospitalet
RNA	Ribo Nucleic Acid
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SI	Softest intensity (stemme)
SPI	Soft phonation index
STIR	Short Tau Inversion Recovery (metode til undertrykkelse af signal fra fedt på MR-scanning)
TLM	Transoral laserassisteret mikrokirurgi
TMK	Tand-mund-og-kæbekirurgi
TNM	Tumor, Node, Metastasis klassifikationen af tumorudbredningen
UICC	Union for International Cancer Control
UL	Ultralydsskanning
VHI	Voice handicap index
VTI	Voice turbulence index
WHO	World Health Organization
3D	Tredimensional
5-FU	5-Fluorouracil

## Forord

Lena Specht

Nærværende referenceprogram for pharynx- og larynxcancer i Danmark indeholder bidrag fra fagpersoner inden for forskellige specialer og ekspertområder. Indlæggene er baseret på den foreliggende evidens inden for de forskellige områder. I behandlingsafsnittene er anvendt data fra randomiserede undersøgelser og fra de store meta-analyser, som specielt inden for det onkologiske område er udført de seneste 10 år. Hvor det er relevant er angivet hvilken grad af evidens, der ligger til grund for gruppens anbefalinger, iht. til nedenstående, internationalt accepterede skema.

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt over RCT Randomiseret, kontrolleret studie	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

Kilde: Pedersen T, Gluud CN, Gøtzsche PC, Matzen P, Wille-Jørgensen PA. Hvad er evidensbaseret medicin? Ugeskr. Læger 2001;163(27):3769-72.

Referenceprogrammet har efterfølgende været i høring hos tilgrænsende videnskabelige selskaber og herefter godkendt af DAHANCA-gruppen og af Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi.

### REVISION AF REFERENCEPROGRAMMET per 22.10.14

På DAHANCA-møde 22.10.14 blev flg. ændring besluttet ang. 'Præparatrevision' at *'præparatrevision fremover ikke bør være standard, men skal dog altid foretages ved maligne spytkirteltumorer.'*

Derforudgår sætning i afsnit 1.7.1.

*'Det kan anbefales at alle biopsier med diagnosticeret karcinom i larynx revideres på onkologisk center inden behandling,*

som foruden afsnit 1.7.1. henfører til 1.7.2. og underpunkter.

## Arbejdsgruppe

<b>Navn</b>	<b>Speciale</b>	<b>Hospital</b>
Lena Specht Professor, overlæge, dr. med. Formand for arbejdsgruppen og for undergruppe 2	Onkologi	Rigshospitalet
Claus Kristensen Overlæge, ph.d. Formand for arbejdsgruppen og for undergruppe 2	Onkologi	Rigshospitalet
Christian Godballe Overlæge, ph.d. Formand for undergruppe 1	Øre-næse-halskirurgi	Odense Universitetshospital
Elo Andersen Overlæge Formand for undergruppe 3 og 4	Onkologi	Herlev Hospital
Annelise Krogdahl Overlæge, dr. med.	Patologi	Odense Universitetshospital
Leif Sørensen Overlæge	Radiologi	Århus Universitetshospital
Annika Loft Overlæge, ph.d.	Nuklearmedicin	Rigshospitalet
Søren Hillerup Professor, dr. odont.	Tand-, mund- og kæbeki- rurgi	Rigshospitalet
Jørgen Johansen Overlæge, ph.d.	Onkologi	Odense Universitetshospital
Jepser Grau Eriksen Overlæge, ph.d.	Onkologi	Odense Universitetshospital
Jesper Tvedskov Afdelingslæge, ph.d.	Øre-næse-halskirurgi	Rigshospitalet
Niels Rasmussen Overlæge, dr. med.	Øre-næse-halskirurgi	Rigshospitalet
Anne Marie Sørensen Afdelingslæge	Øre-næse-halskirurgi	Århus Universitetshospital
Ulrik Pedersen Overlæge dr. med.	Øre-næse-halskirurgi	Århus Universitetshospital
Peter Illum Overlæge dr. med.	Øre-næse-halskirurgi	Viborg Sygehus
Ågot Møller-Grøntved Overlæge	Øre-næse-halskirurgi	Odense Universitetshospital
Karin Lambertsen Overlæge	Øre-næse-halskirurgi	Ålborg Universitetshospital

## Introduktion

Jørgen Johansen og Pernille Lassen

Maligne tumorer i pharynx (nasopharynx, oropharynx og hypopharynx) og larynx udgår fra slimhinderne i de øvre luft- og fødeveje, og histologisk drejer det sig næsten udelukkende om planocellulære carcinomer. Ætiologi og prognose varierer betydeligt ift. tumorlokalisering. Baseret på DAHANCA-databasen, blev der i Danmark i 2009 diagnosticeret henholdsvis 216 og 406 nye tilfælde af larynx- og pharynxcancer.

Medianalderen for pharynx-/larynxcancer i Danmark er godt 60 år. Der er meget få tilfælde før det 45. år, hvorefter incidensraterne stiger næsten eksponentielt og først flader ud fra det 60. år for pharynxcancer, mens incidensen for larynxcancer holder et plateau mellem 60-80 år (NORDCAN: <http://www.ancr.nu>).

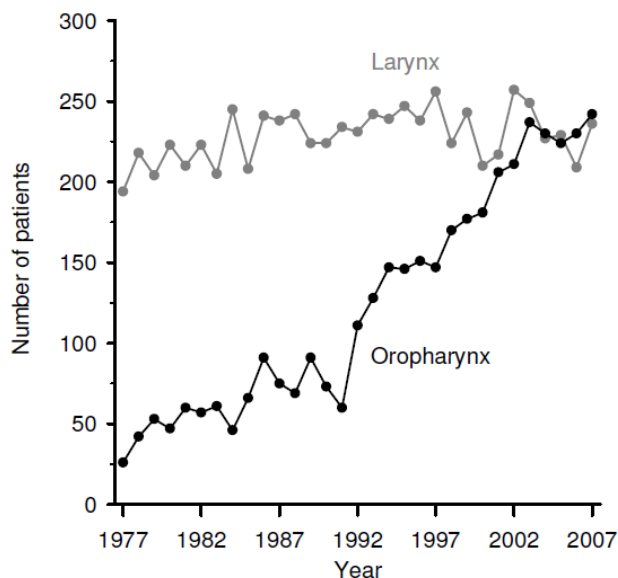
Kønsfordelingen er 5:1 for mænd:kvinder. Foruden de nedenfor beskrevne biologiske ætiologier er pharynx- og larynxcancer relateret til socio-økonomiske forhold, som også har indflydelse på levetidsprognosen (Andersen et al. 2008).

Nasopharynxcancer bliver opfattet som en separat sygdomsenhed på grund af den specifikke epidemiologi (Epstein-Barr virus), histologi, vækstmønster og prognose (Wei and Sham 2005). Der diagnosticeres ca. 50 tilfælde om året i Danmark.

### Pharynx-larynx

Der har været tradition for at gruppere de øvrige pharynx- og larynxcancerer som en sygdomsenhed pga. fælles ætiologi og behandlingsmetoder. Tobak er den væsentligste risikofaktor for udvikling af pharynx-larynxcancer, i lighed med alkoholforbrug, specielt kombineret med tobak (Decker and Goldstein 1982). Imidlertid forekommer der et stigende antal pharynxcancerer som følge af infektion med Human Papillomavirus (HPV) (Gillison et al. 2000).

De HPV-inducerede tumorer er karakteriserede ved en specifik molekylærbiologi, epidemiologi samt klinisk profil og prognose, der er markant anderledes end de HPV-negative tumorer. HPV-positive tumorer opstår overvejende i oropharynx og i særdeleshed i tonsillerne og tungebasis. Incidensen af oropharynxcancer er femdoblet i Danmark siden 1977 (Fig.) hos både mænd og kvinder, og sygdommen er fortsat ca. tre gange så hyppig hos mænd. Andelen af tumorer, der udtrykker HPV-associeret p16-ekspression, er fordoblet i samme periode med en frekvens på 37 % (53/143) i begyndelsen af 90'erne til 72 % (103/179) i slutningen af 2009 (Lassen 2010). En lignende epidemiologisk udvikling ses i andre vestlige lande (Chaturvedi et al. 2008, Hammarstedt et al. 2007), og der er således meget der tyder på, at HPV er medvirkende årsag til den nærmest epidemiske stigning i oropharynxcancer.





Ud over ætiologien og epidemiologien, udgør HPV-inducerede tumorer en klinisk distinkt gruppe hvad angår tumor- og patientkarakteristika. Centrale forskelle mellem HPV-positive og -negative tumorer fremgår af tabellen. For detaljer se (Lassen 2010). Tumor HPV-status har i flere studier vist sig at være en stærk uafhængig prognostisk faktor for loko-regional tumor kontrol og overlevelse efter primær strålebehandling, således at HPV-positive tumorer har signifikant bedre prognose end HPV-negative tumorer (Ang et al. 2010, D'Souza et al. 2007, Lassen et al. 2009). Den bedre prognose anses for at være betinget dels af de HPV-inducerede tumors høje strålefølsomhed, dels af den lavere generelle sygelighed hos patienter med HPV-positive tumorer. Sidstnævnte årsag er formentlig tæt knyttet til graden af tobaksforbrug. Det er i øvrigt vist, at antallet af pakkeår har uafhængig prognostisk indflydelse på outcome i både HPV-positive og -negative tumorer (Ang et al. 2010).

På grund af den vidtrækkende indflydelse af HPV på det epidemiologiske mønster og kliniske forløb har der været stor opmærksomhed og overvejelser omkring brug af separate behandlingsstrategier baseret på tumor HPV-status. Indtil videre er strategien i Danmark, at HPV-positive tumorer behandles i henhold til gængse retningslinjer, da der endnu ikke foreligger tilstrækkelig evidens til at ændre retningslinjerne. Der foretages rutinemæssigt immunhistokemisk p16-farvning af alle tumorer, både på patienter i og uden for protokol.

	HPV-positive tumorer	HPV-negative tumorer
<u>Kliniske faktorer</u>		
Prognose	God	Dårlig
Anatomisk site	Primært oropharynx	Alle sites
Alder	Yngre	Ældre
Performance status	God	Dårlig
T-classification	T1-2	Alle
N-classification	N+	Alle
Stadie	III-IV	Alle
Patologi	Lavt differentieret	Alle typer
<u>Epidemiologi</u>		
Incidens	Stigende	Faldende
Tobak	Ikke ryger	Storryger
Alkoholindtag	Mild/moderat	Stort
<u>Molekylær biologi</u>		
p16-expression	Positiv	Negativ
Høj EGFR-expression	Sjældent	Hypigt
p53 mutationer	Sjældent	Hypigt

### Larynxcancer

Den væsentligste risikofaktor for udvikling af larynxcancer er tobak. Incidensen har været stabil i en årrække, men fra midten af 90'erne konstant faldende pga. færre rygere i den danske befolkning. Ifølge Cancerregisteret var der 249 nye tilfælde i Danmark i 2009.

Den anatomiske fordeling i larynx har ændret sig over de senere år. Tidligere var 2/3 lokaliseret til glottis og 1/3 i supraglottisregionen, men der er sket en forskydning, således at forekomsten er omtrent 50 % for begge kategorier. Subglottisk cancer er sjælden.

Prognosen er god for larynxcancer. Man skal forvente en lokal kontrol på over 90 % efter 5 år for de små stadier. Generelt er prognosen bedst for glottiscancer, mens supraglottiscancer biologisk og prognostisk mere ligner pharynxcancer.



# 1. Diagnostik og patologi

Anbefalingerne i dette kapitel er baseret på tilgængelig videnskabelig litteratur, eksisterende guidelines, nationale rekommandationer og forfatterens erfaringer. Evidensniveauet er level III og IV medmindre andet er anført.

## 1.1 Pakkeforløb

I løbet af 2008 blev udredning og behandling af hoved-halskræft formaliseret i et såkaldt ”pakkeforløb”. En arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen med solid deltagelse fra DA-HANCA udformede ”Sundhedsfaglige elementer som grundlag for pakkeforløb for hoved-halskræft” (<http://www.dahanca.dk>). I forbindelse med dette arbejde blev hele den diagnostiske proces for patienter med mulig hoved-halskræft opdateret i forhold til relevant litteratur og gængs praksis. Kræftpakkerne udgør i dag de rammer hvorunder vi agerer i den diagnostiske proces.

Nyere litteratur viser at ventetid på behandling forringer loko-regional kontrol og overlevelse hos patienter med hoved-halskræft (Chen et al. 2008, Jensen et al. 2007) (evidens level II). Derfor må den diagnostiske udredning kun indeholde faglig begrundet ventetid og skal samlet holdes under et på forhånd defineret antal arbejdsdage. Det er derfor nødvendigt, at der etableres en hurtig og dækkende udredningsplan allerede ved den første kontakt mellem hospital og patient.

Anbefalingerne i dette afsnit er baseret på tilgængelig videnskabelig litteratur, eksisterende guidelines, nationale rekommandationer og forfatterens erfaringer.

## **1.2 Klinisk undersøgelse**

### **1.2.1 Anamnese**

Der optages vanlig anamnese med fokus på symptomer specielt smerter, varighed, forløb, performance samt forbrug af tobak og alkohol.

### **1.2.2 Objektiv undersøgelse**

Der gennemføres en standard øre-næse-halsundersøgelse med fokus på den relevante problemstilling. Slimhinder i mundhule og mundsvælg inspiceres hvorefter mundbund og tunge palperes. Halsen undersøges systematisk og eventuelle fund beskrives med lokalisation, størrelse, konsistens, fiksation og huddække.

### **1.2.3 Fiberskopi**

En sufficient undersøgelse af en patient med mistanke om kræft i strube eller svælg indbefatter en fiber pharyngo-laryngo-skopi med systematisk vurdering af rhinopharynx, bløde ganes bagflade, bag- og sidevægge i oropharynx, vallecula epiglottica, tungebasis, sinus piriformis, supraglottiske larynxstrukturer, stemmelæber og deres bevægelighed samt indblik i det subglottiske rum. Ganetonsillerne bedømmes lettest ved direkte indblik gennem mundhulen.

### **1.2.4 Ultralydsskanning (UL)**

UL anvendes på et stigende antal øre-næse-halskirurgiske afdelinger og udgør et væsentligt supplement til den kliniske vurdering af patienter med hoved-halskræft. Undersøgelsen giver ingen bestråling, er billig og teknikken kan relativt let læres (mens tolkningen kræver erfaring og uddannelse) af de klinikere, som rutinemæssigt arbejder med sygdomme i halsens bløddele. En metaanalyse af patienter med metastaser fra planocellulær hoved-halskræft viser at UL-vejledt FNA og UL alene er en velegnet metode til at skelne mellem cervikale lymfeknude-metastaser og ikke-maligne lymfeknuder (de Bondt et al. 2007) (evidenslevel II). Endvidere kan UL fremstille level I og IIa uden artefakter fra kæbe og tandfyldninger (Hohlweg-Majert et al. 2009) (evidenslevel II). Omvendt er resultatet af UL meget operatør afhængigt og det kan være vanskeligt at fremstille lymfeknuder i level IIb og i dybden (specielt bag halsens midtlinjestrukturer). Både UL, CT og MR er mere sensitive end palpation (Hohlweg-Majert et al. 2009). Staging af halsens lymfeknuder bør inkludere billeddiagnostisk undersøgelse og ikke foretages på baggrund af palpation alene.

### **1.2.5 Finnålsaspiration (FNA)**

FNA har i mange år udgjort en hjørnesten ved diagnostik af tumorer i hoved-halsområdet. Dette gælder også for de tilfælde af larynx- og pharynxcancer, som debuterer med lymfeknudemetastaser. Her vil FNA ofte kunne sikre en cytologisk verifikation af et planocellulært karcinom.

Ved begrundet mistanke om larynx- eller pharynxcancer indgår FNA som et muligt supplement til den diagnostiske proces. Det er vigtigt, at man ikke øger udredningsperiodens længde ved at afvente resultatet af FNA før stillingtagen til det videre forløb. Gentagne uegnede aspirater kan være årsag til et unødvendigt langt forløb med forringelse af patientens prognose. Billeddiagnostik, skopi i generel anæstesi og eventuel tandlægeundersøgelse skal planlægges og gennemføres på baggrund af den samlede kliniske vurdering foretaget ved den initiale konsultation på den udredende øre-næse-halskirurgiske afdeling.

## 1.3 Radiologisk undersøgelse – CT og MR

Leif Sørensen, Karin Lambertsen og Christian Godballe

Målet med billeddiagnostik er hurtig og præcis påvisning af primær tumor samt påvisning af eventuelle lymfeknudemetastaser. De mukøse læsioner påvises primært med endoskopi. Billeddiagnostik bidrager med oplysninger om indvækst i omkringliggende bløddele, brusk og/eller knogle samt spredning til lymfeknuder.

Forekomsten af lymfeknudemetastaser er af afgørende prognostisk betydning, hvorfor de skal vurderes ud fra antal, størrelse og lokalisering (level I-V).

De i det følgende kapitel angivne referencer er publiceret i 1990'erne og frem. Det bør have *in mente*, at der i denne periode er sket en del forbedringer af begge disse modaliteter hvad angår teknik, billedkvalitet og kontraststoffer, hvilket yderligere vanskeliggør sammenligning af de to primært anvendte billeddannende modaliteter.

### 1.3.1 Teknik

#### 1.3.1.1 CT-scanning

CT-scanning udføres optimalt med multisliceteknik med en snittykkelse på 1,5-2 mm og rekonstruktioner med et overlap på 0,75-1 mm samt aksiale, sagittale og coronale rekonstruktioner med en snittykkelse på 2-3 mm til diagnostik. Scanningen udføres med 50-100 ml kontrast, koncentration 250-300 mg I/ml. Kontrasten gives med injektor med en injektionstid og -hastighed, som afpasses til den aktuelle CT-scanner, således at der opnås en maksimal kontrastforskel mellem halsens blodkar og lymfeknuder samt en god fremstilling af tumor. Det anbefales, at vinkle parallelt med plica vocalis eller at supplere med rekonstruktioner i dette plan. Patienterne, der bør undlade hoste og synkning, undersøges i rygleje under rolig respiration, da dette giver en bedre fremstilling af commissura anterior og posterior laryngis sammenlignet med scanning under apnoe (Becker 1998). Undersøgelsen skal dække området fra processus clinoideus til øvre mediastinum. Disse anbefalinger gælder også for CT-scanning, når den udføres som PET-scanning med diagnostisk CT (PET/CT).

#### 1.3.1.2 MR-scanning

Som standard anbefales scanning med axiale og coronale T1-vægtede sekvenser før og efter Gd-kontrast, evt. med fedtsaturering for bedre påvisning af evt. perineural spredning samt en aksial T2-vægtet sekvens. Desuden kan der med fordel laves en coronal T2-vægtet sekvens med fedtsaturation (STIR sekvens), som giver værdifuld information om lymfeknudestatus. Snittykkelse på 3-4 mm med gap på 0-1 mm. Undersøgelsen skal dække området fra processus clinoideus til øvre mediastinum. Ved recurrensparese skal det scannede område medinddrage carina.

### 1.3.2 Larynxcancer

Diagnosen stilles primært ved endoskopi. Billeddiagnostik bidrager med oplysning om forholdene i brusk, supra- og subglottisk. MR-scanning giver bedre oplysninger om indvækst i det præepiglottiske område samt i tungebasis (Hoover et al. 1987). MR-scanning synes at være mere sensitiv, men mindre specifik, end CT hvad angår bruskinvasion, som man altså risikerer at overse, hvis stadieinddeling baseres på CT alene (Becker et al. 1995).

### **1.3.3 Pharynxcancer**

#### **1.3.3.1 Nasopharynx**

Målet med billeddiagnostik er påvisning af tumors udbredning lokalt, specielt indvækst i basis cranii samt omfanget af eventuelle lymfeknudemetastaser. MR-scanning er den foretrukne modalitet til staging, påvisning af perineural tumorvækst samt evt. indvækst i basis cranii og cerebrum (Liao et al. 2008). CT er ikke så præcis som MR til fremstilling af tumors bløddelskomponenter (T-staging) og retropharyngeale lymfeknudemetastaser (Liao et al. 2008), men er værdifuld til påvisning af knogledestruktion (Olmi et al. 1995).

#### **1.3.3.2 Oropharynx og hypopharynx**

Patienter med tumorer i denne region bør udredes med MR, som synes at være bedre end CT hvad angår stadietinddeling i primær tumor området (Leslie et al. 1999).

Målet med billeddiagnostik er påvisning af tumor, lokal spredning, indvækst i mandibel og knogle samt lymfeknudemetastaser.

#### **1.3.3.3 Lymfeknuder**

Generelt anvendes ofte en mindste diameter  $\geq 10$  mm som udtryk for malignitet. Der synes imidlertid at være forskelle i denne maksimum-størrelse af benigne lymfeknuder i de forskellige lymfeknude-levels på halsen (Eida et al. 2003), og et lille metastatisk fokus i en lymfeknude medfører selvfølgelig ikke nødvendigvis forstørrelse af lymfeknuden. Det er derfor nødvendigt at vurdere såvel størrelse som strukturelle ændringer som f. eks. central nekrose, tilstedeværelse af små intranodale metastaser og keratinaflejringer. MR er signifikant bedre end CT til diagnostik af små metastaseinvolverede lymfeknuder, mens der ikke synes at være forskel på CT og MR hvad angår diagnostik af lymfeknuder  $\geq 10$  mm (Sumi et al. 2007).

### **1.3.4 anbefalinger**

Ved påvist eller bestyrket mistanke om pharynx- eller larynxcancer anbefales MR-scanning fra processus clinoideus til øvre mediastinum. Er der mistanke om knogleinvolvering kan der suppleres med CT-skanning af det relevante område. Da patienter med hoved-halskræft har en ikke ubetydelig risiko for synkron lungecancer bør der altid suppleres med billeddiagnostik af thorax.

## **1.4 PET/CT**

Annika Loft

PET/CT kan bidrage til T-staging især hos patienter med nasopharynxcancer. PET/CT har dog især betydning for N-stagingen, da metoden har en høj sensitivitet til påvisning af lymfeknudemetastaser især til lymfeknuder, der endnu definitions-mæssigt er for små til at være malignitetssuspekter på CT (Hustinx and Lucignani 2010, Lonneux et al. 2010, Misono et al. 2010). I et nyligt publiceret studie finder man at tilføjelse af PET til det konventionelle udredningsprogram resulterer i en ændring af TNM-stadiet hos 20 % af patienterne og en signifikant ændring af behandlingsstrategien hos 13,7 % (N-stadieændring hos 5,2 % og M-stadieændring hos 8,6 %) (Lonneux et al. 2010). PET/CT er således også velegnet til at påvise evt. fjerne metastaser og kan derved føre til en mere hensigtsmæssig behandlingsstrategi for patienter som efter primær PET skanning viser sig at være inkurable.

PET/CT kan med fordel udføres som terapiskanning til planlægning af stråleterapi (Specht et al. 2011), dels til selve tumorindtegningen, men i ca. 10-15 % afslører PET/CT-skanningen uerkendte fjerne metastaser, der har afgørende betydning for den videre behandlingsplan. Set i dette lys kunne man overveje at placere en PET/CT-skanning fra starten i den diagnostiske proces for alle pharynx- og larynxcancer. En sådan strategi bør dog baseres på yderligere evidens.

### **1.4.1 Teknik**

Til tumorer i hovedhalsregionen må det indskræpes, at CT delen udføres som en diagnostisk CT med i.v. kontrast som beskrevet ovenfor i CT afsnittet (Berthelsen et al. 2005). En lavdosis CT-skanning, som udføres rutinemæssigt på en del PET afdelinger, vil ikke kunne forbedre tolkningen af PET på samme måde.

Den anbefalede dosis af <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukose (FDG) er 4 MBq/kg legemsvægt, der injiceres intravenøst ca. 1 time før skanningen påbegyndes. Patienten skal være fastende i min. 6 timer. Det må tilstræbes, at diabetikere har et plasma glukose på max. 8 mmol/l. Afhængig af skannertype anbefales emission i 2-5 min. per bed position.

## **1.5 Undersøgelse i generel anæstesi**

Christian Godballe

### **1.5.1 Skopi**

Det anbefales at alle patienter med mistanke om larynx- eller pharynxcancer undersøges i generel anæstesi (GA). Undersøgelsen bør indbefatte:

- Direkte inspektion af slimhinder i mundhule og mundsvælg
- Palpation af mundbund og tungebasis
- Inspektion af hypopharynx og larynx med laryngoskop og optik
- Opmåling af tumor i (helst 3 dimensioner)

### **1.5.2 Biopsi**

Suspekterede områder biopteres. Ved mistanke om tonsilcancer gøres eventuelt tonsillektomi.

### **1.5.3 Tegning**

Der skal udføres tegning, som kan anvendes i den videre planlægning og specielt ved den multidisciplinære konference. Tegninger findes på [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk).

### **1.5.4 Stadieinddeling**

Stadieinddeling foretages i henhold til UICC TNM 6. udgave fra 2002 (Sobin and Wittekind 2002). I forbindelse med skopien vides det ikke altid om patienten har en cancer eller om tilstanden kan være benign. Man kan i journalen anvende følgende formulering: "Hvis tilstanden viser sig at være malign skal den TNM klassificeres som...".

## **1.6 Afslutning af diagnostisk forløb**

Christian Godballe

### **1.6.1 Henvisning til strålebehandling eller kirurgi**

- Multidisciplinær team konference (MDTC) bør afholdes straks efter verifikation af mulig diagnose.
- Ved MDTC træffes beslutning om behandlingsmodalitet.
- Inden henvisning til strålebehandling eller kirurgi skal følgende forhold være afklaret:
  - Malignt histologisvar foreligger
  - Patienten er informeret om sin maligne lidelse
  - MR, CT eller PET/CT foreligger
  - Billeddiagnostik af thorax foreligger
  - Tandlægeundersøgelse udført og eventuel behandling planlagt eller udført
  - Epikrise til henvisende speciallæge og egen læge
  - DAHANCA on study skema udfyldt
  - Anmeldt til cancerregistret



## 1.7 Patologi

Annelise Krogdahl

### 1.7.1 Larynx

#### Histologisk klassifikation

Tumorerne klassificeres i henhold til den til enhver tid gældende WHO klassifikation (Barnes et al. 2005). De hyppigste typer er:

- 1) Planocellulært karcinom
- 2) Verrukøst karcinom
- 3) Basaloidt planocellulært karcinom
- 4) Spindle cell karcinom
- 5) Papillært planocellulært karcinom
- 6) Neuroendokrine tumorer
  - a) Typisk carcinoid
  - b) Atypisk carcinoid
  - c) Småcellet karcinom, neuroendokrin type
- 7) Spytkirtelkarcinom
- 8) Malignt lymfom

Planocellulært karcinom udgør omkring 95 % af alle cancere i larynx og pharynx (Barnes et al. 2005). Typerne 2 til 5 er undertyper af planocellulært karcinom.

Verrukøst karcinom er et karcinom med ekspansiv, ikke infiltrativ vækst. Metastaser er derfor ekstremt sjældent forekommende (Ferlito and Recher 1980, Orvidas et al. 1998).

Basaloidt karcinom er et lavt differentieret karcinom med fokal forekomst af keratin, mange komedonekroser og små cystiske hulrum, der indeholder diastase Pas/alcian positivt materiale (Banks et al. 1992).

Spindle cell karcinom er et sarcomatoidt karcinom som ofte kun kan differentieres fra sarcom hvis tumor er positiv i et af de bredspektrede cytokeratiner (Hellquist and Olofsson 1989).

Carcinoiderne adskilles i malignitetsgrad ved antallet af mitoser. Typisk carcinoid har ikke over 2 mitoser pr 10 high power felt og atypisk carcinoid ikke over 10 mitoser pr. 10 high power felt (Barnes et al. 2005).

#### Diagnose

Den primære cancer diagnose stilles på biopsi fra tumor. Hvis tumor er så stor, at der kan tages 2 biopsier sendes den ene fikseret til almindelig histologi, den anden biopsi sendes ufikseret til nedfrysning i den Nationale biobank. Planocellulære karcinomer bør graderes, da flere studier har påvist at gradering har prognostisk betydning (Crissman et al. 1984, Jakobsson et al. 1973, Larsen et al. 2009). Gradering foretages efter et multifaktoriel system (Anneroth and Hansen 1984, Bryne et al. 1992) i grad I: veldifferentieret, grad II: moderat differentieret og grad III: lavt differentieret. Alle primære biopsier med diagnosen planocellulært karcinom bør undersøges for ekspresion af p16, der anvendes som markør for HPV infektion (D'Souza et al. 2007, Gillison et al. 2000, Hammarstedt et al. 2007) (evidenslevel IIb). Patienter med HPV positive tumorer har vist sig at have en signifikant bedre overlevelse end patienter med HPV negative tumorer (Fakhry et al. 2008, Lassen et al. 2009, Lassen 2010) (evidenslevel IIb). For tiden anvendes p16 til stratificering af patienter i Dahanca 19 protokollen (DAHANCA 2007).

#### Immunhistokemi

Immunhistokemi anvendes ikke generelt. Spindle cell karcinom kan diagnosticeres i 50 % af tilfældene ved anvendelse af et bredspektret cytokeratin, yderlig 25 % kan verificeres ved hjælp af elektronmikroskopi (Hellquist and Olofsson 1989). I de sidste 25 % kan spindle cell

karcinom ikke adskilles fra sarkom. Småcellet karcinom er synaptofysin og CD56 positiv og evt. også chromogranin positiv.

Den epidermale vækstfaktor receptor, EGFr, er ofte kraftigt udtrykt i HNSCC. Den prognostiske værdi er omdiskuteret men flere studier har peget på at det er tumorer der udtrykker et højt niveau af EGFr som har størst glæde af accelererede fraktioneringsregimer (Bentzen et al. 2005, Eriksen et al. 2005). Foreløbige data tyder ikke på at EGFr-ekspressionen er prædiktiv for effekten af EGFr-hæmmere, men dette er fortsat et uafklaret område. Bestemmelse af EGFr-ekspressionen i forskellige udtryksformer er således ikke en rutine undersøgelse, men bør finde sted i protokollerede undersøgelser.

### **Frysesnitsundersøgelse**

Frysesnitsundersøgelse anvendes ved laryngectomier, hvor resektionsrandene kan vurderes peroperativt og i enkelte tilfælde til diagnostisk af recidiv.

### **Makroskopisk undersøgelse og udskæring**

Udskæring af laryngectomi: Opklippes sv.t. commisura posterior og holdes åben ved at indsætte en passende træpind i sinus Morgagnii. Fixeres i mindst 24 timer og lægges derefter i myresyre i 48 timer.

Medfølgende væv som thyreoidea, halsexairese eller muskulatur beskrives. Tumor beskrives mht. lokalisation, størrelse, udbredning, afstand til resektionslinier, dybeste penetration og extralaryngeal vækst. Resektionsrande svarende til det perilaryngeale bløddelsvæv skal tuschmarkeres såfremt der foreligger extralaryngeal vækst. Der lægges inden opskæring en vertikal tuschmarkering på larynxslimhinden i højre eller venstre side for at sikre at højre/venstre altid kan genkendes i tværsnittene.

Larynx opskæres totalt i horisontale tværsnit og de enkelte niveauer beskrives mht. tumors udbredning og extralaryngeal vækst (Helliwell 2000, Slootweg 2005, Slootweg and DeGroot 1999).

For supraglottiske karcinomer fremstilles relationen mellem tumor og forreste resektionsrand dvs tungebasis bedst ved sagittale snit.

### **Mikroskopisk undersøgelse**

Den mikroskopiske undersøgelse inkluderer en beskrivelse af tumor udbredning i hele larynx, indvækst i diverse bruske, kar og nerver samt extralaryngeal vækst og resektionsrand status (Helliwell and Woolgar 2005).

### **Anbefaling**

Planocellulært karcinom i den primære diagnostiske biopsi bør graderes efter et multifaktoriel system.

P16 farvning af alle nydiagnosticerede planocellulære karcinomer bør foretages.

Biopsi fra tumor til biobank bør så vidt muligt altid foreligge.

Den diagnostiske udredning af hoved-halskræft bør følge de af DSPAC anførte retningslinjer for svartider.

## **1.7.2 Pharynx**

### **1.7.2.1 Rhinopharynx**

#### **Histologisk klassifikation**

De hyppigste typer er (Barnes et al. 2005):

- 1) Non-keratiniserende Karcinom
- 2) Keratiniserende planocellulært Karcinom
- 3) Basaloidt planocellulært Karcinom

Non-keratiniserende karcinom kan underklassificeres i udifferentierede og differentierede typer, men denne underklassifikation har ingen klinisk eller prognostisk betydning. Non-keratiniserende karcinom har mange synonymer, de hyppigste er: Lymfoepiteliom, Schmincke tumor, transitionalt karcinom, udifferentieret karcinom (Barnes et al. 2005).

### **Diagnose**

Non-keratiniserende karcinomer har ofte en synsytel vækst i en lymfoid baggrund, hvor det kan være vanskeligt at se tumor. En farvning med bredspektret cytokeratin kan afsløre tumor og dennes udbredning.

Non-keratiniserende karcinom er i praktisk talt 100 % associeret med Epstein-Barr virus (EBV) infektion uanset etnisk baggrund (Raab-Traub 2002, Yu and Yuan 2002). Alle non-keratiniserende karcinomer bør undersøges for EBV.

Keratiniserende planocellulært karcinom og basaloidt planocellulært karcinom kan udvise positiv EBV i højrisiko endemiske områder, mens der kun er få positive tilfælde i lav incidensområder. Undersøgelse for EBV er i de tilfælde ikke indiceret.

EBV virus påvises ved in Situ hybridisering af EBV early RNA (EBER) (Hwang et al. 1998). LMP-1 (latent membrane protein) som kan påvises ved immunhistokemi er positiv i 30- 40 % (Ozyar et al. 2004).

### **Frysesnitsundersøgelse**

Frysesnitsundersøgelse kan komme på tale ved recidiv.

### **Anbefaling**

Se under larynx.

## **1.7.2.2 Oropharynx**

### **Histologisk klassifikation**

De hyppigste typer (Barnes et al. 2005) er:

- 1) Planocellulært karcinom
- 2) Verrukøst karcinom
- 3) Basaloidt planocellulært karcinom
- 4) Papillært planocellulært karcinom
- 5) Spindle cell karcinom
- 6) Adenosquamøst karcinom
- 7) Spytkirtelkarcinom

Tobak og alkohol er stærke ætiologiske faktorer hvis effekt ikke blot er additiv men multiplikativ (Blot et al. 1988, Rosenquist 2005).

Orale og oropharyngeale cancere har de sidste 30 år været i stærk stigning, stigningsfrekvensen imellem de 2 cancertyper er parallel forløbende (Association of the Nordic Cancer Registries 2010) samtidig er der påvist en stærk stigning af p16 positive tumorer i oropharyngeale karcinomer (D'Souza et al. 2007, Hammarstedt et al. 2007, Herrero et al. 2003).

Planocellulære karcinomer i oro- og hypopharynx kan være CK 7 positive. Metastase fra ukendt primærtumor, som er et planocellulært karcinom bør undersøges for expression af CK 7, da positiv CK 7 tyder på primær tumor er lokaliseret i én af disse regioner (Barnes et al. 2005).

#### **Anbefaling**

Se under larynx.

### **1.7.2.3 Hypopharynx**

#### **Histologisk klassifikation**

Planocellulært karcinom med de samme undertyper som forekommer i oropharynx.

#### **Makroskopisk undersøgelse og udskæring**

Udskæring af resektat med recidiv i hypopharynx kræver individuel kreativitet (Helliwell 2000, Slootweg and DeGroot 1999). Foto af resektat med beskrivelse af tumors udbredning og anførelse af de udtagne snit er vigtigt. Kirurgen bør orientere og markere kritiske rande.

Resektionsrande skal tuschmarkeres så afstanden til respektive kanter kan vurderes.

Larynx og hypopharynx kan skæres i horisontale, sagittale eller skrå snit. Relation til tungebasis ses bedst på sagittale snit og lateralkanten bedst på horisontale snit. I skråsnit kan relation til lateral og forreste kant fremstilles samtidig.

Immunhistokemi som ovenfor.

#### **Anbefaling**

Se under larynx.

### **1.7.3 Halsdissektion**

Præparatet kan opspændes på plade, så de enkelte levels kan identificeres korrekt eller kirurgen kan opdele resektatet i levels som tilsendes hver for sig (Robbins et al. 2002). Evt. kritiske rande bør være markeret.

Lymfeknuder isoleres. Antallet af lymfeknuder og metastaser i hver level samt antallet i alt angives. Største metastase skal måles, da størrelse indgår i N klassifikationen (Woolgar et al. 1999).

Extranodal vækst er en stærk prognostisk faktor, derfor skal lymfeknudens cirkumferens undersøges i mere end én retning (Woolgar et al. 1999). De største lymfeknuder skal mindst udskæres med et totalt længdesnit samt 2 halve totale længdesnit vinkelret på første snit. Det bør anføres om der er mikroskopisk og/eller makroskopisk extranodal vækst og antallet af lymfeknuder, hvor extranodal vækst foreligger (Ferlito et al. 2002, Udvalg nedsat af Dansk Selskab for Hoved-og Halskologi 2003 2003, Woolgar et al. 1999).

Histologisk bør det anføres, om der er mikrometastase, hvis ikke, da hvor mange % metastasen udgør af lymfeknuden.

#### **Anbefaling**

Der bør være et formaliseret samarbejde mellem kirurg og patolog for at sikre korrekt placering af lymfeknudemetastaser i respektive levels.



## 1.8 Præ-irradiatorisk odontologisk undersøgelse og fokussanering

Søren Hillerup

Strålebehandling af patienter med maligne tumorer i hoved-hals området forudgås af en præ-irradiatorisk odontologisk undersøgelse og evt. behandling, fokussanering (Matras et al. 2008).

Formålene hermed er:

1. At fjerne aktuelle eller potentielle infektionsfoci relateret til tænder og kæber, som kunne kræve behandling under eller efter strålebehandlingen.
2. At fjerne andre, ikke bevaringsværdige tænder i det bestrålede område.
3. At lægge en foreløbig plan for kæbekirurgisk rekonstruktion og kæbeprotetisk rehabilitering.
4. At informere patienten om profylaktiske forholdsregler i forbindelse med øget risiko for tandsygdomme som følge af mundtørhed samt forholdsregler i forbindelse med senere behov for akut tandekstraktion eller andet operativt indgreb. Skriftlig information udleveres.
5. At informere patienten om offentlige tilskudsmuligheder til konserverende tandbehandling. Skriftlig information udleveres.
6. At sikre at information om den forestående strålebehandling samt forholdsregler ved evt. senere tandbehandling tilgår patientens egen tandlæge
7. At dokumentere tandekstraktioner foretaget som led i den præirradiatoriske fokussanering med henblik på hospitalsbetalt protetisk rehabilitering (Finansloven, DUT-midler)
8. At dokumentere tandstatus med henblik på evt. senere stillingtagen til offentlig betaling af behandling af strålerelaterede skader (Sundhedslovens § 166).

### 1.8.1 Fokussanering

Indikation for fjernelse af tænder i regioner, som vil blive omfattet af strålebehandling > 45 Gy:

- a. Tænder med profund caries og pulpakomplikation
- b. Løsnede tænder
- c. Tænder med omfattende parodontalt fæstetab, evt. furkaturinvolvering
- d. Delvist retinerede tænder med pericoronitis
- e. Ikke rodbehandlede tænder med apikal opklaring
- f. Rodbehandlede tænder med større apikal opklaring eller cyste
- g. Efterladte rødder med forbindelse til mundhulen

Den manglende evidens mht. effekten af fokussanering tillader ikke rigoristiske principper for radikaliteten af fokussanering. Den vil afhænge af tandstatus, tandplejevaner, stråledosis og strålefeltets placering i relation til tænder og kæber. Se under diskussion.

### 1.8.2 Andre ikke bevaringsværdige tænder

Tænder i strålefeltet, der ikke har eller ikke skønnes at ville få en funktion, skal fjernes. Underkæbens molarregion indebærer en særlig risiko for helingskomplikationer ved ekstraktion efter strålebehandling.

### **1.8.3 Dokumentation af foretagen behandling**

Patienter, som har fået fjernet tænder som led i fokussanering før strålebehandling, er berettiget til tandprotetisk rehabilitering som led i den samlede behandling. Denne udgift er der dækning for via Finansloven (DUT midler). Se under pkt. 5.

### **1.8.4 Information af patienten**

Patienten informeres om strålebehandlingens skadevirkning på tænder, kæber, tyggemuskler og spytkirtler. Der lægges vægt på profylaktiske forholdsregler i forbindelse med øget risiko for tandsygdomme (caries og følgetilstande), som følge af mundtørhed og ændret spytkemi samt forholdsregler i forbindelse med behov for akut tandekstraktion eller andet operativt indgreb.

### **1.8.5 Tilskudsmuligheder**

Offentlige tilskud til kræftpatienters tandbehandling ydes dels som en del af den samlede behandling betalt af hospitalet og dels via regionens sundhedsforvaltning

- Patienter som har fået fjernet tænder som led i fokussanering, er som anført berettiget til hospitalsbetalt tandprotetisk rehabilitering til kompensation for de fjernede tænder (Finanslovens "DUT-midler"). Egen tandlæge fremsender behandlingsforslag med prisoverslag til hospitalets/centerets økonomifunktion. TMK afdelingen kontrollerer, at det tandlægefaglige er i overensstemmelse med den foretagne fokussanering, og at prisen ligger inden for det normale.
- Patienter, der har fået fjernet dele af kæberne, er berettiget til kirurgisk rekonstruktion (hvor muligt) og hospitalsbetalt dental rehabilitering.
- Patienter som har væsentlige tandproblemer, som kan tilskrives strålebehandling, kan ansøge regionsrådet om et "særligt tilskud" til dækning af nødvendig tandbehandling. Det er her patientens bevisbyrde at demonstrere tandstatus før strålebehandling, hvorfor den indledende undersøgelse bør tilgodese dette aspekt.

### **1.8.6 Information af egen tandlæge**

Onkologisk afdeling og/eller TMK afdelingen bør informere egen tandlæge om den planlagte eller foretagne strålebehandling, behov for profylaktiske tiltag og særlige forholdsregler samt henvisningsmulighed ved behov for ekstraktion eller andet kirurgisk indgreb.

### **1.8.7 Foreløbig plan for rehabilitering ved planlagt kirurgi og strålebehandling**

Hos patienter, hvor der ligger en behandlingsplan, som indebærer, at dele af kæber fjernes, og hvor rekonstruktion (primær eller sekundær) er en del af den samlede behandlingsplan bør det lægges en foreløbig plan for dental/kæbeprotetisk rehabilitering.

### **1.8.8 Dokumentation af tandstatus**

Der optages en journal med angivelse af grundsygdom, tandstatus og planlagt strålefelt. Der tages oversigtsrøntgen (ortopantomografi) samt supplerende enkelttandoptagelser, hvor dette er indiceret.

## **1.8.9 Diskussion**

### **1.8.9.1 Profylakse**

Patienter med kræftsygdom er af indlysende årsager i en eksistentiel krise, og tænder får i denne sammenhæng en meget lav prioritering. Tænder kan bevares cariesfrie igennem et strålebehandlingsforløb, og monitorering af mundhygiejne med korrektion af uhensigtsmæssig tandplejeadfærd, mundhygiejne og smertekontrol vil under og efter strålebehandlingen være et velanbragt tilbud, som i sidste ende vil afspejles i bedre livskvalitet med egne tænder.

### **1.8.9.2 Omfang og radikalitet af fokussanering**

Den odontologiske indsats bør være bestemt af i hvilket omfang de tandbærende dele af kæberne er omfattet af strålefeltet, og radikaliteten af sanering må vælges på baggrund af tandsættets prognose. Fx vil strålefeltet ved en del larynxcancere kun tangere basis mandibulae, og strålebehandlingen vil dermed ikke have dramatisk indflydelse på behovet for fokussanering. På samme vis vil behovet for fokussanering være mindre hos patienter med lymfomsygdomme, hvor stråledosis er 30 Gy eller derunder. Ved anvendelse af intensitetsmoduleret strålebehandling bør tænder i det maksimalt bestrålede område (tumorregionen) fjernes.

### **1.8.9.3 Tidsperspektivet**

Ekstraktioner og operativ fjernelse af tænder skal foretages i så god tid før strålebehandlingen, at der kan ske videst mulig heling, inden strålebehandling påbegyndes. Ekstraktionsalveoler bør hele i minimum 12 – 14 dage inden strålebehandlingen påbegyndes. Alveoler efter enrodede tænder heler hurtigere end alveoler efter flerrodede tænder. Patienter, hvor strålebehandling af tandbærende dele af kæberne kan forudses, skal henvises så tidligt som overhovedet muligt.

### **1.8.9.4 Kontroverser i fokussanering**

Delvist retinerede tænder, især trediemolarer i underkæben udgør et vanskeligt og kontroversielt problem. Sådanne tænder udgør et potentielt fokus, som i forbindelse med mundtørhed, dårlig mundhygiejne, reduceret blodgennemstrømning efter strålebehandling og ændring i den lokale balance mellem virulens og resistens kan forårsage hurtig progression af lokal infektion. Helingsperioden efter en operativ fjernelse af en trediemolar i underkæben vil ofte overskride 14 dage, hvorved strålebehandlingen kan forsinke eller standse helingsprocessen. Der findes ikke klar evidens for valg af behandling. Fjernelse af delvist retinerede trediemolarer efter afsluttet strålebehandling vil i mange tilfælde efterfølges af svære helingsproblemer med betydeligt vævstab og et langvarigt behandlingsforløb(osteoradionekrose).

Mindre apikale opklaringer på radiologisk bedømt sufficient rodbehandlede tænder kan opfattes som en ar-reaktion efter en helet proces uden potentiale for opblussen. Tidsperspektivet kan være afgørende for valg af behandling. Lang anamnese for symptomfrihed vil alt andet lige være prognostisk gunstigt. I tvivlstilfælde vælges ekstraktion.

Ved større apikal opklaring eller cyste er behandlingen fjernelse af tænder og patologi uanset evt. symptomfrihed.

### **1.8.9.5 Efter strålebehandling**

Til trods for fremsynet fokussanering og cariesprofylakse vil behov for behandling opstå efter endt strålebehandling. Den behandlende tandlæge bør ubetinget kende til strålefeltets af-



grænsning og den samlede dosis i de tandbærende områder. Ved kompliceret caries/pulpitis især i underkæbemolarer kan excavering/fjernelse af krone og rodbehandling være et alternativ til ekstraktion.

Ekstraktion af tænder i maksimalt strålebelastede regioner skal foregå i hospitalsregi, og he-lingen bør kontrolleres, til den er afsluttet. Profylaktisk anvendelse af antibiotika anbefales.

Der er evidens for at fluor under strålebehandlingen forebygger demineralisering, og at det ville være fordelagtigt at anvende fluorgel i skinne (Dreizen et al. 1977), hvilket dog ville kræve medvirken af tandplejer.med tandplejer og gel i skinne. Da der ikke i almindelig-hed er ressourcer til det kan man tilråde anvendelse af fluortandpasta 5000 ppm. både under og efter strålebehandlingen.

#### **1.8.9.6 Foreløbig plan for rekonstruktion og rehabilitering**

Det vil være en kvalitet i behandlingen, at odontologisk/kæbekirurgiske betragtninger bliver tænkt ind i den samlede behandlingsplan så tidligt som muligt af hensyn til patientens tand-mæssige og sociale rehabilitering snarest muligt efter strålebehandlingsens ophør.

## 2. Primær behandling

### 2.1 Strålebehandling

Lena Specht

Strålebehandling er den væsentligste kurative behandlingsmodalitet ved pharynx- og larynx-cancer.

Retningslinier for strålebehandling er løbende udarbejdet og revideret af DAHANCA-gruppen og findes på DAHANCA's hjemmeside (<http://www.dahanca.dk/guidelines>). Heri er defineret targets for strålebehandlingen, såvel GTV som elektive områder. Der anvendes CT-baseret dosisplanlægning. Der anvendes 3D konformal teknik, men hvor det giver bedre mulighed for dækning af tumor og/eller signifikant mindre medbestråling af kritiske normale strukturer anvendes intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT).

Når strålebehandling gives som eneste behandlingsmodalitet, er det vist i talrige randomiserede undersøgelser og i meta-analyser at behandlingsresultatet med hensyn til loco-regional kontrol er signifikant bedre, hvis der anvendes ændret fraktioneringsmønster (accelerering og/eller hyperfraktionering) frem for konventionelt fraktioneringsmønster, dvs. 2 Gy fraktioner, 5 fraktioner om ugen, totaldosis 66-70 Gy (Bourhis et al. 2006b).

#### 2.1.1 Accelerering af strålebehandlingen

Accelerering af strålebehandlingen uden ændring af totaldosis er undersøgt i en række randomiserede undersøgelser (Fu et al. 2000, Hliniak et al. 2002, Horiot et al. 1997, Jackson et al. 1997, Olmi et al. 2003, Overgaard et al. 2003, Skladowski et al. 2000). Konklusionen af en meta-analyse af disse undersøgelser er, at accelerering med uændret totaldosis gav en signifikant forbedring af den loco-regionale tumorkontrol med en forskel på godt 7 % efter 5 år (Bourhis et al. 2006b). Der var imidlertid ingen forskel i den samlede overlevelse mellem konventionel og accelereret fraktionering. Accelerering gav en forbedring i den årsagsspecifikke overlevelse af hoved-hals-cancer på grænsen til signifikans, men den modsvarede af en tendens i retning af en højere risiko for død af andre årsager end kræftsygdommen. Accelerering synes kun at have effekt på tumorkontrol i T-positionen (Overgaard et al. 2003).

Accelerering af strålebehandlingen med samtidig reduktion i den samlede stråledosis er undersøgt i flere randomiserede undersøgelser (Bourhis et al. 2006a, Dische et al. 1997, Dobrowsky and Naude 2000, Marcial et al. 1987, Poulsen et al. 2001). Konklusionen af en meta-analyse af disse undersøgelser er, at accelerering af strålebehandlingen med samtidig dosisreduktion ikke giver nogen forbedring hverken med hensyn til loco-regional kontrol eller med hensyn til overlevelse (Bourhis et al. 2006b). Dette tyder på, at det er væsentligt at opretholde en høj totaldosis.

Med hensyn til patienter med avanceret (st. III-IV) sygdom, som behandles med konkomitant kemoradioterapi, er der endnu ikke sikre data, der viser om accelerering af strålebehandlingen i denne situation har nogen effekt.

Konklusionen er, at der tilrådes moderat accelerering med 6 fraktioner om ugen med uændret total stråledosis til patienter, der får strålebehandling alene (evidenslevel Ia). For patienter, der

får konkomitant kemoradioterapi, er situationen p.t. uafklaret. Indtil videre fortsættes med moderat accelerering med 6 fraktioner ugentlig.

### **2.1.2 Hyperfraktionering**

Hyperfraktionering gør det muligt at nå op på en højere total stråledosis uden at øge senbivirkningerne fra de normale væv. Dette princip er undersøgt i en række randomiserede undersøgelser (Cummings et al. 2007, Fu et al. 2000, Horiot et al. 1992, Pinto et al. 1991), hvor den samlede stråledosis har været op til 82 Gy i fraktionsstørrelser ned til 1,1 Gy. I alle disse undersøgelser er anvendt konventionel stråleteknik. Konklusionen af en meta-analyse af disse undersøgelser er, at hyperfraktionering giver en signifikant forbedring i den loco-regionale kontrol på godt 9 % efter 5 år, og en signifikant forbedring i den samlede overlevelse på godt 8 % efter 5 år (Bourhis et al. 2006b). Det ser således ud til, at en øgning i den totale stråledosis giver signifikant forbedring ikke blot i den loco-regionale tumorkontrol, men også i den samlede overlevelse. Øgningen i stråledosis er i de nævnte undersøgelser opnået ved hyperfraktionering, altså ved anvendelse af mindre fraktionsstørrelser end de konventionelle 1,8 – 2 Gy.

Strålebehandlingen af hoved-hals-cancer udføres i stigende grad som IMRT. For at udnytte de store tekniske fordele ved denne teknik optimalt anvendes integreret boost, dvs. der gives samme strålebehandling ved alle fraktioner, men med større dosis til tumorområdet og mindre dosis til de elektive områder. Når denne teknik anvendes bliver fraktionsstørrelsen derfor mindre i de elektive områder og endnu mindre i normalvævene uden for targetområder. IMRT med integreret boost medfører derfor i sig selv at bestrålingen i normalvævene bliver hyperfraktioneret. IMRT teknikken åbner således mulighed for at øge dosis i tumorområdet (GTV) uden at hyperfraktionere og uden at forlænge behandlingsvarigheden.

Konklusionen er, at der er evidens for at hyperfraktionering giver bedre tumorkontrol og overlevelse ved anvendelse af konventionel teknik (evidenslevel Ia). Ved anvendelse af moderne højkonform strålebehandling bliver bestrålingen af de normale væv hyperfraktioneret, og der er ikke evidens for at yderligere hyperfraktionering, også i GTV, giver nogen forbedring.

### **2.1.3 Hypoxisk radiosensibilisering**

Nedsat strålefølsomhed af hypoxiske celler er et problem ved hoved-hals-cancer. Nitroimidazoler øger strålefølsomheden af hypoxiske celler, og randomiserede undersøgelser af nitroimidazoler givet under strålebehandling for hoved-hals-cancer har vist en signifikant forbedring i den loco-regionale tumorkontrol, men ingen signifikant forskel i den samlede overlevelse (Overgaard et al. 1989, Overgaard et al. 1998, Overgaard 2007). Det nu anvendte nitroimidazol, Nimorazol, giver ikke nogen øgning i de akutte eller sene strålebivirkninger. Stoffet har imidlertid betydelige bivirkninger i sig selv, når det gives i de doser, der er nødvendige for at opnå radiosensibilisering. Det drejer sig først og fremmest om kvalme, opkastninger og maldede symptomer der er specielt u hensigtsmæssige hos patienter med hoved-hals-kræft, hvor fødeindtagelse i forvejen er et stort problem. Det ser ud til at ca. 73 % af patienterne, der påbegynder behandling med Nimorazol, tager den foreskrevne behandling (kilde: DAHANCA's database).

De undersøgelser, der foreligger af effekten af nitroimidazoler, er alle undersøgelser hvor strålebehandling blev givet som eneste behandlingsmodalitet. Der foreligger ikke undersøgelser, der dokumenterer effekten af nitroimidazoler ved konkomitant kemoradioterapi.

Konklusionen er, at Nimorazol anbefales under strålebehandlingen (evidenslevel Ib). Stoffet skal indtages 1½ time før hver strålebehandling. Der er imidlertid en gruppe af patienter, som har svære bivirkninger af stoffet, og hos disse må det seponeres for ikke at kompromittere fødeindtagelsen og gennemførelsen af strålebehandlingen.

## 2.2 Konkomitant kemoradioterapi

Jørgen Johansen

Værdien af kemoterapi som supplement til den primære loko-regionale behandling af hoved-halscancer har været undersøgt siden midten af 60'erne, men en overbevisende og dokumenteret behandlingsgevinst slog først igennem i 90'erne.

I 2000 publicerede The MACH-NC Collaborative Group en stor meta-analyse omhandlende kemoterapi som supplement til loko-regional behandling af planocellulær hoved-halscancer (Pignon et al. 2000). Undersøgelsen byggede på individuelle persondata fra 10.741 patienter i 63 randomiserede undersøgelser mellem 1965-93. De samlede data viste en hazard ratio (HR) for død på 0,90 ved tilgift af kemoterapi i én eller anden form svarende til en absolut overlevelsesgevinst på 4 % efter 5 år, fra 32 % til 36 %.

Meta-analysen viste ingen eller en beskedent effekt af adjuverende kemoterapi eller induktionskemoterapi, mens HR for død efter konkomitant kemoradioterapi var 0,81 svarende til en absolut behandlingsgevinst på 8 % -point efter 5 år. På grund af studiernes heterogenicitet har det været vanskeligt at drage sikre konklusioner om kemoterapiens effekt ved primær behandling af hoved-halscancer, men specielt i Nordamerika blev kemoradioterapi standardbehandling ved avanceret hoved-halscancer, til dels støttet af egne randomiserede undersøgelser.

I 2009 publiceredes en opdatering af MACH-NC databasen med inklusion af randomiserede undersøgelser fra 1994-2000 (Pignon et al. 2009). Opdateringen inkluderede 24 helt nye studier, overvejende omhandlende konkomitant kemoradioterapi med yderligere 5.744 patienter således at opdateringen nu omfattede i alt 87 studier omfattende 16.485 patienter.

Data fra 2009-analysen har bekræftet de tidligere resultater. Man fandt en signifikant effekt af konkomitant kemoradioterapi på den samlede overlevelse med en HR på 0,81 for død svarende til en absolut overlevelsesgevinst på 6,5 % efter 5 år. Effekten af konkomitant kemoradioterapi var udelukkende relateret til cancerdød af hoved-halscancer, idet kemoradioterapi ikke havde nogen effekt på død af andre årsager.

Et andet interessant fund var, at den positive effekt blev observeret for næsten alle sygdoms- og patientrelaterede karakteristika inkl. tumorlokalisering, sygdomsstadie, køn og almentilstand (performance status) men ikke for alder (se nedenfor).

### 2.2.1 Alderens betydning for effekt af kemoradioterapi

Meta-analyserne har vist faldende overlevelsesgevinst ved modificeret fraktionering og/eller konkomitant kemoradioterapi med stigende alder, således at man ikke har kunnet dokumentere en positiv effekt af kombinationsbehandling hos patienter over 70 år (Bourhis et al. 2006b, Pignon et al. 2009).

Analyserne viste imidlertid, at alder ikke var associeret med event-free overlevelse, således at recidiv og cancerdød var uafhængig af alder (se ovenfor). Man har derfor sluttet, at manglende påvisning af overlevelsesgevinst af konkomitant kemoradioterapi hos patienter over 70 år kan skyldes konkurrerende årsager, eftersom død af andre årsager end hoved-hals-cancer steg med en faktor 2-2½ fra 50-års alderen til 70+ år (fra 15-18 % til 39-41 %) (Pignon et al. 2009).

### 2.2.2 Kemoregime

Browmans meta-analyse fra 2001 viste størst og sikrest effekt af cisplatin konkomitant med stråleterapi, og at multiple stoffer ikke havde dokumenteret bedre virkning end enkeltstofbehandling (Bernier and Bentzen 2003, Browman et al. 2001, Pignon et al. 2009). Dette er bekræftet af MACH-NC 2009 (Pignon et al. 2009).

Med hensyn til valg af et kemoregime konkomitant med stråleterapi har MACH-NC 2009 vist en behandlingsgevinst i samme størrelsesorden for flg. regimer:

- cisplatin som enkeltstof
- platin + 5-FU
- anden polykemoterapi med enten platin eller 5-FU.

Derimod gav monoterapi med andre stoffer end cisplatin dårligere resultater og bør derfor ikke benyttes ved kemoradioterapi af hoved-halscancer.

### 2.2.3 Cisplatindosis og compliance

De fleste, og de oprindelige undersøgelser af konkomitant kemo-radioterapi af hoved-halscancer, har benyttet cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2 \pm 5\text{-FU } 1000 \text{ mg/m}^2$  i 4-5 dage hver 3. uge. Generelt viser internationale data en beskedent compliance til dette regime, idet kun omkring halvdelen og op til ca. 70 % af patienterne forventes at modtage den tiltænkte kemoterapi til trods for gunstige selektionskriterier (Brizel and Esclamado 2006, Ho et al. 2008, Rades et al. 2008). Dette har givet kumulative cisplatindoser på omkring  $200 \text{ mg/m}^2$ .

Enkeltstof cisplatin har derimod vist sig at være tolerabelt i doser af  $40 \text{ mg/m}^2$  ugentligt under strålebehandling (Rades et al. 2008), hvilket har medført kumulative cisplatindoser på over  $200 \text{ mg/m}^2$  (Ho et al. 2008). Dette er i DAHANCA's database således registreret hos 72 % af patienterne svarende til minimum 5 infusioner under konkomitant kurativ stråleterapi. Det er vigtigt at notere sig, at det eneste enkeltstof cisplatin-studie i MACH-NC 2009 meta-analysen med et negativt udfald benyttede stigende kumulative cisplatindoser fra  $100\text{-}140\text{-}300 \text{ mg/m}^2$  med en klar dosis-respons effekt (Bhowmik et al. 2009), hvilket antyder, at den kumulerede cisplatindosis er vigtig for effekten. Dosis-respons effekt er også vist i andre undersøgelser (Gupta et al. 2009), mens der i RTOG 0129 ikke var nogen sikker effekt for doser mellem 200 og  $300 \text{ mg/m}^2$ .

Enkeltstof cisplatin  $40 \text{ mg/m}^2$  synes derfor at være én af standardbehandlingerne ved konkomitant kemoradioterapi til hoved-halscancer. På grund af cisplatin's nefro- og neurotoxicitet samt påkrævede hydreringsregime er behandlingen kun egnet til patienter i god performance status og med normal kreatinin-clearance. Mulige alternativer som carboplatin+5-FU medfører imidlertid signifikant flere kritiske hæmatologiske bivirkninger.

### 2.2.4 Toksicitet

Toksiciteten ved konkomitant kemo-radioterapi som beskrevet i oversigtsartikler og meta-analyser har vist sig at være øget for akutte reaktioner i forhold til konventionel stråleterapi med samme totaldosis (Cheng et al. 2000, Henk 1997), mens senreaktioner ikke synes at være væsentligt øget (Bourhis et al. 2004, Denis et al. 2003).

MACH-NC 2009 meta-analysen har søgt at vurdere toksiciteten af kemoterapi som supplement til hoved-hals-cancer behandling ud fra en analyse af tidlig død (< 90 dage). Denne viste en HR for overdødelighed på 1.14 (0,98-1,31,  $p=0,08$ ), hvilket skyldtes en signifikant øget dødelighed efter adjuverende kemoterapi. Som anført ovenfor viste MACH-NC 2009 en sig-

nifikant nedsat dødelighed af hoved-halscancer efter konkomitant kemoradioterapi uden en påviselig øget dødelighed af andre årsager.

### **2.2.5 Konkomitant kemoradioterapi med modificeret fraktionering**

Effekten af supplerende konkomitant kemoterapi til strålebehandling af hoved-halscancer synes at være uafhængig af fraktioneringen, dvs. hvad enten man benytter konventionel eller anden fraktionering (Pignon et al. 2009), web-tabel 5. Dette er tidligere vist i en oversigtartikel fra 2001, som understøtter resultaterne fra MACH-NC, at konkomitant kemoradioterapi nedsætter risikoen for død (med 0,62), samt at effekten af supplerende kemoterapi synes at være størst i forbindelse med hyperfraktioneret stråleterapi (Browman et al. 2001). Dette er bekræftet i nyere undersøgelser (Budach et al. 2005, Budach et al. 2006). To nye studier fra 2010, RTOG 0129 og GORTEC 99-02, har imidlertid stillet spørgsmål ved, om accelereret stråleterapi konkomitant med kemoterapi (2 serier cisplatin) er bedre end standard fraktionering og samme kemoterapi (i 3 serier). Accelereret kemoradioterapi (2 serier) var ikke mere effektivt end konventionel kemoradioterapi (3 serier) til trods for en compliance til 3 serier cisplatin på henholdsvis 69 % og 75 %. Dette blev taget til indtægt for, at cisplatin reducerer tumor repopulation. Man kunne ikke påvise nogen gevinst ved cisplatin doser over 160 mg/m<sup>2</sup>.

Konkodatant kemoradioterapi er således signifikant bedre end radioterapi alene ved planocellulær hoved-halscancer både med hensyn til loko-regional kontrol, sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse. Der foreligger begrænsede data på ækvi-toxiske regimer med konkodatant kemoradioterapi versus dosiseskaleret stråleterapi mhp. at dokumentere, om den øjensynlige behandlingsgevinst ved konkodatant kemoradioterapi afspejler et bedre terapeutiske index (sensitizing effekt), eller der blot er tale om en intensiveret cancerbehandling (additiv cytotoxisk effekt). Budach et al (Budach et al. 2005) antyder, at hyperfraktioneret konkodatant kemoradioterapi til en lavere stråledosis (10 % absolut dosisreduktion) kan opnå bedre overlevelsesresultater end hyperfraktioneret stråleterapi alene med ækvivalente eller færre akutte eller sene komplikationer ved den konkodatante behandling.

### **2.2.6 Konklusion**

Konkodatant kemoradioterapi af planocellulær hoved-halscancer har vist forbedret loko-regional kontrol og overlevelseshater både ved konventionel og modificeret fraktionering i forhold til stråleterapi alene (evidenslevel Ia). Indikationen for kemoradioterapi er overvejende baseret på data fra behandling af lokal avanceret hoved-halscancer. På grund af bivirkninger ved kombinationsbehandling skal man sikre, at patienten er i god fysiologisk almentilstand og har god compliance til behandlingen. Cisplatin som enkeltstof har vist behandlingseffekt ligeværdigt med kombinationskemoterapi. Toksiciteten af cisplatin kan nedbringes ved at give stoffet ugentligt.

## 2.3 Neoadjuverende kemoterapi eller induktionskemoterapi

Claus Kristensen

Formålet med induktionsbehandling er dels at eradikere mikrometastaser og derved hindre fremvækst af fjernmetastaser efter lokoregional behandling; dels at reducere størrelsen af primærtumor og regionale metastaser med henblik på radikal operation eller evt. mere skånsom strålebehandling.

Effekten af induktionskemoterapi før kirurgi eller strålebehandling har været undersøgt i adskillige randomiserede studier. I en meta-analyse fra 2000 af individuelle patientdata fra 5269 patienter inkluderet i 31 studier i perioden fra 1974-1997 konkluderes det, at der ikke fandtes signifikant effekt af kemoterapi på overlevelsen (hazard ratio (HR) 0,95, 95 % CI 0,88-1,01). Knap halvdelen af disse patienter var behandlet med cis- eller carboplatin kombineret med 5-FU, og i denne subgruppe fandtes signifikant overlevelsesgevinst (HR 0,88, 95 % CI 0,79-0,97) (Pignon et al. 2000).

Standardbehandlingen i langt de fleste af disse 31 studier består af en planlagt kombination af kirurgi og strålebehandling. I 12 af i alt 15 studier (1816/2493 patienter), hvor behandlingen bestod af cisplatin og 5-FU var kirurgi en del af den lokoregionale behandling og i 11 af 15 studier indgik patienter med oral cancer. Dette komplicerer applikationen af denne meta-analyse på danske forhold, idet kirurgi spiller en meget lille rolle i den primære behandling af planocellulære carcinomer i pharynx og larynx i Danmark. Med andre ord er en eventuel mulighed for "down-staging" af primærtumor mhp. at muliggøre radikal operation mindre aktuell for tumorer med disse lokalisationer. Der synes ikke at være signifikant overlevelsesgevinst ved induktionskemoterapi i nogle af de enkeltstudier i meta-analysen, hvor radioterapi er den primære standardbehandling. Et par studier har dog netop vist effekt af induktionsbehandling med cisplatin og 5-FU (Paccagnella et al. 1994, Zorat et al. 2004) samt tillæg af taxotere (Hitt et al. 2005) i de subgrupper af patienter, som ikke kunne opereres. Man har desuden i et enkelt studie rapporteret signifikant reduceret forekomst af fjernmetastaser ved anvendelse af induktionsbehandling med cisplatin og 5-FU før operation og/eller radioterapi (Paccagnella et al. 1994).

Kun seks randomiserede studier har sammenlignet induktionsbehandling med konkomitant eller alternerende kemoradioterapi; en lille meta-analyse af disse sparsomme data synes at antyde en bedre effekt af konkomitant/alternerende behandling (HR 0,90, 95 % CI 0,77-1,04, p=0,15) (Bourhis et al. 2007).

Der er desværre endnu ikke publiceret studier af induktionskemoterapi efterfulgt af konkomitant kemoradioterapi versus konkomitant behandling alene. Dette til trods findes der allerede publicerede randomiserede studier, som sammenligner induktionsbehandling med cisplatin og 5-FU med taxotere, cisplatin og 5-FU (Posner et al. 2007, Vermorken et al. 2007). I begge disse studier fandtes signifikant overlevelsesgevinst ved tillæg af taxotere til cisplatin og 5-FU. Behandling med taxotere resulterede i en signifikant relativ reduktion af risiko for død med hhv. 27 % (Vermorken et al. 2007) og 30 % (Posner et al. 2007) og en betydelig forøgelse af medianoverlevelsen. I ingen af disse studier kunne man påvise signifikant forskel i forekomsten af fjernmetastaser.

Eftersom der ikke findes publicerede studier, som viser, at induktionsbehandling efterfulgt af konkomitant kemoradioterapi er en mere effektiv behandling end konkomitant kemoradiote-



terapi alene kan de to ovennævnte studier (Posner et al. 2007, Vermorken et al. 2007) ikke anvendes i en argumentation for at indføre induktionsbehandling som en del af standardbehandlingen for carcinom i larynx og pharynx (Beitler and Cooper 2009, Yun et al. 2007). Det er yderst problematisk, hvis indførelse af induktionskemoterapi som standard medfører nedsat effekt af den efterfølgende – og egentlige – behandling. Dette kan meget vel være tilfældet, idet kun 77 % (Vermorken et al. 2007) og 79 % (Posner et al. 2007) af patienterne var i stand til at modtage den efterfølgende loco-regionale behandling. Ydermere er det muligt, at den planlagte loco-regionale behandling er suboptimal i begge studier: standardbehandlingen i studiet af Vermorken *et al.* var radioterapi uden konkomitant cisplatin og Posner *et al.* gav konkomitant egentlig carboplatin. Effekten af konkomitant carboplatin er helt udokumenteret og kan være betydeligt dårligere end effekten af konkomitant cisplatin, som anses for at være ”gold standard”. Det kan således ikke udelukkes, at den påviste overlevelseseffekt skyldes at behandlingen i kontrolarmen af begge studier var suboptimal sammenlignet med gældende standard.

Induktionskemoterapiens rolle i behandlingen af carcinomer i larynx og pharynx er således fortsat uafklaret. Igangværende randomiserede studier i både Europa og USA vil forhåbentlig kunne belyse værdien af induktionsbehandling efterfulgt af konkomitant kemo-radioterapi yderligere. Indtil disse resultater foreligger, kan induktionskemoterapi ikke anbefales som standardbehandling udenfor klinisk kontrollerede studier.

## 2.4 Konkomitant behandling med EGFr-hæmmere

Jesper Grau Eriksen

På nuværende tidspunkt er der ganske få publicerede studier med primær kurativ stråleterapi eller kemoradioterapi i kombination med EGFr-hæmmere til planocellulær hoved-hals cancer. En del studier er dog undervejs, der formentlig kan besvare en række af de uafklarede spørgsmål. En søgning på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (søgeord: radiation, radiotherapy, targeted therapy, EGFr-inhibitor, head and neck, squamous cell carcinoma, phase II, phase III), januar 2009 viste mindst 18 fase II/III studier der beskæftiger sig med ovenstående spørgsmål heraf mindst 3 igangværende fase III studier.

I alt er der registreret mere end 50 fase II/III studier med EGFr-hæmmere til hoved-hals cancer hvoraf størstedelen således beskæftiger sig med den metastaserende/recidiverende situation. Størstedelen omhandler behandling med monoclonale antistoffer som cetuximab og zalutumumab, mens studier med tyrosinkinase-hæmmere er i knap så fremskreden fase.

### 2.4.1 EGFr-hæmmere i kombination med strålebehandling

Der foreligger et enkelt publiceret randomiseret fase III studie med 424 patienter i stadium III/IV, der sammenlignede strålebehandling +/- cetuximab, initial dosis 400 mg/m<sup>2</sup>, fulgt af 250 mg/m<sup>2</sup> pr. uge under strålebehandlingen (Bonner et al. 2006, Bonner et al. 2010). Strålebehandling blev givet med konventionelt, accelereret eller hyperfraktioneret skema. Undersøgelsens primære endepunkt var loco-regional kontrol. Den mediane varighed af den loco-regionale kontrol var 9,5 måneder længere hos patienter i behandling med strålebehandling + cetuximab sammenlignet med strålebehandling alene (24,4 vs. 14,9 måneder, p=0,005, HR (hazard ratio) 0,68 (0,52-0,89)) og den 3-års loco-regionale kontrol rate var 47 % vs. 34 %, (p=0,01). Strålebehandling + cetuximab øgede den mediane totale overlevelse til 49 måneder mod 29,3 måneder hos gruppen, der fik stråleterapi alene (p=0,03, HR 0,74 (0,57–0,97)). Dette medførte en 5-års total overlevelse på 45,6 % mod 36,4 % (p=0,02) (Bonner et al. 2010).

Ud fra de publicerede data synes effekten af kombinationsbehandling med strålebehandling + cetuximab primært at findes hos patienter med oropharynx karcinomer og hos patienter der får accelereret strålebehandling med konkomitant boost. Om dette er en tilfældighed eller har en biologisk årsag kan formentlig afklares af kommende studier her iblandt DAHANCA 19 (findes på [www.DAHANCA.dk/protokoller](http://www.DAHANCA.dk/protokoller)).

På ovennævnte data blev cetuximab FDA-godkendt i 2006 til indikationen kombinationsbehandling med primær kurativ strålebehandling til patienter med lokalt avanceret planocellulær hoved-hals cancer. Grundet de ovennævnte forhold er der på nuværende tidspunkt ingen indikation for primær kurativ behandling med EGFr-hæmmere i kombination med stråleterapi udenfor protokolleret regi (evidenslevel Ia).

### 2.4.2 EGFr-hæmmere i kombination med kemo-radioterapi

Der foreligger evidens for konkomitant kemoterapi til patienter med lokalt avanceret hoved-hals cancer under strålebehandling, såfremt patienterne er yngre og i god performance status (Pignon et al. 2000). Det virker derfor umiddelbart logisk at tillægge en EGFr-hæmmer til primær kurativ kemoradioterapi. Dette er gjort i et fase II-studie af Pfister et al (Pfister et al. 2006b). Patienter med lokalt avanceret hoved-hals cancer fik strålebehandling med accelere-

ret boost (totaldosis 70 Gy) og konkomitant cisplatin (100mg/m<sup>2</sup> uge 1 + 4) og cetuximab (i doser som beskrevet ovenfor). Af 16 evaluerbare patienter opnåede 15 (94 %) respons (2 CR og 13 PR), den 3-års progressionsfrie overlevelse var 56 % og den samlede overlevelse var 76 %. Prisen var dog en høj toksicitet og studiet blev lukket før planlagt. Siden er flere andre fase II studier publiceret, men primært med kemoterapi og EGFr-hæmmere til metastatisk/recidiverende hoved-hals cancer.

To igangværende fase III studier vil formentlig kunne besvare spørgsmålet om der er yderligere effekt af at tillægge cetuximab til kurativ stråleterapi med ændret fraktionering og konkomitant cisplatin:

- RTOG 0522 ( 2007) randomiserer patienter med lokalavanceret hoved-hals cancer i god performance til accelereret strålebehandling med konkomitant boost, cisplatin (100mg/m<sup>2</sup>x2 med 3 ugers interval) samt +/- ugentlig cetuximab i tidligere nævnte dosering. Studiet vil inkludere >700 patienter og forventes at lukke i nærmeste fremtid.
- DAHANCA 19 (se ovenfor), der også inkluderer tumorer i stadium II. Der gives strålebehandling (accelereret behandling (66-68Gy, 6 fraktioner/uge, i alt 33-34 fraktioner over 5½ uge) eller accelereret hyperfraktioneret behandling (76Gy, 10 fraktioner/uge, i alt 56 fraktioner over 5½ uge)). Ved lymfeknudeinvolvering gives tillige cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> ugentligt under strålebehandlingen såfremt patienten skønnes at kunne tåle det. Der randomiseres til ugentlig zalutumumab med 8 mg/kg under strålebehandlingen, dog med en initial dosis ugen før start på strålebehandlingen. Studiet vil inkludere 600 patienter og er formentlig åbent de næste 3 år.

### **2.4.3 EGFr-hæmmere til specielt udvalgte grupper**

Brugen af EGFr-hæmmere er et spændende og nyt koncept i den primære behandling af patienter med hoved-hals cancer. Det ses generelt som en relativt atoksisk behandling (Curran et al. 2007), og det er derfor foreslået at EGFr-hæmmer behandling er indiceret konkomitant til strålebehandling hos de patienter med lokal-avanceret hoved-hals cancer, der ikke tåler kemoterapi – f.eks. ældre (Bernier and Schneider 2007). Der er dog på det seneste fremkommet flere rapporter der indikerer at hudtoksiciteten er mere udtalt end først rapporteret (Bonner et al. 2006), og at det har indflydelse på gennemførelsen af strålebehandlingen (Giro et al. 2009, Pryor et al. 2009). Der er således fortsat en del spørgsmål der presser sig på: Er cetuximab sikker i den ældre patientgruppe? Hvordan er toksicitet og effekt i relation til kemoradioterapi med hhv. højdosis og lavdosis cisplatin? Er der interaktion ved samtidig hypoxisk modifikation? Er der indikation for adjuverende behandling med EGFr-hæmmere, og hvorfor synes effekten af cetuximab at være knyttet til oropharynx karcinomer og strålebehandling med konkomitant boost – er der en biologisk forklaring eller er det en tilfældighed?

En del studier er iværksat for at besvare disse spørgsmål, og generelt bør al behandling med EGFr-hæmmere i det kurative regi, inkl. understøttende behandling (Bernier et al. 2008), fortsat foregå i protokolleret regi.

## 2.5 Særlige undergrupper

### 2.5.1 Nasopharynxcancer

Jørgen Johansen

Cancer i næsesvælget (nasopharynxcancer, NPC) er en forholdsvis sjælden cancerform i Danmark med ca. 50 tilfælde per år. Sygdommen forekommer endemisk i visse egne af verden bl.a. i den sydlige del af Kina og Sydøstasien, i Nordafrika samt hos inuitter, hvorfor grønlandere bidrager med et betydeligt antal tilfælde årligt i Danmark.

I endemiske regioner består nasopharynxcancer næsten udelukkende af non-keratiniserende karcinomer (også kaldet lymfoepitheliomer eller udifferentierede karcinomer) som er EBV-relaterede (se afsnit 1.7.2.1.), mens de differentierede og keratiniserede karcinomer ofte er tobaks- og rygerelaterede. De udgør 10-15 % i Danmark (Hansen et al. 2000).

Udifferentieret nasopharynxcancer er kausal relateret til infektion med Epstein-Barr-virus (EBV), hvilket er demonstreret ved påvisning af viralt genom og proteiner fra EBV i epitheliale tumorceller samt tilstedeværelsen af EBV-specifikke antistoffer hos patienter med NPC (Razak et al. 2010). EBV infektion i nasopharynx er til gengæld sjælden hos raske, og årsagen til modtageligheden for EBV i svælget hos bl.a. asiater og grønlandere er ukendt (Friborg and Melbye 2002). Medianalderen ved udifferentieret NPC er karakteristisk 10-15 år lavere end ved de klassiske pharynx-larynx-cancerer, og i det sidst opgjorte materiale fra DAHANCA var medianalderen 47 år (Bentzen et al. 2008). Incidensen er 2-3 gange højere hos mænd end kvinder (Bentzen et al. 1991).

NPC har en udtalt spredningstendens og præsenterer sig oftest med udbredt loko-regional sygdom i form af parapharyngeal og intrakraniell vækst samt lymfeknudemetastaser på halsen. Stråleterapi har traditionelt været den væsentligste behandlingsmodalitet men suppleres nu med kemoterapi pga. høj følsomhed over for antineoplastisk behandling.

I en undersøgelse fra DAHANCA fra perioden 1978-1997 omfattende 304 danske patienter med stadium I-IV NPC (ingen inuitter) havde 70 % af patienterne lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet (Hansen et al. 2000), mens metastaseringsfrekvensen angives noget højere ved udifferentierede karcinomer; 75-90 % (Bourhis 1999).

NPC er også karakteriseret ved en højere incidens af fjernmetastaser sammenlignet med andre hoved-halscancerer. I DAHANCA-materialet, som omfattede patienter med WHO st. I-IV sygdom (87 % st. III-IV) og som udelukkende var blevet behandlet med stråleterapi og hypoksisk sensitizer, fandt man en kumuleret frekvens af fjernmetastaser på ca. 14 %, idet 2 % havde primær metastaserende sygdom og 12 % udviklede fjernmetastaser efter behandling. Tilsvarende store internationale undersøgelser af den kumulative frekvens af fjernmetastaser har ligget på 24-25 % (Chua et al. 1998, International Nasopharynx Cancer Study Group 1996), mens den aktuariske 3-års incidens af fjernmetastaser er rapporteret til 25 % efter kemoradioterapi (Chua et al. 2002, Lee et al. 2005) og 30-32 % efter standard strålebehandling (Chua et al. 2001, Chua et al. 2002).

Lokalt og regionalt recidiv har tidligere været et større problem end fjernmetastaser, men i og med at den loko-regionale kontrol er blevet forbedret med moderne behandlingsteknikker og regimer, er recidivfrekvensen af samme størrelsesorden for lokal og metastaserende sygdom.

I DAHANCA-undersøgelsen var overlevelsesraten signifikant højere hos patienter med udifferentierede karcinomer, og Cox regressionsanalyse viste, at sygdoms-specifik død var relateret til høj alder, T-stadie, N+ og veldifferentieret tumor (i nævnte rækkefølge) (Hansen et al. 2000). Den aktuariske 10-års lokalkontrol var 58-65 % for T1-T3 tumorer, og signifikant lavere for T4-sygdom (43 %). Tilsvarende var den aktuariske 10-års regionale kontrol 49-67 % for N1-N3 sygdom. Stadie for stadie var den loko-regionale 10-års kontrol identisk for st. I og II (59 % og 58 %), mens den for st. III og IV var henholdsvis 44 % og 31 %. Den cancer-specifikke overlevelse efter 5 og 10 år var henholdsvis 52 % og 45 %. Disse tal stammer fra før introduktionen af kemoterapi i behandlingen af NPC, og de er i overensstemmelse med tal fra henholdsvis UICC for perioden 1985-91 (UICC 2002) og fra perioden før 2001 (Baujat et al. 2006), mens nyere danske tal har vist en 3-års recidivfri overlevelse på over 70 % (Bentzen et al. 2008).

### **2.5.1.1 Behandling af nasopharynxcancer**

Standardbehandlingen af NPC er en kombination af stråle- og kemoterapi. Forskellige fraktionerings- og kemoregimer er undersøgt og generelt responderer NPC overordentlig gunstigt på antineoplastisk behandling, hvorfor behandlingsintensiteten som oftest begrænses af toksicitetsprofilen.

DAHANCA's anbefalinger er beskrevet i DAHANCA14-protokollen ([http://www.dahanca.dk/get\\_media\\_file.php?mediaid=47](http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=47)).

DAHANCA14 baserer sig på behandlinger, som tidligere har demonstreret en behandlingsgevinst, som er opnået med ændrede fraktioneringsmønstre og tillæg af hypoxisk radiosensitizer samt på resultater fra større internationale undersøgelser, der belyser effekten af kemoterapi ved NPC.

Da NPC ofte invaderer de tilstødende væv og kaviteter, foruden dens udtalte regionale metastaseringsfrekvens, omfatter stråleterapien hele nasopharynx og tilstødende basis cranii samt bilaterale lymfeknuderegioner svarende til level II, III, IV og V samt retropharyngeale lymfeknuder. På grund af nærheden til kritiske strukturer i hoved-halsregionen gives stråleterapi som intensitets-moduleret radioterapi (IMRT). Der foretages 3D-dosisplanlægning med MR-scanning i henhold til rekommandationer fra DAHANCA (<http://www.dahanca.dk/guidelines>). Værdien af PET/CT-baseret stråleterapi er fortsat uafklaret.

Fraktioneringseffekten er undersøgt retrospektivt, og accelereret stråleterapi med 6 fraktioner om ugen versus 5 fraktioner har vist bedre progressionsfri overlevelse i multivariatanalyser (Lee et al. 2001).

### **2.5.1.2 Kemoradioterapi af nasopharynxcancer**

Der er gjort mange forsøg på at forbedre overlevelsen af NPC ved hjælp af supplerende kemoterapi. I 1998 viste Intergroup 0099 studiet (Al-Sarraf et al. 1998) de første positive resultater af konkomitant og adjuverende kemoterapi til stadium III-IV NPC i form af 3 serier cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 22 og 43 konkomitant med stråleterapi samt 3 serier adjuverende cisplatin/5-FU (80 mg/m<sup>2</sup> cisplatin dag 1 og 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU dag 1-4 med fire ugers intervaller). Studiet blev lukket efter en interimanalyse, som havde vist en signifikant forbedret overlevelse efter den kombinerede behandling, hvilket internationalt har dannet basis for en 'standardbehandling' af stadium III-IV NPC. Studiet er ofte blevet kritiseret, fordi 76 % af den oprin-

delige undersøgelsesgruppe ikke var tilgængelig for overlevelses- og toxicitetsanalyse, samt at resultaterne i standardarmen var ringe (Lee et al. 2010).

Efterfølgende er der publiceret flere randomiserede undersøgelser angående effekten af kombineret behandling af NPC. Der foreligger tre meta-analyser, som hver især dokumenterer behandlingsgevinst ved supplement af cytostatisk behandling til stråleterapi af NPC (Baujat et al. 2006, Karim et al. 2002, Langendijk et al. 2004) (se figur). Især fundene fra Cochrane-reviewet er væsentlige da analyserne er foretaget på individuelle patientdata (Baujat et al. 2006).

Cochrane-analysen omfattede otte randomiserede undersøgelser af kemoterapi og stråleterapi versus stråleterapi alene med i alt 1.753 patienter. Risikoen for at dø af NPC var signifikant lavere efter kombineret behandling (hazard ratio for død 0,82; (CI 0,71-0,95)) svarende til en absolut overlevelsesgevinst på 6 % efter fem år (fra 56 % til 62 %). Hazard ratio for event-free overlevelse var 0,76 svarende til en absolut gevinst på 10 % efter fem år (fra 42 % til 52 %). Man fandt en signifikant reduktion i risiko for fjernmetastaser på 28 % (HR=0,72).

Behandlingsgevinsten var hovedsagelig båret af konkomitant kemoradioterapi, som viste effekt på alle analysens endepunkter inklusiv overlevelsen. Derimod var effekten af induktionskemoterapi beskeden, mens der stort set ikke fandtes gevinst ved adjuverende behandling. Cochrane-analysen konkluderede, at man pga. den heterogene anvendelse af cytostatikaregimer i de randomiserede studier ikke kunne pege på det bedste behandlingsregime. Med den tilgængelige viden er toksiciteten af kombinationsbehandlingen derfor væsentlig for behandlingsvalg.

Senere er der publiceret endnu en randomiseret og større undersøgelse end Intergroup 0099, men ellers en tro kopi heraf, dog med N2-N3 st. III-IVB sygdom, for at efterprøve virkningen af konkomitant kemoradioterapi over for stråleterapi alene (Lee et al. 2010).

Undersøgelsen viste atter en gevinst efter kemoradioterapi i form af forbedret 5-års recidivfri overlevelse (67 % vs. 55 %), men ingen forbedring i den samlede 5-års overlevelse (68 % vs. 64 %) pga. øget risiko for død af andre årsager i kemogruppen, inkl. toksicitetsrelaterede dødsfald. 60 % af patienterne modtog de intendede 3 kemoserier, og kemogruppen havde signifikant højere akut toksicitet (83 % vs. 53 %), men ingen øget sen toksicitet bortset fra neuropathi.

DAHANCA anbefaler konkomitant kemoradioterapi (evidenslevel Ia) med et regime, som beskrevet i (Chan et al. 2002, Chan et al. 2005) pga. den forholdsvis lave toksicitet, der skal sikre optimal compliance til strålebehandlingen i forhold til Intergroup 0099-regimet, der som beskrevet har vist lav compliance til behandlingen (52-63 %) (Al-Sarraf et al. 1998, Chajon et al. 2005, Ho et al. 2008, Lee et al. 2010, Rades et al. 2008). I en udvidet undersøgelse fra DAHANCA af 120 patienter med lokal-avanceret hoved-halscancer fra Ålborg, Århus og Odense (Andersen et al. 2009), modtog 73 % af patienterne  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> cisplatin svarende til en gennemsnitsdosis på 192 mg/m<sup>2</sup>.

De foreløbige data fra DAHANCA14 viser en 3-års recidivfri overlevelse på 79 % og 3-års samlet overlevelse på 73 % efter kemoradioterapi af NPC (Bentzen et al. 2008).

### 2.5.1.3 Konklusion

Der anbefales konkomitant kemoradioterapi til alle sygdomsstadier af NPC (evidens level Ia) som beskrevet i DAHANCA14-protokollen

([http://www.dahanca.dk/get\\_media\\_file.php?mediaid=47](http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=47)):

## 1. 68 Gy/33-34 fraktioner

- 2. 6 fraktioner/uge**
- 3. Nimorazol 1200 mg/m<sup>2</sup>**
- 4. Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt (max. dosis 70 mg)**
- 5. Neoadjuverende cisplatin, docetaxel og 5-FU kan anvendes til udvalgte patienter med lokalavanceret sygdom.**

Strålebehandlingen gives i henhold til DAHANCA's retningslinjer ([http://www.dahanca.dk/get\\_media\\_file.php?mediaid=57](http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=57)).

## 2.5.2 Strålebehandling af små glottiscancere

Jørgen Johansen

Siden 1997 har standardbehandlingen af patienter med glottiscancer i Danmark været moderat accelereret stråleterapi i doser på 66-68 Gy/33-34 fraktioner med 6 fraktioner/uge. Denne behandling blev indført på baggrund af resultaterne fra DAHANCA6 (62-68 Gy/31-34 Fx) (Overgaard et al. 2003)

I en analyse af 282 patienter fra DAHANCA6 med T1-T2 tumorer, som modtog > 60 Gy var den primære tumorkontrol 92 % efter 5 år (95 % efter salvage behandling). Der var ingen væsentlig forskel i tumorkontrol mellem T1a og T1b, henholdsvis 94 % og 97 % efter 5 år (97 % og 100 % efter salvage). I absolutte tal konstaterede man recidiv hos 11 af 175 patienter med T1a og T1b. Den 5-årige sygdomsspecifikke overlevelse var 96 %.

Standardbehandlingen med 6 fx/uge hos patienter uden for kliniske protokoller i perioden efter 2000 har vist tilsvarende høje effektrater efter stråleterapi for T1 larynxcancer.

5-års tumorkontrol hos 315 strålebehandlede patienter i denne periode var 95 % og 92 % for henholdsvis T1a og T1b, og 98 % og 97 % efter salvage (hvilket lykkedes hos 10/16 patienter). Bevarelsen af larynx var mulig hos 93 % af den samlede gruppe.

En tilsvarende analyse af 423 patienter med larynxcancer fra Syddansk Universitet/OUH (S. Madsen & A. Wentzer (2010), personlig kommunikation. Recidiv af larynxcancer efter primær stråleterapi) viste en 5-års lokal tumorkontrol på 93,3 % og 87,1 % for henholdsvis stadium I og II sygdom.

Senkomplikationer til stråleterapi har været beskedne, idet mindre end 2 % af patienterne oplevede moderat/svære komplikationer op til 5 år efter afsluttet behandling.

Man må derfor konstatere, at moderat accelereret stråleterapi af små glottiscancere (T1) giver en meget høj helbredelsesrate, tæt på 100 %, med få alvorlige bivirkninger og en bevarelse af larynx hos knap 95 % af patienterne (evidenslevel IIa).



## 2.6 Kirurgisk behandling

Christian Godballe

I mange lande spiller kirurgien en væsentlig rolle i den primære behandling af larynx og pharynxcancer. Valget mellem kirurgi og andre modaliteter baseres primært på resektabilitet og komplikationsprofil (NCCN – <http://www.nccn.com/>). I Danmark har standardbehandlingen gennem mange år været radio- eller kemoradioterapi.

### 2.6.1 Pharynxcancer

Behandlingen af pharynxcancer er beskrevet tidligere. Der findes ingen randomiserede undersøgelser, som dokumenterer at primær kirurgi med hensyn til overlevelse og funktion er bedre end radio-/kemoradioterapi. For denne patientgruppe er kirurgiens rolle de fleste steder af diagnostisk karakter og eventuelt salvage, hvis muligt. Med hensyn til behandling af primære tumor og halsens lymfeknuder henvises til tidligere afsnit.

### 2.6.2 Larynxcancer

I behandlingen af larynxcancer spiller kirurgien en større rolle. Hos patienter med T1a glottiscancer viser publicerede studier en lokal kontrol på 92-94 % og bevarelse af larynx hos 99 % efter behandling med transoral laserkirurgi (Ambrosch 2007, Gallo et al. 2002). Dette er på samme niveau som resultater opnået ved strålebehandling, hvor der for T1 glottiscancer er publiceret 5-års lokoregionale kontrolrater på 81-90 % (Cellai et al. 2005, Fein et al. 1993, Jorgensen et al. 2002). Data fra DAHANCA-databasen er opgjort i pkt. 2.5.2.

Der findes ingen randomiserede studier, som sammenligner primær radioterapi med primær kirurgi for patienter med tidlig cancer på stemmelæberne. Forsøg herpå er gjort i henholdsvis England (Professor M Birchall, University of Liverpool) og Australien (Professor WB Co-man, University of Queensland). Imidlertid er begge studier lukket for inklusion og foreløbige resultater fra det engelske studie (EaStER) viser, at patienter med mulighed for valg har foretrukket kirurgisk behandling (Bradley et al. 2009). En Cochrane opdatering publiceret i januar 2009 konkluderer, at den foreliggende evidens ikke udgør et tilstrækkeligt grundlag for valg af den mest effektive behandling af tidlig cancer på de ægte stemmelæber (Dey et al. 2002) (evidenslevel I). Internationale lærebøger og rekommandationer anbefaler på denne baggrund, at patienter med tidlig larynxcancer informeres om de behandlingsmæssige muligheder (kirurgi og radioterapi) så de på et kvalificeret grundlag kan træffe et valg (Bradley et al. 2009, Kacker et al. 2003).

Udviklingen af larynxcancer er et kontinuum fra dysplasi over carcinoma in situ (CIS) og til egentlig gennemvækst af basalmembranen og karcinom. Med hensyn til den kirurgiske behandling er det derfor vanskeligt, at lave en dækkende plan for larynxcancer uden at inkludere diagnostik og behandling af de præmaligne tilstande.

Flere studier viser, at punktbiopsi og observation af patienter med laryngeale præcankroser – laryngeal intraepithelial neoplasi (LIN) – er forbundet med en signifikant øget risiko for udvikling af manifest karcinom (Hintz et al. 1981, Kaanders and Hordijk 2002, Sadri et al. 2006).

En anbefalet teknik med særdeles gode resultater består i hydrodissektion, og transoral lasersisteret resektion af det suspekterede område i 1-2 millimeters afstand eventuelt under anvendelse af Narrow Band Imaging (NBI) (Peretti et al. 2006, Piazza et al. 2010). Radikalitet sikres ved

histologisk undersøgelse af resektionrande. Ved denne fremgangsmåde sikrer man en optimal behandling af både prækankroser og tidlige stemmelæbecancer. Den kirurgiske standarddissektion foregår i det subepitheliale plan (Type I-resektion). Hvis ikke hele det patologiske område løfter sig ved hydrodissektion og der klinisk eller ved frysemikroskopi findes bestyret malignitetsmistanke udføres subligamentær dissektion (Type II-resektion).

På baggrund af foreliggende litteratur må kirurgi og radioterapi betragtes som ligeværdige behandlingsmodaliteter til patienter med T1a stemmelæbecancer. Da den kirurgiske behandling af prækankrose og tidlig stemmelæbecancer i princippet er den samme vil en række patienter allerede være færdigbehandlet efter den initiale transorale laserassisterede mikrokirurgiske resektion (TLM). Ved tvivlsom eller manglende radikalitet vil der være behov for et valg mellem kompletterende laserkirurgi eller radioterapi. Afgørelsen for dette træffes ved MDTC efter behørig information om forløb, normalt vævsskader og komplikationsrisici.

Ved behandling af avanceret sygdom (T3 og T4) er bevarelse af larynx et meget vigtigt mål. Livskvaliteten forringes markant, hvis struben fjernes. Dette skal holdes op imod sandsynligheden for overlevelse. Forastiere et al. viser i et studie fra 2003, at strålebehandling med konkomitant kemoterapi øger sandsynligheden for bevarelse af larynx (Forastiere et al. 2003). Men samme studie viser også, at dette regime ikke giver nogen forbedring i overlevelsen og at behandlingen er forbundet med en øget forekomst af bivirkninger.

Flere centre har gode resultater ved anvendelse af primær supracrucoid partiel laryngektomi til udvalgte patienter (Chevalier et al. 1997, Tucker 1998). Ved udbredt sygdom med gennemvækst af larynxbrusken anbefaler nogle lærebøger og nationale retningslinjer en primær total laryngektomi med efterfølgende strålebehandling (Kaanders and Hordijk 2002, Kacker et al. 2003).

### **2.6.3 Kirurgisk behandling af T1a stemmelæbecancer**

Den kirurgiske behandling af tidlig stemmelæbecancer skal primært være koncentreret omkring stadium T1a og bør sammen med behandlingen af prækankroser foregå på de fire hoved-halscancer behandlende centre. Diagnostik, behandling, opfølgning og kvalitetsmonitorering vil foregå i henhold til specifik vejledning/protokol, som sikrer ensartede retningslinjer for den praktiske gennemførelse. Vejledning/protokol vil blive udarbejdet af DAHANCA's kirurgiske repræsentanter. Indtil færdig vejledning/protokol forligger bør radioterapi være standardbehandlingen af tidlig stemmelæbecancer.

### **2.6.4 Kirurgisk behandling af avanceret larynxcancer**

Et studie af 42 patienter med larynxcancer viser at tumorstørrelse og involvering af laryngeale bruske har signifikant betydning for lokal kontrol efter primær strålebehandling (Pameijer et al. 1997). Blandt 26 patienter med primærtumor større end 3,5 cm<sup>3</sup> vurderet ved CT-skanning kunne man ikke opnå lokal kontrol hos 22 (85 %). Hvis man supplerede med oplysninger om bruskinvolvering og lavede en score kunne man yderligere forstærke den prædiktive værdi. Med hensyn til overlevelse er der ikke påvist nogen sikker gevinst, men en meta-analyse har for denne patientgruppe vist en trend imod dårligere overlevelse ved larynxbevarende behandling af avancerede tilfælde (Pignon et al. 2000). Et dansk arbejde viser relativ god effekt af salvage kirurgi, selv efter avanceret sygdom (Jorgensen et al. 2002). Primær kirurgisk behandling kan således overvejes for patienter med stor primærtumor og/eller ekstensiv bruskinvol-

vering (evidenslevel III). Den endelige beslutning skal tages på baggrund af en drøftelse imellem patienten og det multidisciplinære team, hvor styrker og svagheder i de mulige behandlingsmodaliteter indgår.

### **2.6.5 Behandling af halsens lymfeknuder**

Den primære behandling af pharynxcancer er radio- eller radiokemoterapi og halsens lymfeknuder behandles for denne patientgruppe i henhold til retningslinjerne for disse modaliteter.

På baggrund af en nylig gennemgang af foreliggende litteratur og allerede eksisterende nationale retningslinjer (Ferlito et al. 2008, Kaanders and Hordijk 2002, Pfister et al. 2006a) anbefales generelt for larynxcancer at halsens lymfeknuder ikke behandles elektivt ved T1 og T2 glottiscancer med normal bevægelighed (evidens level III). Der anbefales elektiv behandling af level IIA – IV til patienter med T2 glottiscancer, hvor bevægeligheden er nedsat, samt ved T3 – T4 glottiscancer og alle supraglottiske cancere (evidens level III). Ved subglottisk udbredning anbefales det også at give behandling til level VI (evidens level III).

Kirurgisk behandling af halsens lymfeknuder er aktuel ved avanceret sygdom, hvor der foretages primær total laryngektomi. Hvis man i disse situationer vælger kirurgisk behandling af halsens lymfeknuder anbefales det, at man medtager de anførte levels (evidens level III). Ved kapselgennemvækst bør efterfølgende strålebehandling foretages (evidenslevel III).

Hvis der er planlagt primær total laryngektomi med efterfølgende radio- eller radiokemoterapi kan lymfeknuderegionerne eventuelt behandles med disse modaliteter. Behandlingsplanen laves individuelt indenfor det multidisciplinære team.

## 3. Rehabilitering

Elo Andersen

### 3.1 Introduktion

Behandling af kræft i hovedhalsregionen består af enten operation, strålebehandling eller en kombination heraf, eventuelt yderligere kombineret med kemoterapi. Alle behandlingsmodaliteter kan medføre behov for fysiske, psykiske eller sociale rehabiliteringsbehov.

Generelt er det vurderet, at cirka 70 % af alle danske cancerpatienter har behov for rehabilitering i form af kortvarigt mindre behov, eller et længerevarende større behov. Der foreligger ikke en egentlig vurdering af det præcise rehabiliteringsbehov for patienter med hovedhalskræft.

I takt med de forbedrede behandlingsmuligheder vil et større og større antal patienter overleve, og dermed have et muligt behov for rehabilitering. Det er derfor formålstjenligt at få afdækket behovet, og hvilke rehabiliteringsmuligheder der kan tilbydes.

Der foreligger kun ringe dokumentation for mange aspekter, der beskrives i nærværende dokument. Således kan der ikke gives evidensbaserede anbefalinger ud fra randomiserede undersøgelser eller metaanalyser for håndteringen af de til behandlingerne hørende bivirkninger/komplikationer.

Det må antages, at patienterne vil have fordel af en så tidlig iværksat rehabilitering som muligt, idet en pro-aktiv holdning er at foretrække frem for en re-aktiv holdning.

Begreberne rehabilitering og genoptræning bruges sidestillet i dette dokument.

I Kræftplan II, 2005, anbefales at der indføres rehabiliteringsplaner for kræftpatienter, og at disse tilpasses individuelt.

### 3.2 Definitioner

Rehabilitering er forsøgt defineret af flere grupper.

I ”Hvidbog om rehabiliteringsbegrebet”, Marselisborg centret 2004, defineres begrebet således:

*”Kræftrehabilitering er en målrettet og tidsbestemt samarbejdsproces mellem en kræftpatient, pårørende og fagfolk. Formålet er, at kræftpatienten, som har eller er i risiko for at få betydelige begrænsninger i sin fysiske, psykiske og/eller sociale funktionsevne, opnår et selvstændigt og meningsfuldt liv. Rehabilitering baseres på kræftpatientens hele livssituation og beslutninger og består af en koordineret, sammenhængende og vidensbaseret indsats.”*

Nordisk Cancer Union, 2004, definerer formålene med rehabilitering således:

- at bevare eller fremme livskvalitet samt at genvinde tidligere funktionsniveau eller opnå højst mulig funktionsevne,
- at forebygge tilbagefald, senfølger eller yderligere reduktion i funktionsevnen,
- at kunne leve med varige funktionsnedsættelser og at fremme sundhed ved at kunne mestre situationen og
- at den individuelle rehabiliteringsplan tilrettelægges i tæt dialog med kræftpatienten således at der arbejdes med den enkeltes egne ressourcer og en styrkelse heraf.

Der kan defineres flere grader af genoptræning:

Specialiseret genoptræning: Genoptræning, der kræver samtidigt eller tæt, tværfagligt samarbejde på speciallægeniveau, forudsætter mulighed for bistand fra andet sundhedsfagligt personale, som kun findes i sygehusregi

Almen genoptræning: Genoptræning, der kan varetages i kommunalt regi på et ikke-specialiseret niveau.

Egentræning: Patienten træner selv.

### 3.3 Lovgrundlag

I henhold til Sundhedsloven ( 2010b) er Regionsrådene forpligtede til at tilbyde genoptræning:

**§ 84** Ministeren for sundhed og forebyggelse fastsætter nærmere regler om, at regionsrådet tilbyder en genoptræningsplan til patienter, der har et lægefagligt begrundet behov for fortsat genoptræning efter udskrivning fra sygehus. ”

Genoptræningspligten er lagt ud i kommunalt regi i henhold til Sundhedsloven:

**§ 140.** Kommunalbestyrelsen tilbyder vederlagsfri genoptræning til personer, der efter udskrivning fra sygehus har et lægefagligt begrundet behov for genoptræning, jf. § 84 om genoptræningsplaner.

*Stk. 2.* Kommunalbestyrelsens indsats efter stk. 1 tilrettelægges i sammenhæng med de kommunale træningstilbud m.v. i henhold til anden lovgivning.

*Stk. 3.* Kommunalbestyrelsen kan tilvejebringe tilbud om genoptræning i henhold til stk. 1 ved at etablere behandlingstilbud på egne institutioner eller ved indgåelse af aftaler herom med andre kommunalbestyrelser, regionsråd eller private institutioner.

*Stk. 4.* Ministeren for sundhed og forebyggelse fastsætter nærmere regler om patienternes mulighed for at vælge mellem genoptræningstilbud.

Tilsvarende giver Serviceloven ( 2010a) hjemmel for krav om genoptræning:

**§ 86.** Kommunalbestyrelsen skal tilbyde genoptræning til afhjælpning af fysisk funktionsnedsættelse forårsaget af sygdom, der ikke behandles i tilknytning til en sygehusindlæggelse.

*Stk. 2.* Kommunalbestyrelsen skal tilbyde hjælp til at vedligeholde fysiske eller psykiske færdigheder til personer, som på grund af nedsat fysisk eller psykisk funktionsevne eller særlige sociale problemer har behov herfor.

Hvad tandpleje angår, er dette ligeledes hjemlet i Sundhedsloven ( 2010b):

**§ 166.** Regionsrådet yder et særligt tilskud til tandpleje til kræftpatienter, der på grund af strålebehandling i hoved eller halsregionen eller på grund af kemoterapi har betydelige dokumenterede tandproblemer.

*Stk. 2.* Regionsrådet yder et særligt tilskud til tandpleje til personer, der på grund af Sjøgrens Syndrom har betydelige dokumenterede tandproblemer.

*Stk. 3.* Ministeren for sundhed og forebyggelse fastsætter nærmere regler for støtte til de nævnte patientgrupper, herunder for størrelsen af patientens maksimale egenbetaling i praksistandplejen.

### 3.4 Interventionsområder

Patienterne kan have behov for rehabilitering indenfor flere områder. Det kan dreje sig om

- Fysiske problemer.
  - Xerostomi
  - Trismus
  - Fejlsynkning og andre spise/synkeproblemer
  - Direkte/indirekte tandskader

- Protese problemer
- Osteoradionekrose
- Behov for anden dental rehabilitering
- Sejt sekret
- Sarte slimhinder
- Taleproblemer
- Respiratoriske problemer
- Fibrose af halsmuskulatur/nedsat bevægelighed ved hoveddrejning
- Træthed
- Påvirkning/tab af syn/hørelse
- Sensibilitetsforstyrrelser
- Smerter
  
- Psykiske problemer.
  - Angsten for tilbagefald
  
- Sociale problemer
  - Tilknytningen til arbejdsmarkedet
  - Rolleændringer i den nære familie
  - Rolleændringer i den nære omgangskreds
  - Kompetencer med hensyn til deltagelse i sociale arrangementer
  - Tilbagevenden til tidligere fritidsinteresser

### **3.5 Anbefalede interventioner i relation til rehabiliteringsområde**

#### **3.5.1 Xerostomi**

I forbindelse med operative indgreb bør der kun ske fjernelse af spytkirtler på absolut indikation herfor.

I forbindelse med strålebehandling er det vigtigste intervention pro-aktiv, således at der ved planlægning af strålebehandlingsvoluminerne sikres, at spytkirtlerne skånes mest muligt. Spytkirtlerne bør indtegnes som organs at risk, og det bør sikres, at dosis til disse minimeres så meget som muligt (Deasy et al. 2010, Dijkema et al. 2010, Eisbruch 2009, Nutting et al. 2011).

Postirradiatorisk er der mulighed for at tilbyde behandling med pilocarpintabletter, i form af tbl. Salagen 5 mg x 3 dagligt (Scarpace et al. 2009). Herudover er der kun mulighed for patientmedieret symptombehandling i form af brugen af vand, kunstige saliva, spyttstimulerende pastiller/tabletter, samt hvad patienterne individuelt finder hjælper bedst muligt på xerostomien.

#### **3.5.2 Trismus**

De vigtigste interventioner er pro-aktive, dels i form af vejledning til patienten om brugen af mund-kæbe-gabeøvelser, dels ved i forbindelse med kirurgi at begrænse omfanget af operative indgreb i kæbeledskapslerne, dels ved i forbindelse med strålebehandling at minimere dosis til kæbeledskapslerne. Bestråling af tyggemuskulaturen bidrager også til at øge risikoen for trismus.

Såfremt trismus er indtrådt bør patienten henvises til ergoterapi med henblik på vejledning i udstrækningsøvelser. Patienten kan ligeledes vejledes i brugen af spatler som redskaber til

gradvis øgning af mundåbningsevnen, ved hjælp af gradvis øgning af antallet af spatler kilet ind imellem incisiverne.

Nogle patienter kan have gavn af at bruge TheraBite® Jaw Motion Rehabilitation System (Melchers et al. 2009) eller tilsvarende (Shulman et al. 2008).

### **3.5.3 Spise/synkeproblemer**

Der skal optages kostanamnese og vurdering af funktionsniveau med hensyn til tilstrækkelig ernærings- og væskeindtagelse ved første kontakt. Der er fundet varierende grader af problemer i forhold til sygdomslokaliseringen (Rosenthal et al. 2006, Stenson et al. 2000). Ved behov skal patienten tilbydes kontakt til diætist. Patienterne kan have gavn af at indøve korrekte synkevaner inden behandlingsstart (Carroll et al. 2008).

Patienter med vedvarende spise/synkeproblemer efter afsluttet behandling bør henvises til ergo- eller fysioterapi med henblik på optræning af spise/synkeevnen, for eksempel i form af Facio Oral Tract Therapy (FOTT). Det vil oftest dreje sig om almen genoptræning, der i så fald skal tilbydes af patientens hjemkommune. I sværere tilfælde kan det være formålstjenligt at behandlingen tilbydes i sygehusregi som specialiseret genoptræning. I den foreliggende litteratur findes belæg for at patienterne kan have gavn af målrettet genoptræning (Gaziano 2002, Karkos et al. 2009, Manikantan et al. 2009, Mittal et al. 2003, Pauloski 2008, Rosenthal et al. 2006).

### **3.5.4 Taleproblemer**

Ved påvirket stemmefunktion efter primær strålebehandling/kirurgi, total laryngektomi undtaget, kan patienterne opleve problemer med talen. Patienterne må vurderes ved kompetent øre-næse-halslæge med henblik på muligheden for otologisk intervention. Såfremt der findes indikation for tale/stemmetræning må patienten henvises til logopæd.

Patienter, hvor der planlægges laryngektomi bør tilbydes mulighed for samtale med konsulent for Dansk Landsforening for laryngectomerede ([DLFL](#)).

### **3.5.5. Påvirkning af hoveddrejning/skulderproblemer**

Patienter med påvirket bevægelighed af hoveddrejning og/eller påvirket funktion af skulderled/armbevægelser som følge af skade på n. accesorius eller udtalt fibrose af muskulatur og/eller bløddelsvæv på halsen bør henvises til fysioterapi eller ergoterapi. Det vil oftest dreje sig om almen genoptræning i kommunalt regi.

### **3.5.6 Dental rehabilitering**

Patienten tilrådes at gå til tandlæge hver 2. til 3. måned efter afsluttet strålebehandling. Patienten tilrådes endvidere daglig god mundhulehygiejne. Tandekstraktion bør ske under antibiotikumdække og med primær suturering.

### **3.5.7 Kirurgisk rehabilitering**

Der foreligger ikke kontrollerede randomiserede kliniske undersøgelser omhandlende den kirurgiske rehabilitering. Anbefalede metoder er stærkt afhængige af traditioner ved de enkelte behandlingscentre.

Litteraturen på området udgøres udelukkende af retrospektive serier samt mange case reports. Nærværende anbefalinger er således baseret delvis på disse publikationer med evidensniveau IV.

### **3.5.7.1 Funktionel rekonstruktion**

Kaviteter opstået efter kirurgisk fjernelse af tumorer i cavum nasi, bihuler og maxil, bør som hovedregel aflukkes ved kirurgisk rekonstruktion. Således bør der foretages aflukning af følgende

defekter:

1. Defekter i basis cranii mellem cavum nasi/sinus paranasales og kraniekaviteten
2. Defekt mellem cavum oris og cavum nasi, sinus maxillaris og/eller rhinopharynx
3. Defekter til orbita, hvor der er foretaget exenteratio orbitae

Defekter kan aflukkes såvel med frie transplantater, frie mikrovaskulære anastomoserede lapper eller stilkede muskelfascie transplantater, alt under hensyntagen til defektens omfang og kompleksitet.

Kun i udvalgte tilfælde bør protetisk rekonstruktion med obturation af defekten være primære behandlingsvalg (alder, almentilstand, samt mulighed for observation mhp. recidiv).

Defekter i basis cranii opstået efter kombinerede kraniofaciale indgreb, kan dels lukkes med perikranial stillet lap, galea, mikrovaskulært anastomoseret transplantat, eller titanium mesh dækket med frit transplantat på såvel kraniesiden som nasalsiden. Uagtet procedurevalg er formålet at opnå tæt aflukning mellem kraniekaviteten og næsekaviteten således at rhinoré undgås.

Oronasale og/eller oroantrale defekter, samt defekter mellem bløde gane og rhinopharynx, bør som hovedregel aflukkes kirurgisk i samme seance som tumorablationen. Hos ældre protesebærere, kan der i de fleste tilfælde foretages aflukning med bløddele og implantater i kontralaterale maxil m.h.p. proteseretention. Hos yngre betandede individer bør der foretages såvel ossøs genopbygning som bløddelsrekonstruktion. Rekonstruktionen kan foretages med såvel stilkede lapper som frie mikrovaskulære anastomoserede transplantater. Musculus temporalis anvendt i kombination med knoglechips fra hoften er anvendelig, ligesom frie muskulo-ossøse transplantater er mulige behandlingsvalg.

Rekonstruktionen er først endelig efter dental rehabilitering.

Såfremt der foretages exenteratio orbitae skal orbitakaviteten primært forberedes til protetisk rekonstruktion efter aftale med epiprotetiker. Samtlige defekter mod kraniekaviteten, næsekaviteten, eller sinus maxillaris skal som hovedregel lukkes primært.

Defekter der udover aflukning af kaviteter også kræver rekonstruktion af større arealer af ansigtshuden behandles kirurgisk mest optimalt med store mikrovaskulære myo-cutane-, evt. osteomyocutane lapper.

Det er vigtigt, at den kirurgiske rekonstruktion planlægges så der er optimale muligheder dels for den dentale protetiske rehabilitering dels for eventuel proteserehabilitering i orbitahulen, samt i sjældne tilfælde exoprotese.

Planlægning af større rekonstruktive indgreb bør baseres på aktuel 3D teknologi ex. stereolithografiske modeller.

### **3.5.7.2 Dental rehabilitering**

Den endelige rehabilitering af patienter, der har fået foretaget tumorablation grundet maligne bihuletumorer omfatter ofte protetisk erstatning enten til erstatning af tabt oral funktion (dental rehabilitering (Schoen et al. 2008)) eller grundet omfattende blødtvævsdefekter (f.eks. ex-



centeratio orbitae) med behov for efterfølgende epiptesefremstilling. Den protetiske rehabilitering er ofte nødvendig uafhængigt af om der foretages primær rekonstruktion.

Planlægning af følgende forhold er afgørende for fremstilling af tilfredsstillende protetiske erstatninger.

#### Præoperativ planlægning af:

- Behov for dental sanering forud eller i forbindelse med ablativ kirurgi samt præirradiativt.
- Planlægning af den protetiske erstatning inkl. evt. bevarelse af protetisk relevant resttandsæt.
- Vurdering af behovet for indsættelse af dentale implantater til forankring af den protetiske erstatning (dental protese eller epiptese)
- Planlægning af protese-relevante resektions grænser
- Mulighed for klargøring af operationsplade/obturationsplader/protoser
- Planlægning af rekonstruktions type og udformning

Der bør i udtalt grad anvendes primær rekonstruktion og implantatisættelse med henblik på accelererede rehabiliteringsforløb.

Maxillectomipatienter uden primær rekonstruktion: Primær implantatisættelse i forbindelse med

ablation. Indsættelse af 4-5 implantater med henblik på fremstilling af dolderbarre med efterfølgende rehabilitering med hybrid obturatorprotese.

### **3.5.7.3 Protoser og obturatorer**

Patienter, hvis ansigt er ikke kan rekonstrueres kirurgisk efter et cancerkirurgisk indgreb, skal tilbydes en extra-oral protese til orbita, næse eller mere sjældent en kombination af orbita/næse (ansigtsprotese). Den anbefalede metode til fiksering af ansigtsprotoser er, at pt. får indopereret titanimplantater (skruer) i knogle, da det gør protesen mere håndterbar. I Danmark er metoden anvendt siden 1988. Metoden er kendt og veletableret. I tilfælde hvor implantater ikke kan anvendes findes protoser, der limes fast med hudlim eller fikseret til brillestel.

Ansichtsprotetiker/anoplastolog bør sammen med det operative team deltage i planlægningsfasen af operationen og være til stede under denne. I samarbejde vurderer man den mest hensigtsmæssige placering af implantaterne med henblik på funktion og æstetik. Patienten informeres om forskellige fikserings-muligheder af protesen og tidsplanen for protese-forløbet. I planlægningsforløbet vurderes om der er kontraindikationer mod implantater, fx aggressiv cancer, dårlig knoglekvalitet, psykosociale faktorer eller tobaksmisbrug.

Protoserne bliver oftest fremstillet af forskellige former for silikone, og har en levetid på ca. 1 år.

I sjældne tilfælde bruges stadig hård akryl (tandprotese-materiale). Patienten kommer til kontrolbesøg hver 3-6 måned årligt, dog i begyndelsen med kortere intervaller for at sikre, at patienten kan håndtere sin protese. Pålimede protoser må fornyes med kortere intervaller end titanfikserede, da hudlim og afrensning af lim dels misfarver protesen, dels ødelægger protsens tynde kanter.

Protesematerialerne påvirkes af sollys, erhverv, sved og rygning.

Fiksering af protesen: Titanimplantater indopereres som fundament for bar/clips, magnetskrue + magneter eller trykknapskonstruktion. Patienten opereres i to seancer med ca. seks måneders mellemrum.

Det er endnu uafklaret om implantaterne kan sættes i samtidig med det cancer-kirurgiske

indgreb. Muligvis forkortes implantaternes levetid af fx postoperativ strålebehandling. Patienten kan anvende limet protese eller protese fikseret til et brillestel mellem første og anden seance.

Indsættelse af implantater og fremstilling af proteser bør koncentrerer til få behandlingssteder med et tæt samarbejde til det operative team. I dag bliver patienter fra hele landet, Færøerne og Grønland henvist til øre-næse-hals-afdelingerne ved Århus Universitetshospital og Rigshospitalet.

#### 3.5.7.4 Osteoradionekrose

Det er vanskeligt at give et validt skøn over incidensen for osteoradionekrose efter strålebehandling. Risikoen for osteoradionekrose øges efter postirradiatoriske tandekstraktioner eller andre kæbekirurgiske indgreb, specielt hvis disse ikke udføres under antibiotikadække og med primær suturering. Det er estimeret, at op mod 8 % af strålebehandlede patienter udvikler osteoradionekrose i efterforløbet (Peterson et al. 2010).

Patienter med konstateret osteoradionekrose bør vurderes med henblik på hyperbar iltbehandling, i form af 30 tryksætninger a 2.4 ATM i 90 minutter, eventuelt kombineret med antibiotikabehandling i tilfælde af samtidig infektion. Evidensen for hyperbar iltbehandling er mangelfuld (Spiegelberg et al. 2010). Herudover skal der tages stilling til behovet for operativ fjernelse af knoglesekvestre, eller behov for større kirurgisk rekonstruktion. Rekonstruktion kan foretages, når bløddelsvævet er helet, dehiscenser er lukkede, og alle tegn på infektion er væk. Der kan foretages rekonstruktion med autotransplantation af knogle fra hofte eller fibula, eventuelt med karstillet osteokutan fibulalap.

#### 3.5.8 Øjne og syn

Strålebehandling kan give bivirkninger fra hele synsapparatet. Der er nogen viden om sammenhængen mellem dosis og effekt, men for at øge denne viden og måske endda kunne tilbyde patienten behandling for stråleskader på synsapparatet bør patienterne evalueres af øjenlæge. Evalueringen bør ske ved behov, men som minimum før strålebehandling og 2 og 12 mdr. efter afsluttet strålebehandling.

Undersøgelsen bør omfatte symptomer på *dry eye syndrome* og synsforstyrrelser, synstest, spaltelampeundersøgelser, Schirmers test, intraoculær trykmåling, funduskopi med foto og ved positive fund; angiografi.

##### De mulige behandlelige bivirkninger omfatter

- Epiphora (fibrose af ductus nasolacrimalis). Behandlingen er dilatation
- Keratitis/ keratokonjunctivitis sicca - den milde udgave af dry eye syndrome. Kan i milde tilfælde behandles med kunstige tårer
- Dry eye syndrome. Syndromet dækker den alvorlige del af symptomspektret hvor tørhed af øjet er central, både for patogenese og de subjektive symptomer. Kronisk conjunctivitis og keratitis ledsaget af signifikant nedsat syn (visus <20 % sammenlignet med før behandling). I et materiale fik 12 af 20 patienter med alvorlig dry eye syndrom foretaget enucleation pga. smerter eller perforation.
- Cataract. Behandlingen er fjernelse af uklar linse hvis der er i øvrigt er intakte synsbaner. Der er rapporteret om mistanke om øget komplikationsfrekvens ved linseindsættelse efter højere doser.
- Glaucoma og rubeosis iridis. Behandling: phacoemulsification aspiration and trabeculectomi.  $\beta$ -blokker og Diamox øjendråber. Enucleation kan blive nødvendigt ved smerter og

manglende effekt af medicin. Rubeosis kan behandles med laser fotokoagulation med effekt på både tryk og kar. Forreste kammer shunts er anvendt ved glaucom.

- Retinopati. Kan evt. behandles med fotokoagulation.

### **3.5.9 Psykisk rehabilitering**

Såfremt patienterne har brug for psykologisk støtte med henblik på psykisk rehabilitering må patienten rådgives om, at der via egen læge er mulighed for henvisning til samtaler hos praktiserende psykologer med delvis økonomisk kompensation via det offentlige, både for patienter og pårørende. Patienterne bør ligeledes vejledes i at undersøge, om de via medlemskab af fagforening, privat sygeforsikring eller Falck kan få støtte til psykologsamtaler. Der bør ligeledes informeres om muligheden for kontakt til Kræftens Bekæmpelse, og de muligheder man kan tilbyde der.

Såfremt behandlende afdeling kan yde psykologisk bistand bør patienterne og pårørende orienteres om dette.

### **3.5.10 Social bistand**

Patienter og pårørende skal orienteres om muligheden for samtale med en hospitalsansat socialrådgiver tidligst muligt i forløbet, og henvises dertil ved behov. Såfremt der ikke er en hospitalsansat socialrådgiver må patienten orienteres om muligheden for at rette henvendelse i sin hjemkommune.

Lægeerklæringer og anmodninger om statusattester skal besvares med vægt lagt på de midlertidige og permanente funktionsbegrænsninger, der kan have indflydelse på patienternes fremtidige arbejds- og funktionsniveau.

## 4. Kontrolforløb

Elo Andersen

Forekomsten af hoved-halscancer er jævnt stigende, således at der optræder ca. 1.500 nye tilfælde årligt i Danmark. I takt med intensiveret behandling og høje overlevelsesrater er prævalente tilfælde over 10.000 (The Association of the Nordic Cancer Registries 2010), hvilket medfører et stort pres på opfølgning og rehabiliteringsaktiviteter.

En betydelig del af hoved-halscancerpatienter har sygdoms- og behandlingsrelaterede problemer - også mange år efter afsluttet behandling. En dansk tværseksundersøgelse viste, at over 60 % af konsultationerne indeholdt et eller flere problemer relateret til recidiv eller senfølger (Grau et al. 1997). Mere end 3-4 år efter endt behandling havde 47 % af patienterne et eller flere problemer ved konsultationerne, og halvdelen af problemkonsultationerne udløste en eller flere yderligere ydelser. Formålet med efterkontroller er således meget varieret og kræver oftest uddannelse på specialistniveau.

Formålet med efterkontroller er at opspore behandlingskrævende recidiver, rådgive og behandle følgevirkninger til behandling samt registrere kliniske og behandlingsrelaterede observationer i henhold til kravene for de nationale kliniske databaser. De kontrolforløb, der aktuelt bruges til patienter med hovedhalskræft efter gennemført behandling, er ikke evidensbaserede. De bygger på tidligere beslutninger i DAHANCA-regi, tilføjet lokale beslutninger om hvordan kontrolforløbene tænkes bedst gennemførlige. Patienterne ses oftest 14 dage efter afsluttet strålebehandling, dernæst til multidisciplinær konference 2 måneder efter afsluttet behandling, hvorefter de overgår til et kontrolforløb med kontrol hver 3. /4. måned de første 2 år, og efterfølgende hvert halve år i yderligere 3 år. Patienterne afsluttes således oftest efter 5 år.

Der er i litteraturen ingen evidensbaserede retningslinjer for det optimale kontrolforløb, hverken med hensyn til kontrolintervaller, kliniske undersøgelser eller billeddannende undersøgelser. Både nationalt (dog i mindre grad) og internationalt er der forskelle med hensyn til hvad der betragtes som værende et tilfredsstillende kontrolforløb. Det er oftest defineret ud fra et sundhedsfagligt (lægeligt) syn på, hvordan kontrolforløbene er sammensat. Det er en generel antagelse, at et meget vigtigt element i kontrolforløbene er tidlig opsporing af lokoregionale recidiver, ud fra antagelsen at jo tidligere recidivet konstateres jo bedre er chancen for at kunne iværksætte kurativt intenderede tiltag med hensyn til behandlingen af recidivet/den nye primærtumor, og derved bedre patientens chance for helbredelse. Der foreligger ingen litteratur, der giver grundlag for antagelsen af, at tidlig opsporing forbedrer overlevelschancen. Hvad diagnosen af et recidiv eller en ny primærtumor angår, foreligger der enkelte studier. I et prospektivt ikke-randomiseret studie omfattende 1.117 patienter med i alt 3.645 kontrolbesøg, fik i alt 180 patienter (5 %) konstateret et recidiv/ny primærtumor over en periode på 18 måneder. I 142 af tilfældene (79 %) havde patienten selv bemærket symptomer på recidivet. Hos asymptomatiske patienter fandtes recidiv hos 1,2 % (Agrawal et al. 2004). I en undersøgelse af 1.039 konsekutive patienter fandt forfatterne, at der hos 10 % af patienterne fandtes mistanke om recidiv ved rutinekontroller, hvorimod mistanken om recidiv var til stede hos 60/88 (68 %) af de patienter, der bad om ekstraordinærkontrol på grund af nyttilkomne symptomer. Hos patienter, der kom til rutinekontrol, og var asymptomatiske, fandtes mistanke om recidiv hos 3/1039 (0,3 %) (Kothari et al. 2010). I litteraturen advokeres for, at kontrolforløbene bør tilrettelægges ud fra for eksempel primærtumors lokalisation, den enkelte institutions

erfaringer med egen sammensætning af patientgruppen, geografiske forhold med mere, men ingen af rekommandationerne er evidensbaserede (Agrawal et al. 2004, Boysen et al. 1985, Lester and Wight 2009, O'Meara et al. 2003, Schwartz et al. 2003).

Hvad betydningen af rutinemæssige billeddannende undersøgelser angår, foreligger heller ingen evidensbaseret konsensus. I et dansk pilotstudie, hvor man undersøgte effekten af rutinemæssig ultralydsscanning af halsen, fandt man ved mere end 1.000 scanninger et lymfeknude-recidiv ved 3 % af scanningerne, som ikke var erkendbart for patient eller læge i forvejen (Larsen S et al, upubliceret). Den kliniske konsekvens af det ultrasonisk fundne recidiv var, at hver tredje patient med positiv scanning kunne opereres radikalt.

Der foreligger enkelte arbejder, hvor man har spurgt patienterne om deres syn på kontrolforløb. Kothari et al fandt, at 221/263 (84 %) patienter syntes, at deres kontroller var for hyppige, og patienterne tilkendegav i øvrigt, at de helst ville have mulighed for at kontakte en klinisk sygeplejespecialist (45 %), hvorimod kun 16 % tilkendegav, at de helst primært ville i kontakt med en læge (Kothari et al. 2010).

Der kan være flere grunde til, at patienterne ses i et kontrolforløb. Ud fra et sundhedsfagligt synspunkt giver kontrolforløbene grundlag for

- evaluering af behandlingseffekt
- monitorering af senbivirkninger
- iværksættelse af rehabiliteringstiltag/genoptræning
- opsporing af recidiv/ny primærtumor
- ajourføring af kliniske kvalitetsdatabaser
- vedvarende læring/oplæring af nyt sundhedsfagligt personale.

Ud fra patienternes synspunkt giver kontrolforløbene grundlag for

- dialog med det sundhedsfaglige personale
- mulighed for at gøre opmærksom for behov for rehabiliteringstiltag/genoptræning
- tryghed ved at ”nogen holder øje med mig”
- en forestilling om, at lægerne vil finde et eventuelt recidiv/en ny primærtumor.

Ud fra et sygehusøkonomisk aspekt giver kontrolforløbene grundlag for

- en indtægtskilde ud fra DRG-taksterne.

Disse grundlag (bortset fra det økonomiske perspektiv) er, som ovenfor nævnt, ikke evidensbaserede. Der er behov for at revurdere, hvordan de fremtidige kontrolforløb kan organiseres. Egne erfaringer og erfaringer fra udlandet, og data opnået ved udspørgen af patienterne bør indgå ved planlægningen af kontrolforløbene.

#### **4.1 Sundhedsfaglige aspekter**

Langt de fleste recidiver kommer inden for et til to år efter endt behandling, hvorfor der kan være grundlag for at opretholde relativt tætte kontroller (eksempelvis hver fjerde måned) de første to år, og derefter med længere intervaller. Imod dette taler, at det ikke udelukkende er ved rutinekontrollerne, at mistanken om recidiv rejses. Alternativet kan være, at patienten kun ses rutinemæssigt en gang årligt, men har mulighed for en direkte kontakt til afdelingen med henblik på kontrol samme dag eller dagen efter, at patienten måtte have oplevet et risikosymp-

tom. Dette er dog en radikal ændring af nuværende praksis. Hoved-halscancer klientellet er præget af et stort tobaks- og alkohol(mis)forbrug, og ikke alle patienter vil være trygge ved denne praksis, ej heller vil alle patienter kunne administrere et sådant forløb, med risiko for, at diagnosticeringen af et eventuelt recidiv/en ny primærtumor forsinkes. En sådan praksisændring vil medføre behov for

- patientskoler, således at patienterne ved, hvilke symptomer, de skal reagere på
- adgang til direkte telefonkontakt med afdelingen til en kvalificeret sundhedsfaglig person
- mulighed for ambulant fremmøde samme dag eller førstkommende hverdag ved patient-symptominduceret recidivmistanke
- indførelse af sygeplejeambulatorier, hvor kliniske sygeplejespecialister kan varetage specielle kontrolforløb
- oplæring af praktiserende læger/speciallæger, der vil kunne varetage kontrollerne.

Et vigtigt punkt efter endt behandling er varetagelse af de behov for rehabiliterings-tiltag/genoptræning, der måtte opstå (se afsnittet om rehabilitering). Nogle af disse funktioner skal varetages i primærsektoren, hvilket taler for, at involvere egen læge/praktiserende speciallæger i kontrolforløbene. Andre specielle genoptræningsforløb vil fortsat skulle håndteres på onkologiske centre.

Kontrolforløb efter behandling for hoved-halscancer afsluttes traditionelt efter 5 år. Imidlertid har den øgende incidens af hoved-halscancer og den forbedrede overlevelsesrate medført at flere og flere patienter oplever normalvævs komplikationer, som indtræder år efter afsluttet behandling. Det gælder blandt andet stråleinduceret hypothyroidisme (Ron and Brenner 2010) og hypofyseinsufficiens (Snyers et al. 2009). Disse komplikationer er dosis- og tidsafhængige, og nyere undersøgelser har dokumenteret, at nye tilfælde kan optræde livslangt. Der er også risiko for påvirkning af aa. carotideae efter strålebehandling, medførende risiko for stenose (Pereira Lima et al. 2010, Protack et al. 2007). På grund af senkomplikationernes påvirkning af hele organismen og patientens samlede livskvalitet er man landet over ved at etablere rehabiliterings- eller senfølgeambulatorier på de onkologiske centre med henblik på kontrol af patienter med behov for permanent hormonsubstitution.

Erfaringerne fra disse centre må vise, om man på et senere tidspunkt kan overlade kontrollerne til primærsektoren, men på baggrund af vores nuværende viden, må det forventes, at en større gruppe af kontrolpatienter bør følges helt op til 10 år efter endt behandling.

## 4.2 Patientmæssige aspekter

Patienterne vil primært have et reduceret tidsforbrug til fremmøde på hospitalet i forbindelse med rutinekontroller. Sandsynligheden for at finde et recidiv hos den asymptomatiske, velbefindende patient er lav. En andel af patienterne angiver, at de er trygge ved disse kontroller, selvom det jo kan siges at være en falsk tryghed, da kun en lille andel af recidiverne findes herved. Det må ikke glemmes, at en del patienter finder det psykisk belastende at møde til kontrol og derved blive mindet om det tidligere sygdomsforløb. Det optimale vil være, at kontrolforløbene planlægges individuelt, under hensyntagen til den enkelte patients risiko for recidiv/ny primærtumor, således at lavrisikopatienter kan følges i primærsektoren baseret på egenkontrol ud fra et velinformeret grundlag, hvorimod højrisikopatienter kan følges på en højt specialiseret enhed.

De skitserede ændringer vil medføre et behov for en sikring af et sammenhængende forløb, hvor tjeklister, skriftligt informationsmateriale til patienter/primærsektor, og tættere kontakt til primærsektoren og kommuner skal indarbejdes.

En ændring af kontrolforløbene i retning af væsentligt færre rutinemæssigt planlagte patientfremmøder vil få indflydelse på hospitalsenhedernes økonomi, i form af ”tabte” DRG-kroner. Det ligger uden for DAHANCA’s rammer at evaluere yderligere på det område.

Der foreligger to patientgrupper: 1) Patienter behandlet med kurativ intention, og 2) patienter behandlet i palliativt øjemed. Der kan sandsynligvis planlægges 2 forskellige modeller for kontrolforløb, dette bør evalueres yderligere.

### **4.3 Forskningsindsat målrettet udvikling af nye forløb**

Den manglende evidens for at planlægge de optimale forløb nødvendiggør en væsentlig øgning i prospektive, kontrollerede undersøgelser om de oven for nævnte sundhedsfaglige og patientrelaterede aspekter. Der bør initieres en række ph.d. projekter, der belyser disse. Ligeledes vil det være formålstjenligt at initiere nogle projekter, der ud fra de data, der er til stede i DAHANCA-databasen kan belyse recidivmønstre, patientinduceret udredning for mistanke, andel af recidivpatienter med kurabelt recidiv med mere, således at disse data kan indgå i den videre planlægning af kontrolforløbene.

### **4.4 Hvad kan gøres her og nu?**

Indledningsvis bør sikres, at der på landsdækkende niveau opnås enighed om hvordan forløbene skal administreres aktuelt.

Det bør ligeledes sikres, at DAHANCA’s kliniske kvalitetsdatabase løbende ajourføres, således at de foreliggende data prospektivt kan benyttes til optimering af forløbene.

Indtil der foreligger nye retningslinjer, må de nuværende retningslinjer videreføres.

Initiativer på længere sigt skal sikre, at der:

- etableres patientskoler
- udarbejdes ensartet skriftligt informationsmateriale til patienter og sundhedsfagligt personale i primærsektoren
- etableres mulighed for direkte patientkontakt til de hospitalsenheder, der varetager udredning af mulige recidiver/nye primærtumorer, enten per telefon eller ved ”walk-in ambulatorier”
- iværksættes de anførte forskningsinitiativer
- gradvis indføres nye sygdomsspecifikke kontrolforløbsmodeller.

Afslutningsvis må siges, at ovenforstående modeller indebærer en relativt drastisk ændring af de nuværende forhold. Det kan ikke forventes, at ændringerne kan indføres her og nu, ligesom der vil være behov for løbende justeringer af modellerne.

## 5. Referencer

- (2007) RTOG 0522: a randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin versus concurrent accelerated radiation, cisplatin, and cetuximab [followed by surgery for selected patients] for Stage III and IV head and neck carcinomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 5:79-81
- (2010a) Lov om social service (Serviceloven). LBK nr 1096:
- (2010b) Sundhedsloven. LBK nr. 913:
- Agrawal A, deSilva BW, Buckley BM et al (2004) Role of the physician versus the patient in the detection of recurrent disease following treatment for head and neck cancer. *Laryngoscope* 114:232-235
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16:1310-1317
- Ambrosch P (2007) The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15:82-88
- Andersen M, Eriksen JG, Andersen LJ (2009) The need of enteral nutrition following concomitant weekly low-dose cisplatin to locally advanced HNSCC. Pre-meeting of the 2nd International conference on Innovative Approaches in Head & Neck Oncology, Barcelona.
- Andersen ZJ, Lassen CF, Clemmensen IH (2008) Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 44:1950-1961
- Ang KK, Harris J, Wheeler R et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24-35
- Anneroth G, Hansen LS (1984) A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 92:448-468
- Association of the Nordic Cancer Registries (2010) NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence, and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.7. [www.ancr.nu](http://www.ancr.nu).
- Banks ER, Frierson HF, Jr., Mills SE et al (1992) Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 16:939-946
- Barnes L, Evenson JE, Reichart P et al (2005) WHO international classification of tumours. Pathology & Genetics. Head and neck tumours.
- Baujat B, Audry H, Bourhis J et al (2006) Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:47-56



- Becker M (1998) Larynx and hypopharynx. *Radiol Clin North Am* 36:891-920, vi
- Becker M, Zbaren P, Laeng H et al (1995) Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology* 194:661-669
- Beitler JJ, Cooper JS (2009) Seduction by induction? *J Clin Oncol* 27:9-10
- Bentzen J, Johansen J, Kristensen CA et al (2008) Nasopharyngeal cancer treated with accelerated radiotherapy in combination with hypoxic modification (nimorazole) and weekly cisplatin. Results from the first 45 patients treated according to the DAHANCA14 guidelines. *Radiother Oncol* 88 (Suppl 2):S262-
- Bentzen JK, Ockelmann HH, Albeck H et al (1991) Nasopharyngeal carcinoma treated at the Finsen Institute, Copenhagen 1965-1985: survival and some prognostic factors. *Laryngoscope* 101:635-642
- Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM et al (2005) Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 23:5560-5567
- Bernier J, Bentzen SM (2003) Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: pioneering new opportunities in head and neck oncology. *Eur J Cancer* 39:560-571
- Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al (2008) Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 19:142-149
- Bernier J, Schneider D (2007) Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer* 43:35-45
- Berthelsen AK, Holm S, Loft A et al (2005) PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1167-1175
- Bhowmik KT, Safaya A, Sharma R et al (2009) Concomitant chemoradiotherapy in advanced head and neck cancers: Safdarjang hospital experience. *Radiother Oncol* 58 (Suppl 1):S16-
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM et al (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282-3287
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21-28

- Bourhis J (1999) Nasopharyngeal carcinoma. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (eds) Head and neck cancer. A multidisciplinary approach, Lippincott-Raven, Philadelphia
- Bourhis J, Calais G, Lapeyre M et al (2004) Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). *Semin Oncol* 31:822-826
- Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J et al (2006a) Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 24:2873-2878
- Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B et al (2007) Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 19:188-194
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al (2006b) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368:843-854
- Boysen M, Natvig K, Winther FO et al (1985) Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Otolaryngol* 14:211-214
- Bradley PJ, Mackenzie K, Wight R et al (2009) Consensus statement on management in the UK: transoral laser assisted microsurgical resection of early glottic cancer. *Clin Otolaryngol* 34:367-373
- Brizel DM, Esclamado R (2006) Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. *J Clin Oncol* 24:2612-2617
- Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ et al (2001) Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 23:579-589
- Bryne M, Koppang HS, Lilleng R et al (1992) Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol* 166:375-381
- Budach V, Stuschke M, Budach W et al (2005) Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23:1125-1135
- Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6:28-
- Carroll WR, Locher JL, Canon CL et al (2008) Pretreatment swallowing exercises improve swallow function after chemoradiation. *Laryngoscope* 118:39-43

- Cellai E, Frata P, Magrini SM et al (2005) Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1378-1386
- Chajon EA, Garcia-Berrocal MI, De la Fuente C et al (2005) Toxicity and compliance with a chemoradiotherapy schedule for advanced nasopharyngeal carcinoma: a single institution experience using the Intergroup 0099 study regimen. *Acta Oncol* 44:85-86
- Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al (2005) Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97:536-539
- Chan AT, Teo PM, Ngan RK et al (2002) Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20:2038-2044
- Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF et al (2008) Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 26:612-619
- Chen Z, King W, Pearcey R et al (2008) The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 87:3-16
- Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY et al (2000) Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1323-1330
- Chevalier D, Laccourreye O, Brasnu D et al (1997) Cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:364-369
- Chua DT, Sham JS, Au GK et al (2002) Concomitant chemoradiation for stage III-IV nasopharyngeal carcinoma in Chinese patients: results of a matched cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:334-343
- Chua DT, Sham JS, Choy D et al (2001) Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the Queen Mary Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1219-1228
- Chua DT, Sham JS, Choy D et al (1998) Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 83:2270-2283
- Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL et al (1984) Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 54:2995-3001

- Cummings B, Keane T, Pintilie M et al (2007) Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 85:7-16
- Curran D, Giralt J, Harari PM et al (2007) Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 25:2191-2197
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356:1944-1956
- DAHANCA (2007) Randomized DAHANCA 19 study. <http://www.Dahanca.dk>.
- de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA et al (2007) Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 64:266-272
- Deasy JO, Moiseenko V, Marks L et al (2010) Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S58-S63
- Decker J, Goldstein JC (1982) Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 306:1151-1155
- Denis F, Garaud P, Bardet E et al (2003) Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:93-98
- Dey P, Arnold D, Wight R et al (2002) Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002027-
- Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK et al (2010) Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:449-453
- Dische S, Saunders M, Barrett A et al (1997) A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44:123-136
- Dobrowsky W, Naude J (2000) Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 57:119-124
- Dreizen S, Brown LR, Daly TE et al (1977) Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res* 56:99-104
- Eida S, Sumi M, Yonetsu K et al (2003) Combination of helical CT and Doppler sonography in the follow-up of patients with clinical N0 stage neck disease and oral cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:312-318
- Eisbruch A (2009) Radiotherapy: IMRT reduces xerostomia and potentially improves QoL. *Nat Rev Clin Oncol* 6:567-568

- Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J (2005) The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol* 74:93-100
- Fakhry C, Westra WH, Li S et al (2008) Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100:261-269
- Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT et al (1993) T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:605-611
- Ferlito A, Recher G (1980) Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx: a clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 46:1617-1630
- Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO et al (2002) Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 38:747-751
- Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE et al (2008) Neck dissection for laryngeal cancer. *J Am Coll Surg* 207:587-593
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091-2098
- Friborg JT, Melbye M (2002) [Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma]. *Ugeskr Laeger* 164:5908-5911
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:7-16
- Gallo A, de VM, Mancio V et al (2002) CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 112:370-374
- Gaziano JE (2002) Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control* 9:400-409
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al (2000) Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92:709-720
- Giro C, Berger B, Bolke E et al (2009) High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 90:166-171
- Grau C, Specht LK, Hansen HS et al (1997) [Centralized follow-up of patients treated for head and neck cancer]. *Ugeskr Laeger* 159:1104-1108

- Gupta T, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S et al (2009) Radical radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-institution experience. *Head Neck Oncol* 1:17-
- Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D et al (2007) The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol* 127:988-992
- Hansen HS, Overgaard J, Vendelboe-Johansen L et al (2000) Treatment of nasopharyngeal cancer in Denmark: outcome and results. *Clin Otolaryngol* 25:80-
- Helliwell TR (2000) ACP Best Practice No 157. Guidelines for the laboratory handling of laryngectomy specimens. *J Clin Pathol* 53:171-176
- Helliwell TR, Woolgar JA (2005) Minimum dataset for histopathology reports on Head and Neck carcinomas and salivary neoplasms.
- Hellquist H, Olofsson J (1989) Spindle cell carcinoma of the larynx. *APMIS* 97:1103-1113
- Henk JM (1997) Controlled trials of synchronous chemotherapy with radiotherapy in head and neck cancer: overview of radiation morbidity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9:308-312
- Herrero R, Castellsague X, Pawlita M et al (2003) Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 95:1772-1783
- Hintz BL, Kagan AR, Nussbaum H et al (1981) A 'watchful waiting' policy for in situ carcinoma of the vocal cords. *Arch Otolaryngol* 107:746-751
- Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J et al (2005) Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 23:8636-8645
- Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z et al (2002) A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol* 62:1-10
- Ho KF, Swindell R, Brammer CV (2008) Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly Cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK. *Acta Oncol* 47:1513-1518
- Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Voss PJ et al (2009) Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography. *J Cancer Res Clin Oncol* 135:753-759
- Hoover LA, Wortham DG, Lufkin RB et al (1987) Magnetic resonance imaging of the larynx and tongue base: clinical applications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97:245-256
- Horiot JC, Bontemps P, van den BW et al (1997) Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of

- advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 44:111-121
- Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T et al (1992) Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25:231-241
- Hustinx R, Lucignani G (2010) PET/CT in head and neck cancer: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:645-651
- Hwang TZ, Jin YT, Tsai ST (1998) EBER in situ hybridization differentiates carcinomas originating from the sinonasal region and the nasopharynx. *Anticancer Res* 18:4581-4584
- International Nasopharynx Cancer Study Group (1996) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:463-469
- Jackson SM, Weir LM, Hay JH et al (1997) A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 43:39-46
- Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D et al (1973) Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12:1-8
- Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J (2007) Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 84:5-10
- Jorgensen K, Godballe C, Hansen O et al (2002) Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol* 41:69-76
- Kaanders JH, Hordijk GJ (2002) Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 63:299-307
- Kacker A, Wolden S, Pfister DG et al (2003) Cancer of the larynx. In: Myers EN, Suen JY, Myers JN et al (eds) *Cancer of the head and neck*, Saunders - Elsevier, Philadelphia
- Karim AB, Afra D, Cornu P et al (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:316-324
- Karkos PD, Papouliakos S, Karkos CD et al (2009) Current evaluation of the dysphagic patient. *Hippokratia* 13:141-146
- Kothari P, Trinidade A, Hewitt RJ et al (2010) The follow-up of patients with head and neck cancer: an analysis of 1,039 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*

- Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al (2004) The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 22:4604-4612
- Larsen SR, Johansen J, Sorensen JA et al (2009) The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 38:657-662
- Lassen P (2010) The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol* 95:371-380
- Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S et al (2009) Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 27:1992-1998
- Lee AW, Sze WM, Yau TK et al (2001) Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation (6 fractions per week) in comparison with conventional fractionation (5 fractions per week): report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 58:121-130
- Lee AW, Tung SY, Chua DT et al (2010) Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 102:1188-1198
- Lee AW, Yau TK, Wong DH et al (2005) Treatment of stage IV(A-B) nasopharyngeal carcinoma by induction-concurrent chemoradiotherapy and accelerated fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1331-1338
- Leslie A, Fyfe E, Guest P et al (1999) Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr* 23:43-49
- Lester SE, Wight RG (2009) 'When will I see you again?' Using local recurrence data to develop a regimen for routine surveillance in post-treatment head and neck cancer patients. *Clin Otolaryngol* 34:546-551
- Liao XB, Mao YP, Liu LZ et al (2008) How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1368-1377
- Lonneux M, Hamoir M, Reychler H et al (2010) Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 28:1190-1195
- Manikantan K, Khode S, Sayed SI et al (2009) Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 35:724-732
- Marcial VA, Pajak TF, Chang C et al (1987) Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:41-47



- Matras R, Specht L, Hillerup S (2008) Fokussanering før strålebehandling. *Danish Dental Journal* 112:502-510
- Melchers LJ, Van WE, Beurskens CH et al (2009) Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology: a qualitative study into the use of the Therabite. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38:947-954
- Misono S, Rue T, Rajendran J et al (2010) Effects of upstaging from PET scan on survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 32:1283-1287
- Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ et al (2003) Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1219-1230
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:127-136
- O'Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PA (2003) Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Radiother Oncol* 66:323-326
- Olmi P, Crispino S, Fallai C et al (2003) Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:78-92
- Olmi P, Fallai C, Colagrande S et al (1995) Staging and follow-up of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging versus computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:795-800
- Orvidas LJ, Olsen KD, Lewis JE et al (1998) Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head Neck* 20:197-203
- Overgaard J (2007) Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 25:4066-4074
- Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP et al (1989) Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1065-1068
- Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M et al (1998) A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol* 46:135-146
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al (2003) Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362:933-940

- Ozyar E, Ayhan A, Korcum AF et al (2004) Prognostic role of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 and interleukin-10 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Invest* 22:483-491
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C et al (1994) Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 86:265-272
- Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM et al (1997) Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1011-1021
- Pauloski BR (2008) Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19:889-928, x
- Pereira Lima MN, Biolo A, Foppa M et al (2010) A prospective, comparative study on the early effects of local and remote radiation therapy on carotid intima-media thickness and vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with head and neck and prostate tumors. *Radiother Oncol*
- Peretti G, Piazza C, Bolzoni A (2006) Endoscopic treatment for early glottic cancer: indications and oncologic outcome. *Otolaryngol Clin North Am* 39:173-189
- Peterson DE, Doerr W, Hovan A et al (2010) Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 18:1089-1098
- Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al (2006a) American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 24:3693-3704
- Pfister DG, Su YB, Kraus DH et al (2006b) Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 24:1072-1078
- Piazza C, Cocco D, De BL et al (2010) Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:409-414
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355:949-955
- Pignon JP, le MA, Maillard E et al (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14
- Pinto LH, Canary PC, Araujo CM et al (1991) Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:557-562

- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al (2007) Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1705-1715
- Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ et al (2001) A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 60:113-122
- Protack CD, Bakken AM, Saad WE et al (2007) Radiation arteritis: a contraindication to carotid stenting? *J Vasc Surg* 45:110-117
- Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH et al (2009) Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 90:172-176
- Raab-Traub N (2002) Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 12:431-441
- Rades D, Fehlauer F, Sheikh-Sarraf M et al (2008) Toxicity of two cisplatin-based radiochemotherapy regimens for the treatment of patients with stage III/IV head and neck cancer. *Head Neck* 30:235-241
- Razak AR, Siu LL, Liu FF et al (2010) Nasopharyngeal carcinoma: the next challenges. *Eur J Cancer* 46:1967-1978
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al (2002) Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:751-758
- Ron E, Brenner A (2010) Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat Res* 174:877-888
- Rosenquist K (2005) Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl* 1-66
- Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A (2006) Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 24:2636-2643
- Sadri M, McMahon J, Parker A (2006) Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263:843-852
- Scarpace SL, Brodzik FA, Mehdi S et al (2009) Treatment of head and neck cancers: issues for clinical pharmacists. *Pharmacotherapy* 29:578-592
- Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J et al (2008) Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:8-16
- Schwartz DL, Barker J, Jr., Chansky K et al (2003) Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? *Head Neck* 25:990-999

- Shulman DH, Shipman B, Willis FB (2008) Treating trismus with dynamic splinting: a cohort, case series. *Adv Ther* 25:9-16
- Skladowski K, Maciejewski B, Golen M et al (2000) Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 55:101-110
- Slootweg PJ (2005) Complex head and neck specimens and neck dissections. How to handle them. *J Clin Pathol* 58:243-248
- Slootweg PJ, DeGroot JAM (1999) Surgical pathological anatomy of head and neck specimens.
- Snyers A, Janssens GO, Twickler MB et al (2009) Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1343-1351
- Sobin LH, Wittekind C (2002) TNM classification of malignant tumours. 6th ed:
- Specht L, Berthelsen AK, Loft A (2011) PET/CT til radioterapi. In: Hesse B, Loft A, Christensen CB (eds) *Klinisk Nuklearmedicin*, Copenhagen
- Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW et al (2010) Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 68:1732-1739
- Stenson KM, Maccracken E, List M et al (2000) Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:371-377
- Sumi M, Kimura Y, Sumi T et al (2007) Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *J Magn Reson Imaging* 26:1626-1633
- The Association of the Nordic Cancer Registries (2010) NORDCAN. [www-dep.iarc.fr/nordcan.htm](http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm).
- Tucker HM (1998) "Exploratory" surgery for advanced carcinoma of the larynx: a relatively safe approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:388-390
- Udvalg nedsat af Dansk Selskab for Hoved-og Halskologi 2003 (2003) Behandling af orale planocellulære karcinomer. [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk).
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695-1704
- Wei WI, Sham JS (2005) Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 365:2041-2054
- Woolgar JA, Rogers S, West CR et al (1999) Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol* 35:257-265
- Yu MC, Yuan JM (2002) Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 12:421-429

Yun HJ, Bogaerts J, Awada A et al (2007) Clinical trial design limitations in head and neck squamous cell carcinomas. *Curr Opin Oncol* 19:210-215

Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G et al (2004) Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 96:1714-1717