



**MEDICINSKA FAKULTETEN**

Lunds universitet

Avdelningen för logopedi, foniatri och audiologi  
Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund

# **Behandlingsresultat av radioterapi och laserterapi hos patienter med tidig glottisk cancer**

En retrospektiv journalstudie 1998 – 2010 vid Skånes universitetssjukhus

Nathalie Clarhed

Logopedutbildningen, 2012

Vetenskapligt arbete, 30 högskolepoäng

Handledare: Roland Rydell, överläkare, docent

## SAMMANFATTNING

Såväl radioterapi (RT) som laserterapi/kirurgi (LT) används med framgång som primärbehandling för tidig glottisk larynxcancer men vilken metod som föredras varierar mellan olika kliniker runtom i världen. Evidensbaserad forskning och konsensus saknas.

Mellan 1998 och 2010 har 369 patienter insjuknat i larynxcancer i Södra sjukvårdsregionen och finns registrerade vid Skånes universitetssjukhus (SUS). För dessa patienter har en komplett registrering av tumörlokalisering och tumörstadium saknats. Syftet med denna journalstudie var att kartlägga patientdata för att göra det möjligt att studera behandlingsresultaten av radioterapi respektive laserterapi för samtliga med glottiska tumörer i stadium T1 och T2 beträffande tumörkontroll och överlevnad. Därefter har resultaten av de båda behandlingsmetoderna jämförts. Data har registrerats via genomgång av patientjournaler i Skånes gemensamma journalsystem Melior.

Studien visar inga avgörande skillnader mellan RT och LT. Det framgår dock att man vid SUS använder LT i större utsträckning än vid många andra kliniker i Sverige och i världen. Siffrorna pekar på att detta inte har inneburit sämre behandlingsresultat för patienterna.

Baserat på resultatet dras slutsatsen att det utifrån materialet inte går att göra en säker bedömning till fördel för endera behandlingsmetoden. Däremot ger studien grund för antagandet att användandet av LT bör kunna utökas till att omfatta fler tumörer än vad som är fallet på många håll idag. Detta skulle kunna leda till minskat patientlidande och mindre samhällskostnader.

Mer forskning behövs inom området, framförallt i form av randomiserade studier samt utarbetande av ett mer relevant klassifikationssystem.

**Nyckelord:** larynxcancer, glottisk, radioterapi, laserterapi, tumörklassifikation, tumörkontroll, överlevnad, konsensus, evidens

# INNEHÅLL

INLEDNING .....	1
Bakgrund .....	1
Klassifikation enligt Union for International Cancer Control.....	2
Riktlinjer, tidigare forskning och evidens .....	2
American Society of Clinical Oncology (ASCO) .....	3
Cochrane Collaboration .....	4
Evidensnivå för ASCOs riktlinjer.....	5
Shanxi Medical University .....	5
University of Florida .....	6
Medical University of Vienna .....	7
Leiden University Medical Center .....	7
University Medical Center Groningen .....	9
Syfte och frågeställningar.....	10
METOD.....	11
Journalgenomgång .....	11
Inklusionskriterier.....	11
Procedur.....	11
Tolkning av journaler samt hantering av organisatoriska avvikelser .....	12
Dataanalys och statistiska beräkningar .....	13
Etiska aspekter.....	13
RESULTAT .....	14
Analys av journaler .....	14
DISKUSSION .....	20
Metoddiskussion.....	20
Resultatdiskussion.....	20
Recidiv .....	21
Laryngektomi.....	21
Sjukdomsspecifik överlevnad.....	22
Sammanfattning.....	22
Slutsatser .....	23

Vidare forskning.....	23
TACK.....	25
REFERENSER.....	26

# INLEDNING

## Bakgrund

Glottiska tumörer upptäcks vanligen relativt tidigt då heshet ofta är första symptomet. Om sjukdomen behandlas i ett tidigt skede är prognosen för överlevnad god även om behandlingen ibland kan bli tidskrävande (Baron & Remacle, 2008). T1-tumörer har i Sverige en relativ 5-årsöverlevnad på 90 % - 95 % och för T2-tumörer är siffran 70 % - 80 %. Siffrorna gäller både vid behandling med laserterapi (LT) och med radioterapi (RT) (Regionalt onkologiskt centrum, Uppsala/Örebroregionen, 2008).

Behandling av glottiska T1 och T2 har främst kurativt syfte, men målet är att patienten ska bli tumörfri med så mycket som möjligt av larynx sparad och därmed även minsta möjliga påverkan på röstkvalité och sväljförmåga. Ett sekundärt mål är att minska behandlingskostnaden (Mendenhall, Werning, Hinerman, Amdur & Villaret, 2004).

När man talar om överlevnad och tumörkontroll kan valet av begrepp för att beteckna tumörremission diskuteras. Eftersom det endast krävs ett fåtal kvarvarande cancerceller för att sjukdomen ska återkomma, kvarstår risken för recidiv efter det att patienten blivit tumör- och symptomfri. Detta innebär att det tar tid innan patienten löper samma risk att avlida som befolkningen i övrigt och därmed skulle kunna räknas som botad (Socialstyrelsen, Cancer i siffror 2009). Studier utgår oftast från 2- och 5-årsuppföljning, då mer än 95 % av patienter som drabbas av recidiv gör det inom en 5-årsperiod (Mendenhall, Werning, Hinerman, Amdur & Villaret, 2004), och termerna "tumörfri" och "tumörkontroll" används istället för termen "botad".

Såväl öppen kirurgi som radioterapi och laserterapi har länge varit accepterade behandlingsmetoder för tidig glottisk larynxcancer (Hartl et.al., 2010). Silver et.al. (2009) publicerade en studie som belyser det senaste årtiondets paradigmskifte beträffande behandlingsmetoder för dessa tumörer. En genomgång av aktuell litteratur visade att öppen kirurgi inte längre utgör standardvalet för primärbehandlingsmetod av tumörer i stadium T1, T2 samt cancer in situ (Tis), utan sparas istället som reservbehandling av residualtumörer och recidiv. Antalet laryngektomier har därför minskat stadigt under de senaste tio åren. En förbättring av radioterapitekniken och utvecklingen av transoral laserterapi har gjort att dessa metoder sedan en tid tillbaka visar samma resultat som öppen kirurgi beträffande tumörkontroll och överlevnad men bättre resultat för parametrar som har med livskvalité att göra (Genden, 2006; Silver, Beitler, Shaha, Rinaldo & Ferlito, 2009).

Sedan 1970-talet har laserterapi successivt börjat användas som behandlingsmetod för tidig glottisk cancer vid sidan av radioterapi (Feng, Wang & Wen, 2011; Rydell, Schalén, Fex & Elner, 1995; Strong, 1975). En fråga som aktualiserats i samband med detta är huruvida laserterapi ger lika bra eller bättre resultat än radioterapi. Förespråkare av radioterapi menar att den resulterar i bättre larynxfunktion, särskilt avseende rösten. De som rekommenderar laserterapi lyfter fram argument som kortare behandlingstid, mindre kostnader samt att man undviker strålningsrelaterade akuta och kroniska biverkningar. Dessutom kan laserterapi upprepas vid behov och radioterapi kan på så vis sparas som reservbehandling om operationen skulle lämna kvar en residualtumör (Thurner et.al., 2007).

Många studier inom området har utförts vid stora sjukhus med tillgång till specialister och utrustning som inte finns tillgänglig inom vården i allmänhet. Dock kan utrustning få större spridning världen över om man lyckas visa på dess positiva effekter för behandlingsresultatet (Silver et.al., 2009). I en artikel visar Hartl et.al. (2011) att forskning inom fältet saknar tillräcklig evidens. Studier som gjorts har ofta genererat olika resultat sinsemellan och det finns många som konstaterat att det inte föreligger några skillnader beträffande tumörkontroll och överlevnad mellan de båda behandlingsmetoderna. Författarna till artikeln menar att val av behandlingsmetod idag baseras på läkarens subjektiva uppfattning om vilken metod som ger det mest önskvärda resultatet. Det finns därmed ett behov av ytterligare forskning i sökandet efter kriterier att utgå från när behandlingsmetod ska beslutas.

## **Klassifikation enligt Union for International Cancer Control**

Klassificering av tumören är nödvändigt eftersom mycket små skillnader i storlek och utbredning kan ha en avgörande betydelse för prognos och val av behandling (Saba, Wadsworth, Beitler & Khuri, 2011).

Union for International Cancer Control (UICC) är en internationell organisation grundad 1933 som arbetar för att bekämpa cancer. Organisationen har utarbetat ett globalt accepterat klassifikationssystem för cancertumörindelning, TNM-systemet. Syftet är att klassifikationen ska underlätta val av behandlingsmetod samt utgöra en grund för bedömning av prognos och förväntad behandlingseffekt (Union for International Cancer Control [UICC], Healthcare professionals, n.d.). Systemet är baserat på anatomisk indelning. T står för tumör och beskriver primärtumörens lokalisering. N står för körtel och beskriver lymfkörtelinvolvering. Slutligen beskriver M huruvida metastasering föreligger eller ej. Ur denna grundläggande indelning tillkommer subgrupperingar som för glottisk larynxcancer ser ut som följer:

- T1a – tumör som enbart berör det ena stämbandets rörlighet
- T1b – tumör som involverar båda stämbanden, normal stämbandsrörlighet
- T2 – tumör som har sub- och/eller supraglottisk utbredning, med eller utan nedsatt stämbandsrörlighet
- T3 – tumör begränsad till larynx med upphävd stämbandsrörlighet
- T4 – tumör som har trängt igenom thyroideabrosket och växer utanför larynx (Hermanek & Sobin, 1987)

Genom klinisk bedömning får läkarna ett beslutsunderlag vid val av primär behandlingsmetod. Klassificeringen, före behandlingsstart, sker baserat på undersökningar, biopsiresultat och bilddiagnostik (CT och MRI). Genom radikal kirurgi är det möjligt att klassificera tumören mer detaljerat än vid enbart klinisk bedömning och det underlättar uppföljning och beslutande om eventuell postoperativ behandling (UICC, How to use TNM, n.d.).

## **Riktlinjer, tidigare forskning och evidens**

Det finns idag ett flertal studier som granskat litteratur och tidigare studier av respektive behandlingsmetod i syfte att finna det optimala behandlingsalternativet för tidiga glottiska cancertumörer. Ämnesområdet saknar dock randomiserade studier varför jämförelse mellan RT och LT måste baseras på forskningsresultat från icke-randomiserad forskningsdesign. Som

påtalats varierar åsikten om bästa behandlingsmetod mellan och inom olika länder (Dey, Arnold, Wight, Kelly & McKenzie, 2009) och denna brist på konsensus bibehålls på grund av avsaknaden av tillräcklig evidens för att kunna ta fram allmängiltiga riktlinjer för hantering av dessa tumörer.

### **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

I USA ha försök gjorts att fastställa kliniska riktlinjer. 2006 gav American Society of Clinical Oncology ut riktlinjer för behandling av larynxcancer framtagna av en noga utvald expertpanel (Pfister et.al., 2006). Riktlinjerna syftar till att uppnå tumörkontroll och överlevnad för tumörer i stadium T1 och T2 samtidigt som så mycket som möjligt av larynx sparas. Expertpanelen har gjort en systematisk genomgång av tidigare studier och befintlig litteratur. Analysen av detta material ligger till grund för rekommendationerna.

#### *Sammanställning av American Society of Clinical Oncologys rekommendationer, T1 och T2:*

- För glottiska tumörer i stadium T1a och T1b rekommenderas transoral kirurgi (med eller utan laser) eller RT, med tillägget att det förstnämnda endast kan användas i utvalda fall. Anledningen till rekommendationen är att de studier som granskats visat samma resultat för dessa behandlingsmetoder. Öppen kirurgi ska bara utnyttjas i exceptionella fall. Transoral kirurgi anses mer ekonomiskt fördelaktigt än RT och bör därför användas när det bedöms vara lämpligt. Dessutom kan då RT sparas som kompletterande behandling vid förekomst av residuumtumör eller recidiv.
- För glottiska tumörer i stadium T2 rekommenderas öppen kirurgi eller RT. LT kan användas i utvalda fall då tumörens invasion och lokalisation gör det lämpligt. Anledningen till rekommendationen är att litteraturgenomgången visat att öppen kirurgi ger bäst tumörkontroll, dock med större komplikationer och påverkan på röstkvalitén. RT har visat sig ge goda resultat för tumörkontroll och samtidigt mindre negativ röstpåverkan.  
Beträffande T2-tumörer med mycket djup invasion rekommenderas öppen kirurgi eller RT i kombination med cytostatikabehandling. Studier bekräftar att öppen kirurgi ger bättre tumörkontroll i dessa fall än enbart RT. Kombinationen med cytostatika bör dock i huvudsak begränsas till fall med lymfkörtelinvolvering.

Om röstkvalitén bedöms bli bra efter LT är denna metod effektiv och kan vara att föredra för både T1 och T2. Om tumörens lokalisation och vävnadsinvolvering är sådan att röstkvalitén inte kan garanteras, föreslås istället RT. Vid LT ska avsikten vara att radikalt avlägsna tumören med marginal, eftersom en kombination av LT och RT kan påverka larynxfunktionen mer negativt än respektive metod för sig. Lokala recidiv efter RT kan i vissa fall hanteras med LT i syfte att spara larynx, men många gånger, framför allt vid T2-tumörer, blir laryngektomi den enda möjligheten att prioritera överlevnad.

Författarna belyser bristen på evidens, eftersom rekommendationerna bygger på resultat av icke-randomiserade studier, och menar vidare att riktlinjerna endast avser fungera som vägledning i klinik och ej som underlag till klinisk forskning.

Det faktum att tumörer i stadium T1 och T2 innefattar olika varianter och subgrupper, gör att läkare noga måste överväga varje enskilt fall i fråga om patientens individuella förutsättningar, den aktuella tumörens utseende och involvering samt tillgång till expertis och

utrustning. Detta är faktorer som i hög grad har betydelse för val av behandlingsmetod och som därför måste iaktas vid tillämpning av riktlinjerna. Huruvida läkare i USA väljer att följa riktlinjerna eller ej är valfritt (Pfister et.al., 2006).

I detta sammanhang kan det vara intressant att jämföra med dansk praxis. I Danmark har standardbehandlingen sedan länge varit RT. Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) fastslår att användande av LT i huvudsak ska begränsas till tumörer i stadium T1a och operationerna ska då ske vid något av landets fyra stora sjukhus som besitter tillräcklig kompetens inom området. Man menar även att det bör finnas dokumenterade riktlinjer för det praktiska genomförandet av operationerna. Sådana riktlinjer är på väg att utarbetas av DAHANCA:s kirurgiska experter och i väntan på dem rekommenderas i huvudsak RT som standardbehandling för tidiga glottiska cancertumörer i Danmark (Danish Head and Neck Cancer Group, 2011).

Sverige har inga nationella riktlinjer, utan här bestäms valet av behandlingsform och eventuella riktlinjer för varje enskild ort eller region. Regionalt Onkologiskt Centrum i Uppsala/Örebroregionen, ROC (2008) har utarbetat ett vårdprogram för larynxcancer. Även här ser man LT som ett alternativ till RT för T1a-tumörer och syftet måste då alltid vara kurativt för att undvika en kombination av behandlingsformer. För T1b rekommenderas RT men LT kan väljas vid speciell indikation. T2-tumörer behandlas med RT. Sammantaget erhåller de flesta patienter i dagsläget primärt RT.

På Skånes universitetssjukhus finns inga organiserade riktlinjer. Behandlingsmetod beslutas i varje enskilt fall och valet görs i huvudsak av behandlande läkare. Beslut tas på en multidisciplinär rond i samråd med patolog, onkolog, tumörkirurg och röntgenläkare (personlig kommunikation, 2012).

## **Cochrane Collaboration**

Cochrane Collaboration är ett nätverk bildat 1993 med syfte att tillhandahålla en mekanism som regelbundet granskar studier som berör viktiga kliniska debattämnen, och att sprida resultaten till en bred läsekrets. Målet är att ge information om den mest aktuella forskningen med bästa möjliga evidensnivå (Elstein, 2004; <http://www.cochrane.org/>, senast besökt mars 2012). 2010 publicerade Cochrane Collaboration en studie som, genom sökning efter randomiserade studier, avsåg ta fram material till en jämförelse av effektiviteten hos öppen kirurgi, endoskopisk kirurgi (med eller utan laser) respektive RT som behandlingsmetoder för tidig glottisk cancer. Man ville bland annat studera 5-årsöverlevnad samt recidivförekomst under en 5-årsperiod.

En noggrant systematisk sökning genomfördes mellan 2002 och 2009. Totalt granskades 962 abstrakt från studier som alla redovisat behandlingsresultat av de olika metoderna. Man fann dock endast fyra randomiserade studier av vilka bara en levde upp till kriterierna som satts för projektet, och denna studie jämförde RT med öppen kirurgi. Trots att kriterierna sammanföll framkom brister i metod, utförande och analys. Cochrane Collaboration bedömde således att resultatet ej kan räknas som tillräckligt tillförlitligt och slutsatsen av projektet blev att det inte existerar randomiserade studier med tillfredställande evidensnivå för att avgöra vilken behandlingsmetod som ger bäst resultat. Man fann två pågående randomiserade studier som jämför RT med endoskopisk excision, med eller utan laser, vars resultat inte var färdigställda under Cochrane Collaborations sista artikelsökning 2009 (Dey et.al., 2009). Dessa studier är ännu inte publicerade.



## Evidensnivå för ASCOs riktlinjer

Flera studier bekräftar bristen på evidens. Nyligen publicerades en artikel där man genom en systematisk litteraturgenomgång avsåg utvärdera evidensnivån hos de studier som ligger till grund för ASCOs riktlinjer. Fem rangordningsnivåer för evidensen valdes ut:

- I – stora randomiserade studier eller metaanalyser av randomiserade studier
- II – små randomiserade studier
- III – icke-randomiserade prospektiva studier
- IV – icke-randomiserade retrospektiva studier
- V – fallstudier utan kliniska kontroller

En fråga som studien försöker besvara lyder: *Hur ser evidensnivån ut till fördel för de olika behandlingsmetoderna som rekommenderas vid tumörer i stadium T1, respektive T2?*

För tumörer i stadium T1 påvisades i flera studier höga siffror för lokal tumörkontroll oavsett användande av RT eller endoskopisk kirurgi (med och utan LT). Man kom fram till att det i dagsläget inte finns någon studie som lever upp till nivå I eller II i evidens till stöd för någon av metoderna. ASCOs riktlinjer grundar sig som bäst på nivå III-evidens och i materialet med starkast evidens framträder ingen skillnad i lokal tumörkontroll mellan behandlingsmetoderna. Dock visade fyra studier med evidensnivå III att kostnaderna för RT är signifikant högre än för LT.

För T2-tumörer med normal stämbandsrörlighet fastslogs enligt evidensnivå III och IV att resultaten för lokal tumörkontroll är jämförbara mellan RT, LT och öppen kirurgi. LT har, baserat på evidensnivå III, visat sig ge sämre resultat för lokal tumörkontroll vid tumörer med djup infiltration och nedsatt stämbandsrörlighet jämfört med övriga T2-tumörer och studier med evidensnivå IV visar att öppen kirurgi ger bäst tumörkontroll i dessa fall, dock med mer negativ påverkan på röst- och sväljförmåga.

Jämförelsestudier av dessa slag är förenade med bias på grund av den rådande heterogeniteten inom respektive tumörgrupp, vilket bland annat gav upphov till att ASCO betonade vikten av noggrann prövning i varje enskilt fall. Det faktum att tumörer inom sin grupp kan variera stort beträffande utseende och prognos, framkommer tydligt när flera studier visar att samma behandlingsmetod genererar olika resultat för tumörer inom en och samma tumörgrupp.

Författarnas slutsatser är att evidensnivån för val av behandlingsmetod för glottiska T1- och T2-tumörer är låg och att det fortfarande är subjektiva bedömningar som ligger till grund för behandling av tidiga glottiska tumörer. Dock understryker de att ASCO med sina riktlinjer har spelat en viktig roll genom att framhäva behovet av ett multidisciplinärt teamarbete kring dessa patienter (Hartl et.al., 2011).

## Shanxi Medical University

I en studie från Kina publicerad 2011 dras slutsatsen att LT är att föredra framför RT (Feng et.al., 2011). Studien består av en metaanalys av elva studier, totalt innefattande 1135 patienter med glottisk cancer i stadium T1 och T2, klassificerade enligt TNM-systemet. Syftet var att jämföra behandlingsresultat beträffande lokal tumörkontroll men även avseende

röstskvalité och kostnad. Materialet baserar sig på studier som publicerats mellan 1990 och 2010. De ingående artiklarna har levt upp till kriterierna som satts för evidensnivå, nämligen: randomiserade studier, väldefinierade kliniska prövningar samt konsensus och expertutlåtanden.

Bland studierna fann man ingen som var randomiserad, en som var prospektiv och övriga med retrospektiv design. Av totala antalet patienter har 539 genomgått LT och 596 har behandlats med RT. Fem av de elva studierna, totalt innefattande 753 patienter (RT: 380, LT: 373), redovisade lokal tumörkontroll. En metaanalys av dessa studier kunde inte påvisa några signifikanta skillnader i tumörkontroll vid något uppföljningstillfälle. För RT varierade andelen tumörfria patienter totalt sett vid 2-, 3- och 5-årsuppföljning mellan 66 % och 95 % och för LT mellan 76 % och 96 %.

Författarna till denna studie konstaterar, som många andra, bristen på väldefinierade randomiserade och prospektiva studier, vilket gör evidensen otillräcklig. Även en signifikant heterogenitet mellan tumörgraderingarna samt skillnader i upplägget av utförd RT tas upp som problem för evidensen.

Slutsatsen dras att behandlingsmetoderna är jämförbara och ger likartade resultat för lokal tumörkontroll. Två av studierna som granskades undersökte kostnad för respektive metod. Båda visade att LT är mindre kostsamt då behandlingstiden normalt sett är en till två dagar istället för radioterapiens sex veckor. Därför väljer författarna att rekommendera LT som förstahandsval på grund av kostnadseffektiviteten, ett argument som även andra studier har lyft fram (Feng et.al., 2011; Pukander et.al., 2001).

## **University of Florida**

En studie med liknande upplägg har gjorts vid University of Florida (Mendenhall et.al., 2004). Syftet var även här att granska och jämföra relevanta forskningsresultat och utifrån dem diskutera den optimala behandlingsmetoden för glottiska tumörer i stadium T1 och T2. De studier som inkluderades var relativt stora och utförda vid institutioner med expertis inom området. Man fann likartade resultat mellan såväl RT som LT och öppen kirurgi beträffande lokal tumörkontroll och överlevnad. Lokal tumörkontroll varierade efter LT mellan 80 % och 90 % för T1 och 70 % och 85 % för T2 samt efter öppen kirurgi mellan 90 % och 95 % för T1 och mellan 70 % och 90 % för T2. Siffrorna för RT var 85 % - 94 % för T1 och 70 % - 80 % för T2. När det gäller överlevnad visar granskningen att ungefär 15 % - 20 % av patienterna hade avlidit i sjukdomen inom 5 år. I studien bedömer man att de smärre skillnader som förekommer grupperna emellan anses avspegla urvalsfel snarare än skillnader i behandlingseffekt.

Författarna konstaterar således att inga signifikanta skillnader föreligger. Man kom också fram till att risken för komplikationer inte skiljer sig signifikant mellan de som genomgått LT respektive RT. Däremot påtalas att tumörer som involverar främre kommissuren kan vara olämpliga för LT.

Följaktligen dras slutsatsen att väldefinierade T1a-tumörer kan behandlas med vilken som helst av de båda metoderna. I praktiken föredrar man på University of Florida RT för majoriteten av patienterna med dessa tumörvarianter. Övriga patienter med T1 och alla med T2 behandlas med RT och öppen kirurgi sparas till de fall där LT och RT inte ger önskat resultat samt till recidiv. Av studien framgår att 80 % av T1- och T2-tumörer på denna klinik

behandlas med RT (Hinerman, Mendenhall, Amdur, Villaret & Robbins, 2002; Mendenhall et.al., 2004).

### **Medical University of Vienna**

2007 publicerades en retrospektiv studie från Medical University of Vienna där man jämfört tre behandlingsmetoder för tidig glottisk cancer i stadium T1a; LT (n=81), RT (n=108) och endoskopisk kirurgi utan laser (n=148) (Thurner et al., 2007). Tumörklassifikationen har utgått från UICCs TNM-modell. Man har enbart inkluderat tumörer som inte berör främre kommissuren. Totalt ingick 337 patienter som alla har analyserats mellan 1948 och 1997.

Man kunde inte påvisa någon signifikant skillnad för den totala överlevnaden mellan de tre grupperna. Bland patienterna som behandlats med LT var sjukdomsspecifik överlevnad efter 5, 10 och 15 år 100 %, för kirurgi utan laser var siffrorna 100 %, 98 % och 98 % och för gruppen som behandlats med RT 96 %, 92 % och 91 %. Recidiv observerades hos totalt 18 % av patienterna (n= 60) med fördelningen LT: n= 8 (10 %), kirurgi utan laser: n= 19 (13 %) och i RT: n= 33 (30 %). Det visade sig också att tiden före återfall var signifikant kortare för patienterna behandlade med RT än för patienterna i kirurgigrupperna. 40 av de 60 recidiven uppträdde inom en 5-årsperiod.

Totalt avled 12 patienter av sjukdomen, varav 2 behandlats med kirurgi utan laser och 10 med RT. Ingen i LT-gruppen avled till följd av sjukdomen och siffrorna innebär en signifikant skillnad till fördel för kirurgigrupperna.

Mot bakgrund av dessa siffror ifrågasätter författarna det relativt vedertagna antagandet att LT och RT ger lika goda behandlingsresultat för tidig glottisk cancer beträffande tumörkontroll och överlevnad. De menar att detta har lett till att för- och nackdelar med respektive behandlingsform idag främst diskuterats avseende skillnader i livskvalité, och då oftast röstpåverkan. Den slutsats som dras är att LT är att föredra som primärbehandling och att RT bör sparas till de patienter för vilka kirurgi innebär en risk eller till dem som önskar avstå från operation av annan anledning (Thurner et al., 2007).

Silver et.al. (2009) lyfter fram en svaghet med studiens utformning, nämligen det faktum att den sträcker sig över 50 år och att teknologin och sättet att klassificera tumörer under denna tid har genomgått drastiska förändringar. Jämförelse av resultat utifrån sådana förutsättningar är förenat med bias.

### **Leiden University Medical Center**

Vid Leiden University Medical Center i Nederländerna introducerades laserkirurgi 1996 och sedan dess och fram till 2007 har 189 patienter behandlats för glottisk cancer i stadium T1 (Sjögren, Langeveld & Baatenburg de Jong, 2008). 181 av patienterna har ingått i en studie, 143 T1a (79 %) och 38 T1b (21 %). Man har jämfört behandlingsresultaten både inom den egna studien och med resultat från en sammanställning av andra studier.

Patienterna delas in i tre grupper: T1a LT, T1a RT samt T1b RT (endast två fall av de 38 med T1b behandlades med LT). Av de 143 patienterna med T1a behandlades 51 % (n= 73) med LT och 49 % (n= 70) behandlades med RT. 12 av 73 patienter hade kvarvarande tumör efter

LT och behövde kompletterande behandling. 4 av dessa behandlades med LT och 8 med RT. Ingen patient som behandlats med RT behövde ytterligare behandling för residualtumör efter primärbehandlingen.

28 patienter av de totalt 181 drabbades av recidiv (15 %). Andelen recidiv inom vardera tumörgruppen var i stort sett lika; för T1a 15 % (n= 22) och för T1b 16 % (n= 6). Inom T1a-gruppen visade sig dock en skillnad i antal recidiv mellan LT- och RT-grupperna; RT: 21 % (n= 15) och LT: 10 % (n= 7).

Från T1a-gruppen som erhöll RT genomgick 14 % (n= 10) laryngektomi och för T1b-gruppen var siffran 8 % (n= 3). Bland dem med tumör T1a som behandlats med LT behövde ingen laryngektomeras.

Vid analystillfället hade 38 av de 181 patienterna avlidit (21 %). T1b-gruppen hade dubbelt så många dödsfall (32 %) mot T1a (LT: 16 %, RT: 19 %). Endast 6 av dödsfallen var dock tumörrelaterade och bland dem fann man ingen skillnad mellan T1a och T1b. Däremot var primärbehandlingen RT i 5 av de 6 fallen. För hela materialet var 5-årig lokal tumörkontroll 89 % och sjukdomsspecifik överlevnad nådde totalt upp i 98 %. Resultaten för lokal kontroll var dock sämre inom RT-gruppen (RT: 79 %, LT: 90 %) och var så även när T1a-gruppen analyserades separat (RT: 75 %, LT: 89 %).

Studien lägger stor vikt vid problematiken med att inte ha randomiserade studier som utgångspunkt vid jämförelse. Även om båda behandlingsformerna visat sig effektiva för tumörkontroll, är direkta jämförelser dem emellan komplicerat då studier som berör LT oftast är baserade på utvalda tumörer och därför tenderar att ge ett bättre resultat än om tumörerna varit slumpmässigt utvalda. Författarna har därför via genomgång av andra studier tagit fram siffror på behandlingsresultat för såväl utvalda som ospecificerade tumörer. Man analyserade resultaten för lokal tumörkontroll efter 5 år för T1a som behandlats med RT i 17 stora studier. Siffrorna varierade mellan 78 % och 89 %. 6 studier om ospecificerade T1-tumörer behandlade med LT redovisade resultat mellan 81 % och 93 %. Studier av LT av utvalda tumörer gav något högre siffror: 88 % - 94 %.

Sammanfattningsvis visar granskningen att T1a-tumörer behandlade med RT hade sämre resultat avseende 5-årig tumörkontroll och sjukdomsspecifik överlevnad än de som valts ut till behandling med LT. Med anledning av studiens icke-randomiserade design inkluderar RT-gruppen större tumörer med djupare invasion, dock fortfarande inom en och samma T-klass. Man menar därför att denna jämförelse egentligen inte utvärderar effektiviteten hos respektive behandlingsmetod utan snarare belyser att det i och med laserterapiens inträde har uppdragats två grupper inom T1a för vilka tillförlitlig jämförelse av behandlingsresultaten inte kan göras eftersom de innehåller tumörer med olika egenskaper.

Materialets resultat för patienter tilldelade behandling med RT är inte bara sämre än resultatet för LT, utan även sämre än det från litteraturen genomsnittliga resultatet för ospecificerade T1a behandlade med RT. Utvalda tumörer för RT innebär som nämnts större tumörer, då de mindre väljs ut till LT, medan ospecificerade tumörer kan innefatta såväl större som mindre varianter. Att välja LT för T1a i syfte att bevara röstkvalité innebär enligt författarna en samtidig identifiering av en grupp som är särskilt missgynnad för RT, då denna grupp uppvisat sämre resultat beträffande tumörkontroll och överlevnad. Förutom att dessa tumörer anses olämpliga för LT är det, trots flera teorier, oklart vad som exakt utmärker dem.

Baserat på sina fynd ifrågasätter författarna om TNM-systemet är tillräckligt och menar att ovan beskrivna subgrupp inte kan identifieras med dagens klassifikationssystem.

En annan fråga som berörs är om LT skulle vara ett mer effektivt behandlingsalternativ för vissa patienter som idag behandlas med RT. Man hävdar att bristen på kännedom om vad som utmärker tumörerna gör kirurger ovilliga att operera dem. De väljer istället RT eftersom det av många anses ge liknande onkologiskt resultat men bättre röstkvalité. Författarna menar att det behövs detaljerade beskrivningar för hur T1a definieras, dels så att tumörer som ej är lämpliga för LT kan identifieras vid endoskopi och dels så att resultat kan mätas för subgrupper inom T1a.

För de patienter som behandlats med LT, när beslutet går utanför rådande riktlinjer, behövs detaljerade beskrivningar av postoperativ röstkvalité. Det är nödvändigt för att få en bild av vilken röstpåverkan man kan förvänta sig.

Sammanfattningsvis förordas att strategier för att förbättra behandlingsresultatet för patienter som ej bedömts lämpliga för LT bör utarbetas. Mer forskning inom området antas så småningom kunna förbättra behandlingen av tidig glottisk cancer (Sjögren, Langeveld & Baatenburg de Jong, 2008).

### **University Medical Center Groningen**

2008 kom en retrospektiv studie från University Medical Center Groningen (UMCG) som också tagit hänsyn till problemet med tumörernas heterogenitet och den problematik detta ger upphov till vid jämförelsestudier av RT och LT (Schrijvers et.al., 2008).

Syftet var att hitta en homogen patientgrupp med T1a-tumörer för att få rättvisande jämförelser av behandlingsresultat beträffande överlevnad och tumörkontroll. Mellan 1990 och 2004 har 242 patienter behandlats för tidig glottisk cancer vid UMCG och bland dessa valdes 100 noga ut för att ingå i studien. I detta homogena urval hade alla patienter ytliga T1a med normal eller dämpad slemhinnevåg. 49 av patienterna hade behandlats med LT och 51 med RT, och val av behandlingsmetod var i huvudsak beroende av tidsperiod. Före 1997 användes mest RT och därefter var LT överrepresenterat.

Av alla patienter drabbades totalt 25 stycken av recidiv, 12/51 stycken i RT-gruppen (24 %) och 13/49 stycken i LT-gruppen (27 %). I RT-gruppen genomgick 9 patienter total laryngektomi, 1 patient behandlades med LT och övriga 2 gavs palliativa insatser. I LT-gruppen behandlades 9 av recidiven med RT och 4 stycken genomgick upprepad LT. 2 personer i vardera gruppen drabbades av ytterligare recidiv och 3 av dem blev aktuella för laryngektomi. Totalt sett utfördes 12 laryngektomier, 2 i LT-gruppen och 10 i RT-gruppen.

I RT-gruppen uppnådde 73 % 5-årig lokal kontroll och motsvarande siffra i LT-gruppen var 71 %, vilket inte innebär en statistisk signifikant skillnad. Totalt avled 13 patienter, men bara 1 av tumörrelaterad orsak och denne hade primärt behandlats med RT.

Sammanfattningsvis innebär resultatet inga signifikanta skillnader beträffande tumörkontroll och överlevnad. Vid UMCG används idag LT för ytliga T1a-tumörer. RT, som tidigare var den vanligaste behandlingsmetoden, sparas till tumörer med djupare infiltration eller till tumörrecidiv efter LT.

Författarna lyfter fram två välbekanta fördelar med LT som även andra forskare enats om, nämligen möjligheten att upprepa operationen vid recidiv samt att, om ytterligare operation inte är genomförbar, ha sparat RT som då kan skjuta upp eller möjliggöra att helt undvika laryngektomi. Man fastslår att både LT och RT är lämpliga metoder i fråga om överlevnad

och tumörkontroll, men att LT rekommenderas på basis av ovan nämnda fördelar (Schrijvers et.al., 2008).

## **Syfte och frågeställningar**

För att bereda väg för framtida forskning är det nödvändigt att, i likhet med vad som gjorts i de i bakgrunden beskrivna studierna, undersöka hur fördelningen av behandlingsmetoderna ser ut idag samt vika resultat de genererat. Från 1998 till 2010 har 369 patienter med larynxcancer registrerats från Skånes universitetssjukhus i regionens lokala cancerregister och sjukhuset har genom klinisk rutin samlat på sig erfarenhet av behandling av sjukdomen. Studiens syfte är att sammanställa uppgifter om tumörlokalisering och tumörstadium hos samtliga patienter samt att för de med glottiska tumörer i stadium T1 och T2 jämföra resultaten mellan de som genomgått RT och de som genomgått LT. Då en kartläggning av detta aldrig tidigare ägt rum vid Skånes universitetssjukhus är avsikten att denna studie ska kunna utgöra en grund för ytterligare forskning samt bidra till en helhetsbild av hur behandling och resultat sett ut vid Skånes universitetssjukhus under den aktuella tidsperioden. Flertalet liknande studier har gjorts i andra länder och det är relevant att ta fram material från Skåne och Sverige för att se hur resultaten ter sig ur ett nationellt och ett internationellt perspektiv.

Studien utgår från följande frågeställningar:

- Hur har fördelningen av RT – LT sett ut vid SUS under den aktuella tidsperioden?
- Hur stor är andelen tumörfria patienter efter primärbehandling?
- Hur många återinsjuknar och behöver kompletterande behandling?
- Hur många avlider i sin sjukdom trots behandling?
- Hur skiljer sig behandlingsresultaten åt mellan patienter som primärt behandlats med RT och patienter som primärt behandlats med LT?

## **METOD**

### **Journalgenomgång**

#### **Inklusionskriterier**

Patienterna har identifierats genom Skånes regionala cancerregister via onkologiskt centrum och från Öron-, näs- och halsklinikens operationslistor. Samtliga patienter från Skånes universitetssjukhus, SUS, med larynxcancer mellan 1998-01-01 och 2010-03-30 ingår i studien. Patienter med glottisk cancer stadium T1 och T2 valdes ut för vidare undersökning. Totalt innehåller registret 369 fall av larynxcancer från denna period varav 279 uppfyller kriterierna för glottisk cancer i stadium T1 och T2.

#### **Procedur**

Upplägget är i form av en retrospektiv studie där journaler har använts för att ta fram kvantitativa data utifrån fastställda observationskriterier. Patienter med glottisk cancer i tumörstadium T1 och T2 har identifierats via genomgång av journalerna. För helhetsbilden och framtida forsknings skull har samtliga patienters tumörstadium (T1-T4) och lokalisation (glottisk, supraglottisk och subglottisk) identifierats. Sedan 2003 föreligger anmälningsplikt om tumörutbredning till Socialstyrelsen för registrering i cancerregistret (<http://www.socialstyrelsen.se/>), vilket har underlättat identifieringen av tumörstadium. I många av de tidigare fallen saknas dock uppgift om tumörstatus i registret och i dessa fall har det varit nödvändigt att ur journalerna utläsa information som möjliggjort klassificering av tumören i efterhand. Klassifikationen har skett enligt kriterier från Union for International Cancer Controls, UICC, fjärde upplaga från 1987 (Hermanek & Sobin, 1987).

Datansamling har utgått från Region Skånes gemensamma journalsystem Melior. Kriterier för data att registrera är fastställda med hänsyn till såväl den aktuella studien som till framtida forskning. Variabler som gäller behandlingsresultat och uppföljning har endast registrerats för glottiska T1 och T2.

- Kön
- Diagnosålder
- Tumörlokalisering
- T-stadium
- Diagnosdatum
- Primärbehandling
- Kompletterande behandling efter primärbehandling
- Recidivförekomst
- Recidivbehandling
- Status vid 2- och 5-årskontroll
- Sjukdomsspecifik överlevnad

## Tolkning av journaler samt hantering av organisatoriska avvikelser

Flera läkare är delaktiga i journalanteckningarna för varje patient och olika sjukhus i regionen är ofta inblandade. Det förekommer olika traditioner för att bestämma och nedteckna data. Tvetydigheter och motsägelsefulla uppgifter har påträffats i journalerna som en konsekvens av detta, vilket har gjort det nödvändigt att utarbeta ett system som möjliggör en konsekvent tolkning av data. Hantering av dessa organisatoriska och innehållsmässiga avvikelser har skett enligt följande:

- Systemet för T-klassifikation tillämpas inte på samma sätt av alla läkare. I journalerna förekommer en variant där tumörer i stadium T1 inte har givits en a- och b-indelning utan där benämningen T1 istället avser T1a och där klassificeringen är T1b endast om b skrivs ut. Därför har alla förekommande T1-klassningar i studien genomgående räknats tillhöra T1a.

T2-tumörer kan variera mycket sinsemellan och vissa föredrar att även dela in dem i en a- och b-variant. T2a avser tumör utan påverkan på abduktion-adduktion av stämbanden medan T2b innebär att abduktion-adduktion är nedsatt, dock ej helt upphävd (Economu, 2003).

Beträffande tumörstadium T2 har det i flera journaler påträffats en indelning i a- och b-variant. I detta material redovisas T2 som en grupp utan denna subindelning då kriterierna från UICC ligger till grund för tumörklassificering i studien.

- Det förekommer fall där samma tumör har klassats olika i olika journalanteckningar. Detta har hanterats genom ett konsekvent val av den klassifikation som sjukhusets gemensamma öron-, näs-, och hals/onkologrond har kommit fram till. Samma princip har använts vid tvetydigheter om glottisk, supra- eller subglottisk lokalisation.
- Svårbedömda fall har förekommit under arbetets gång och för tillförlitlig klassificering av dessa har beslut avgjorts av doktor Roland Rydell, docent och överläkare vid avdelningen för öron-, näs- och halssjukdomar, huvud- och halskirurgi, Skånes universitetssjukhus i Lund, baserat på journalanteckningar och i enstaka fall videoinspelningar.
- Vid registrering av datum har det i ett fåtal fall påträffats att år och månad angivits men inte dag. I dessa fall har datum från den sista dagen i uppgiven månad registrerats.
- Patienter tillhörande ett annat landsting än Region Skåne eller en annan kommun än Lund och Malmö följs ofta upp på hemortssjukhuset. Behandlande läkare på hemortssjukhuset brukar rapportera till patientansvarig läkare på SUS om patienten där avlider i sin larynxcancer. Samma procedur gäller om recidiv upptäcks vid kontroller på hemorten. Således har patienten ej bedömts avliden i larynxcancer om han/hon var friskförklarad på senaste kontrollen hos SUS samtidigt som vidare uppgifter saknas i journalen. Då har dödsorsaken istället registrerats som annan orsak. Patienter i livet utan uppgift om recidiv från hemortssjukhuset har bedömts som tumörfria om ingen rapport med annan uppgift mottagits av SUS.
- Laserteknik kan användas i olika syften. Endast vid kurativ intention har metoden räknats som primärbehandling. Om radioterapi påbörjats direkt efter ett laseringrepp



har denna bedömts vara primär behandlingsmetod då lasertekniken här inte ses som huvudåtgärd för att bota sjukdomen. Det kan till exempel bero på att lasertekniken använts för att få tillräckligt med material att säkerställa diagnosen när sedvanlig provtagning med tång och sax misslyckats, att man använt laserteknik för att förbättra luftvägen inför radioterapi ("debulking"), eller när laseroperationen avbrutits sedan tumören under operationens gång visat sig vara större än förväntat.

## **Dataanalys och statistiska beräkningar**

Materialet har sammanställts kvantitativt och redovisas på gruppnivå i tabeller. För att få en statistiskt säkerställd analys krävs ett material på minst 1600 patienter (Coman, in press). Av denna anledning redovisas inga resultat av statistiska beräkningar.

## **Etiska aspekter**

Avsikten är att studien ska bidra till forskning som avser förbättra behandlingsmetoderna för hela diagnosgruppen. Med anledning av det stora antal patienter som ingår i studien, samt att flertalet av dem är avlidna, har det inte varit praktiskt möjligt att kontakta dem eller deras anhöriga för information eller samtycke. Eftersom det enbart rör sig om en journalstudie har patienterna inte belastats av ytterligare undersökningar och behandling har inte påverkats. Alla resultat har sammanställts avidentifierat. Forskningspersonerna kan ha nytta av studien endast om sjukdomen återkommer.

Då resultatet av studien ingår i ett större forskningsprojekt, och etiskt tillstånd kommer att sökas inför publiceringen av den slutliga artikeln, har de forskningsetiska kraven på detta delprojekt därmed ansetts vara uppfyllda. Projektplanen är granskad och godkänd av den lokala etiska kommittén vid Avdelningen för logopedi, foniatri och audiologi, Lunds Universitet.

## RESULTAT

### Analys av journaler

Det lokala cancerregistret innehåller 369 patienter från den aktuella tidsperioden. För 2 patienter saknas uppgift om kön och diagnosdatum. Tabell 1 redovisar åldersfördelning samt könsfördelning för resterande 367 patienter. 83 % (n= 306) av patienterna är män och 17 % (n= 61) är kvinnor. Flest patienter har insjuknat mellan 50-89 års ålder och majoriteten, 30 % (n= 109) har drabbats inom åldersgruppen 60-69 år. För kvinnor har sjukdomen i de flesta fall påvisats mellan 70-79 år (n= 18) samt 50-59 år (n= 17) och flest män har drabbats mellan 60-69 år (n= 102).

**Tabell 1.** Diagnosålder och könsfördelning, hela materialet

Ålder	Män	Kvinnor	Totalt
20-29	–	2	<b>2 (&lt; 1)</b>
30-39	1	2	<b>3 (&lt; 1)</b>
40-49	8	1	<b>9 (2)</b>
50-59	54	17	<b>71 (19)</b>
60-69	102	7	<b>109 (30)</b>
70-79	76	18	<b>94 (26)</b>
80-89	58	13	<b>71 (19)</b>
90-99	7	1	<b>8 (2)</b>
<b>Totalt</b>	<b>306</b>	<b>61</b>	<b>367</b>

Antal patienter (%)

Fördelning av tumörlokalisering för hela materialet framgår av tabell 2. 86 % (n= 319) har glottisk tumörlokalisering. Supraglottiska tumörer är näst vanligast och utgör 10 % (n= 63). 3 av patienterna från registret är felregistrerade (1 tumör lokaliserad till orofarynx samt 2 patienter med glottisk Tis). 7 patienter har okänd lokalisering.

För redovisning av T-stadium hos samtliga glottiska tumörer se tabell 3. Tis har här ej inkluderats med anledning av att studien endast avser studera behandlingseffekten hos patienter med invasiv cancer.

**Tabell 2.** Tumörlokalisering hela materialet

Lokalisering	Antal pat.	Procent
Glottisk	319	86%
Subglottisk	4	1%
Supraglottisk	36	10%
Transglottisk	2	< 1%
Orofarynx	1	< 1%
Ickespecificerad	3	< 1%
Icke spårbar	4	1%
<b>Totalt</b>	<b>369</b>	<b>100%</b>

**Tabell 3.** T-stadium glottiska tumörer

T-stadium	Antal pat.	Procent
T1a	166	52%
T1b	35	11%
T2	78	25%
T3	26	8%
T4	12	4%
<b>Totalt</b>	<b>317</b>	<b>100%</b>

De flesta patienter med glottiska tumörer i stadium T1-T2 insjuknade mellan 50 och 89 års ålder med en topp för åldersgruppen 60-69 där 33 % av dem återfinns (tabell 4).

**Tabell 4.** Ålders- och könsfördelning glottiska T1 och T2

Ålder	T1a		T1b		T2		Totalt
	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	
20-29	–	–	–	1	–	1	<b>2 (&lt; 1)</b>
30-39	–	1	–	–	–	1	<b>2 (&lt; 1)</b>
40-49	4	–	–	1	2	–	<b>7 (3)</b>
50-59	22	9	2	–	16	2	<b>51 (18)</b>
60-69	59	2	11	–	17	2	<b>91 (33)</b>
70-79	32	6	9	3	16	3	<b>69 (25)</b>
80-89	25	4	7	1	10	4	<b>51 (18)</b>
90-99	1	1	–	–	4	–	<b>6 (2)</b>
<b>Totalt</b>	<b>143</b>	<b>23</b>	<b>29</b>	<b>6</b>	<b>65</b>	<b>13</b>	<b>279</b>

Antal patienter (%)

Av de 279 patienterna med glottiska T1 och T2 avled 2 före påbörjad behandling och 1 patient övertogs av annat landsting. Hos resterande 276 patienter behandlades 45 % (n= 124) med RT och 55 % (n= 152) med LT. Bland patienter med T1a genomgick 75 % (n= 125) LT som primärbehandling. T1b-tumörer behandlades i 65 % (n= 22) av fallen med RT och RT användes även primärt hos 80 % (n= 61) av patienterna med T2 (tabell 5).

**Tabell 5.** Fördelning av primärbehandling, RT och LT

	<b>RT</b>	<b>LT</b>
T1a	41 (25)	125 (75)
T1b	22 (65)	12 (35)
T2	61 (80)	15 (20)
<b>Totalt</b>	<b>124 (45)</b>	<b>152 (55)</b>

Antal patienter (%)

Av alla glottiska T1 och T2 behövde 10 patienter kompletterande behandling för residualtumör efter primärbehandlingen. Inom T1aLT-gruppen genomgick samtliga 3 patienter i behov av kompletterande behandling upprepad LT. Även 3 patienter i gruppen T2RT blev aktuella för LT. Totalt 2 personer genomgick laryngektomi. Ingen i T2LT-gruppen behövde kompletterande behandling för residualtumör (tabell 6).

**Tabell 6.** Kompletterande behandling, residualtumör

	<b>LT</b>	<b>RT</b>	<b>Lary</b>	<b>Lary + cyto*</b>	<b>Totalt</b>
T1a RT	1	-	-	-	<b>1</b>
T1a LT	3	-	-	-	<b>3</b>
T1b RT	-	-	1	-	<b>1</b>
T1b LT	-	1	-	-	<b>1</b>
T2 RT	3	-	-	1	<b>4</b>
T2 LT	-	-	-	-	-
<b>Totalt</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

\* Laryngektomi kombinerat med cytostatika

Som framgår i tabell 7 uppvisade totalt 21 % (n= 59) av alla patienter med glottisk T1-T2 recidiv under hela den studerade perioden. LT-grupperna stod gemensamt för 47 % (n= 28) av dessa och RT-grupperna för 53 % (n= 31). Av totala antalet patienter som primärt behandlats med RT drabbades 25 % av recidiv och motsvarande siffra för LT är 18 % (jfr tabell 5).

**Tabell 7.** Patienter med recidiv

	1 recidiv	2 recidiv	3 recidiv	4 recidiv	5 recidiv	Totalt
T1a RT	4	1	–	–	–	<b>5/41</b>
T1a LT	11	4	3	–	1	<b>19/125</b>
T1b RT	7	2	–	1	–	<b>10/22</b>
T1b LT	2	1	–	–	–	<b>3/12</b>
T2 RT	11	4	1	–	–	<b>16/61</b>
T2 LT	3	3	–	–	–	<b>6/15</b>
<b>Totalt</b>	<b>38</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>59/276</b>

För de 59 patienterna som drabbades av recidiv har totalt 85 behandlingar utförts. Tabell 8 visar en sammanställning av genomförda behandlingar efter recidiv. Här framgår att totalt 32 patienter genomgått en total laryngektomi. 25 av dem utfördes hos patienter som primärt behandlats med RT, vilket motsvarar 20 % av denna grupp som helhet. 7 laryngektomier utfördes inom LT-grupperna, vilket motsvarar 5 % av alla primärt behandlade med LT. Flest laryngektomier återfinns inom T1bRT (n= 9) och T2RT (n= 13).

Totalt 23 recidiv behandlades med LT och 21 av dessa återfinns i någon av LT-grupperna. 17 recidiv behandlades med RT och samtliga av dessa tumörer hade primärt behandlats med LT.

**Tabell 8.** Behandling av recidiv

	T1a RT	T1a LT	T1b RT	T1b LT	T2 RT	T2 LT	Totalt
RT	–	9	–	2	–	6	<b>17/89</b>
LT	2	16	–	3	–	2	<b>23/89</b>
Lary	3	6	9	1	11	–	<b>30/89</b>
Hemi.lary	1	–	–	–	–	–	<b>1/89</b>
LT + RT	–	–	–	–	1	–	<b>1/89</b>
Lary + RT	–	–	–	–	1	–	<b>1/89</b>
Lary + LT	–	–	–	–	1	–	<b>1/89</b>
Cytostatika	–	–	2	–	4	1	<b>7/89</b>
Trach	–	–	–	–	1	–	<b>1/89</b>
Lambå	–	–	–	–	1	–	<b>1/89</b>
Op. efter lary	–	1	1	–	–	–	<b>2/89</b>
Ingen beh.	–	1	1	–	2	–	<b>4/89</b>
<b>Totalt</b>	<b>6/41</b>	<b>33/125</b>	<b>13/22</b>	<b>6/12</b>	<b>22/61</b>	<b>9/15</b>	<b>89/276</b>

Vid 2-årskontrollen uppvisade endast 3 patienter av de 276 recidiv, 1 inom T1aLT-gruppen och 2 inom T2RT-gruppen. Sammanlagt hade 7 patienter avlidit av tumörrelaterad orsak. Ingen av dessa återfanns inom T1a-grupperna, 2 i T1bRT-gruppen, 1 i T1bLT-gruppen, 3 inom T2RT-gruppen och 1 inom T2LT-gruppen. Totalt 233 patienter uppvisade inga tecken på sjukdom, 22 hade avlidit av annan orsak och för 11 patienter saknades uppgift för 2-årskontroll (tabell 9).

**Tabell 9.** Status vid 2-årskontroll

	<b>NED*</b>	<b>Recidiv</b>	<b>D.tumör**</b>	<b>D.annan***</b>	<b>Uppgift saknas</b>	<b>Totalt</b>
T1a RT	34 (83)	–	–	7	–	<b>41</b>
T1a LT	116 (93)	1	–	6	2	<b>125</b>
T1b RT	17 (77)	–	2	2	1	<b>22</b>
T1b LT	8 (67)	–	1	1	2	<b>12</b>
T2 RT	44 (72)	2	3	6	6	<b>61</b>
T2 LT	14 (93)	–	1	–	–	<b>15</b>
<b>Totalt</b>	<b>233 (84)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>7 (3)</b>	<b>22 (8)</b>	<b>11 (4)</b>	<b>276</b>

\* No evidence of disease

Antal patienter (%)

\*\* Död av tumörrelaterad orsak

\*\*\* Död av annan orsak

För 207 av de 276 patienterna har status vid 5-årskontroll registerats, vilket redovisas i tabell 10. Recidiv påträffades i 2 fall, 1 inom T1aLT-gruppen samt 1 inom T2RT-gruppen. 15 patienter hade avlidit på grund av sin larynxcancer med fördelningen: T1aRT:1, T1aLT: 5, T1bRT: 4, T1bLT:1, T2RT: 2 och T2LT: 2. Sammanlagt var 133 patienter tumörfria, 46 hade avlidit av annan orsak och uppgift saknades för 11.

**Tabell 10.** Status vid 5-årskontroll

	<b>NED*</b>	<b>Recidiv</b>	<b>D.tumör**</b>	<b>D.annan***</b>	<b>Uppgift saknas</b>	<b>Totalt</b>
T1a RT	23 (64)	–	1	10	2	<b>36</b>
T1a LT	68 (73)	1	5	16	3	<b>93</b>
T1b RT	6 (38)	–	4	6	–	<b>16</b>
T1b LT	4 (57)	–	1	1	1	<b>7</b>
T2 RT	25 (54)	1	2	13	5	<b>46</b>
T2 LT	7 (78)	–	2	–	–	<b>9</b>
<b>Totalt</b>	<b>133 (64)</b>	<b>2 (&lt; 1)</b>	<b>15 (7)</b>	<b>46 (22)</b>	<b>11 (5)</b>	<b>207</b>

\* No evidence of disease

Antal patienter (%)

\*\* Död av tumörrelaterad orsak

\*\*\* Död av annan orsak

Tabell 11 presenterar 2- och 5-årig sjukdomsspecifik överlevnad. De 11 patienter inom vardera gruppen (motsvarande 4 % respektive 5 %), vars status vid 2- och 5-årskontrollerna var okänd, har ej räknats med.

För hela gruppen är sjukdomsspecifik överlevnad efter 2 år 97 % och efter 5 år 92 %. Inom gruppen T1a var 2-årig sjukdomsspecifik överlevnad 100 % för både RT och LT. Efter 5 år var siffran RT: 97 %, LT 94 %. T1b-gruppen hade samma resultat för RT och LT efter 2 år, nämligen 89 %. Siffrorna efter 5 år var RT 67 %, LT 80 %. Även 2-årsuppföljningen för T2 visar lika resultat för de båda metoderna, RT: 94 % och LT 93 %. 5-årig sjukdomsspecifik överlevnad skiljer sig dock, RT: 95 %, LT: 71 %. Sammantaget för alla som behandlats med RT var den sjukdomsspecifika överlevnaden vid 2-årskontrollen 96 % och för LT 99 %. Efter 5 år var siffran 92 % för båda grupperna.

**Tabell 11. Sjukdomsspecifik överlevnad**

	<b>2 år</b>	<b>5 år*</b>
T1-T2	97%	92%
T1a	100%	95%
T1b	89%	71%
T2	94%	91%
RT	96%	92%
LT	99%	92%
<hr/>		
T1a RT	100%	97%
T1a LT	100%	94%
T1b RT	89%	67%
T1b LT	89%	80%
T2 RT	94%	95%
T2 LT	93%	71%

\* Räknat på 207 av totala antalet patienter

## **DISKUSSION**

Det står klart att behandling av tidig glottisk cancer är ett kontroversiellt ämne. Evidensen är bristfällig och det finns en betydande variation för hur tumörer inom kategorin ser ut, samtidigt som det saknas klassifikationssystem för att fånga upp denna heterogenitet. Bristen på samsyn är tydlig inom området både gällande behandlingsmetoder och klassificering av tumörer.

Trots att befintliga studier inte är randomiserade, bidrar de ändå till en kartläggning av det nuvarande läget och hur det tidigare sett ut, vilket ger viktig information om hur de olika behandlingsmetoderna fungerat hittills. De bidrar även till att lyfta fram de områden inom vilka ytterligare forskning behövs. Sverige har härvidlag en fördel jämfört med många internationella centra, nämligen bättre förutsättningar för långtidsuppföljning av patienter som det svenska systemet medger. Materialet bidrar med intressant information då det innefattar samtliga patienter från regionen under den studerade perioden, vilket möjliggör studier av behandlingsresultaten hos alla som drabbats av sjukdomen.

### **Metoddiskussion**

Under journalgenomgången noterades organisatoriska och innehållsmässiga avvikelser. För att på bästa sätt hantera detta och minimera dess påverkan på studiens tillförlitlighet, har problematiken diskuterats med en expert inom området och konsekventa tolkningsramar har tagits fram. Dock går det inte att utesluta risken för oriktigheter i journalerna såväl gällande tolkningen som själva journalföringen. Som exempel på det senare kan nämnas multisjuka patienter där dödsorsak ej säkert kan fastställas, men där läkaren ändå gör ett val. Denna risk kan inte elimineras.

För några patienter framgick inte status vid 2- och 5-årskontrollerna. Eftersom rapporteringen av tumörrelaterade dödsfall sällan brister är det sannolikt att dessa patienter ej drabbats av recidiv eller avlidit i sjukdomen. Trots detta redovisas gruppen för sig och räknas inte med i den sjukdomsspecifika överlevnadsstatistiken med anledning av att det till stor del rör sig om fall där patienter inte velat följas upp, vilket innebär att status för dem är okänd.

Studiet av journaler fram till 2010 medför att 5-årsuppföljning inte varit möjligt för alla patienter i materialet. Detta innebär att jämförelse mellan 2- och 5-årskontrollerna inte kunnat göras. Dock kan detta kompenseras i framtiden genom fortsatta uppföljningar av dessa patienter.

### **Resultatdiskussion**

Jämförelsen av siffror från den aktuella studien med resultaten från andra undersökningar är delvis problematisk. Olika inklusionskriterier för tumöregenskaper har använts, vilket medför att resultaten inte är direkt jämförbara.

Vissa studier har jämfört behandlingsresultaten hos T1 och T2 och andra hos T1a och T1b, eller enbart studerat T1a. En fördel med att inkludera alla grupperna i samma studie är att det blir en bättre kontroll av fördelningen av alla T-stadier. Nackdelen är dock att antalet patienter inom några grupper blir lågt.



Resultaten visar att man på SUS använt LT i större utsträckning än på andra sjukhus runtom i världen. Av samtliga 276 patienter med T1 och T2 som studerats behandlades totalt 55 % med LT. För T1a har LT valts till 75 % av fallen men även till 20 % av alla T2, som på många håll endast behandlas med LT i undantagsfall. Det är värt att notera att ingen patient i denna grupp hade residualltumör efter behandlingen.

Fördelningen av övriga 10 patienter med residualltumör är så pass spridd grupperna emellan att inga slutsatser kan dras till fördel för någon av metoderna. Dock kan man se att LT användes som kompletterande behandling i 7 av de 10 fallen, vilket visar att de estimerade fördelarna av upprepad LT-behandling och sparande av RT kunnat utnyttjas.

## **Recidiv**

Antalet recidiv som faller under 2- och 5-årskontrollerna är så få att det inte heller här gått att dra några slutsatser beträffande olika behandlingsmetoder. Ser man däremot till hela materialet, framträder ett svagt mönster till fördel för LT. Av alla patienter som primärt behandlats med RT drabbades 25 % av recidiv medan motsvarande siffra för LT var 18 %. Denna jämförelse är dock inte helt rättvisande, dels eftersom skillnaden är så liten och dels eftersom RT i större utsträckning använts till tumörer med djupare infiltration och därmed sämre prognos. Mer rättvist skulle vara att betrakta var T-grupp för sig. Antalet fall är dock så litet i några grupper att en jämförelse då blir osäker och dessutom varierar tumöregenskaperna även inom de enskilda grupperna.

I studien från Wien upptäcktes att patienter med T1a som behandlats med RT påvisade fler recidiv (RT: 30 %, LT: 10 %). Resultatet från SUS, om man bara ser till T1a, visar en obetydlig skillnad (RT: 12 %, LT: 15 %). Möjligtvis kan skillnaderna i resultat mellan studierna förklaras med det faktum att det i Wien enbart studerades tumörer som ej berörde främre kommissuren, vilket sannolikt har påverkat resultaten till fördel för LT. Även från Groningen fanns inklusionskriterier och resultatet gäller för T1a-tumörer med normal eller något dämpad slemhinnevåg. Fördelningen av andelen recidiv var här RT: 24 % LT: 27 %, vilket kan jämföras med siffrorna från SUS RT: 12 % LT: 15 %, alltså ingen avgörande skillnad.

Man skulle med försiktighet kunna tolka detta som att LT och RT ger liknande resultat men att LT möjligen får bättre utfall än RT för tumörer som ej involverar främre kommissuren enligt resultatet från studien med detta inklusionskriterium. Denna tolkning motsägs dock av resultatet från Leiden University där siffrorna för recidiv inom T1a-gruppen utan inklusionskriterier var RT: 21 %, LT: 10 %, vilket också talar för LT. Studierna ger således ingen vägledning för att fastslå bästa behandlingsmetod, utan får snarare ses som kartläggningar av läget på de aktuella klinikerna.

## **Laryngektomi**

Sett till alla studerade patienter från SUS föreligger skillnad till LTs fördel även gällande antalet laryngektomier hos det totala patientantalet. 20 % av patienterna, primärt behandlade med RT, laryngektomerades men endast 5 % av patienterna i LT-grupperna. Samma sak som för recidiv gäller dock här, nämligen RT-gruppernas mindre gynnsamma tumöregenskaper, vilket sannolikt även i detta sammanhang har inverkan på resultatet.

Av de 6 grupperna återfinns störst andel laryngektomier inom T1b RT och T2 RT, vilket innebär en skillnad jämfört med de med samma T-stadium som istället erhållit LT.

Jämför man de båda grupperna med flest patienter, T1a-grupperna, visar det sig att 7 % i RT-gruppen genomgick laryngektomi jämfört med 5 % i LT-gruppen. Skillnaden ter sig marginell. Noteras bör att ingen av de 15 patienterna med T2 som behandlats med LT behövde laryngektomeras, vilket vittnar om att T2-tumörer i detta avseende framgångsrikt kunnat behandlas med LT.

Från Groningen presenterades ett helt annat resultat för T1a, RT: 20 %, LT: 4 %. Enligt dessa siffror skulle LT vara bättre för T1a-tumörer som ej har nedsatt slemhinnevåg. Studien från Leiden University, som inte haft inklusionskriterier utan studerat alla förekommande tumörvarianter inom gruppen, redovisar också siffror till fördel för LT, LT: 0 %, RT: 14 %. Härmed finns således ett resultat som talar för obetydlig skillnad och två resultat till fördel för LT, vilket i sin tur visar att indikationer på att LT skulle ge ett sämre resultat än RT inte föreligger.

### **Sjukdomsspecifik överlevnad**

Beträffande överlevnad och tumörkontroll har flertalet studier inte kunnat påvisa signifikanta skillnader mellan RT och LT, varken kliniska studier eller metaanalyser. I överensstämmelse med annan forskning är det aktuella materialets sammanlagda sjukdomsspecifika överlevnad hög, 97 % efter 2 år och 92 % efter 5 år.

Inom gruppen T1a är den 2-åriga sjukdomsspecifika överlevnaden 100 % i både LT-gruppen och RT-gruppen. Efter 5 år är skillnaden grupperna emellan så pass liten att den inte kan sägas vara avgörande till fördel för endera metoden. Från Groningen, Wien och Florida har likartade resultat visats vid 5-årskontrollen. Endast Leiden fann en något större skillnad till fördel för LT.

Vid 2-årskontrollen finner man i materialet från SUS inga skillnader mellan RT och LT inom någon T-grupp, vilket vittnar om att metoderna för detta ändamål ger samma effekt. Noterbara skillnader uppträder dock efter 5 år inom T1b och T2-grupperna. T1b RT redovisar 67 % medan siffran för LT är 80 %. För T2 gäller RT 95 % och LT 71 %. Dock är patientantalet så litet att det även här är svårt att dra några säkra slutsatser och skillnaden skulle därför kunna vara slumpmässig.

### **Sammanfattning**

Då studiens observationer blir få efter indelning i de 6 undergrupperna, kan inga säkra statistiskt grundade slutsatser dras. Man kan dock inte helt förkasta relevansen av resultaten och i detta sammanhang är det viktigt att poängtera att det rör sig om en relativt liten patientgrupp. Även de i bakgrunden presenterade studierna har låga patientantal. De 1600 patienter som skulle krävas för att göra säkerställda statistiska beräkningar är inte realistiskt att finna vid en och samma klinik, även om det hade varit önskvärt. Sveriges relativt lilla population bidrar också men ger fördelen att sjukhusen kan samla uppföljningsdata för alla patienter där befolkningsrika länder inte har samma möjlighet. För att få en större population till denna studie kunde journaler sedan längre tillbaka i tiden studerats, dock med nackdelen

att fallen inte vore jämförbara då klassifikationssystemen och behandlingsmetoderna genomgått förändringar med tiden.

## **Slutsatser**

För patienter som behandlats vid SUS mellan 1998 och 2010 framgår inga avgörande skillnader i behandlingsresultat mellan RT och LT. Gemensamt för alla i uppsatsen presenterade studier är att de tar upp problematiken med evidens och randomisering. Även om såväl stora kliniska studier som metaanalyser har kommit fram till att LT och RT ger likande resultat för tumörkontroll och överlevnad, tycks många kliniker hålla fast vid RT av tradition. SUS har dock visat ett ökat användande av LT och man ser liknande mönster till exempel vid Medical University of Vienna och vid Shanxi Medical University.

Det faktum att SUS har utvidgat LT-användandet förefaller enligt denna studie inte ha missgynnat patienterna i någon av de studerade grupperna i fråga om tumörkontroll och överlevnad. Siffrorna visar att man vid SUS har opererat något större tumörer än vid andra i studien redovisade kliniker. Detta förhållningssätt stöds av Hartl (2011) som redovisar att LT och RT visat likvärdiga resultat för T2-tumörer med normal stämbandsrörlighet enligt studier med evidensnivå 3. Det finns alltså skäl att dra slutsatsen att vissa tumörer, som idag på flera håll behandlas med RT, lika väl skulle kunna behandlas med LT i fråga om överlevnad och tumörkontroll. Flera forskare har påtalat fördelar som lägre kostnader, färre biverkningar och mindre lidande för patienten, möjlighet till upprepade operationer samt möjligheten att spara RT om behandling med LT inte gett önskat resultat. Om dessa fördelar accepteras, vore det gynnsamt, för såväl samhället som den enskilde patienten, om man, med likvärdig överlevnad och tumörkontroll som vid RT, kunde utvidga användandet av LT.

Den aktuella studien dras likt många andra med det faktum att LT-patienterna blivit utvalda. Det tycks inte finnas några enhetliga kriterier, inom eller mellan studier, för vilka tumörer som är lämpliga att behandla med LT. Det faktum att fler tumörer har valts till LT vid SUS indikerar dock att kriterierna för valet skiljer sig från flera andra kliniker.

Då det tycks existera oidentifierade subgrupper inom respektive tumörgrupp, är det relevant att diskutera varje enskilt fall för sig vid val av behandling. Jakten på allmängiltiga riktlinjer bör föregås av randomisering och forskning kring identifiering av subgrupperna samt inkludering av dessa i klassifikationssystem.

## **Vidare forskning**

Materialet som tagits fram inför den aktuella studien kan ligga till grund för framtida observationer och forskning vid SUS. Bland annat möjliggörs studier om hur utvecklingen har sett ut över tid, såväl avseende behandlingsmetoder som incidens beträffande könsskillnad eller åldersfördelning vid sjukdomsdebut.

Fokus har legat på tumörkontroll och överlevnad men, då den aktuella sjukdomen i stor utsträckning kan botas med de studerade metoderna, blir diskussioner om livskvalité och ekonomi än mer avgörande. Med tanke på den grundläggande roll som struphuvudet spelar i mänsklig kommunikation måste man vid sidan av överlevnad även ta hänsyn till de funktionella konsekvenserna av den valda behandlingsmetoden, så som ASCO gör i sina

riktlinjer. Röst- och sväljförmågan påverkas både av själva sjukdomen och av behandlingen. Behandling med intention att spara larynx är inte entydigt framgångsrik om den ger upphov till ihållande symptom som röstproblem och dysfagi. Studier där man följer upp biverkningar under längre perioder behövs. Enligt Feng (2011) är evidensen även inom detta område otillräcklig.

Utifrån det i studien framtagna materialet behöver en kartläggning göras av röst- och sväljfunktionen hos de aktuella patienterna genom ett djupare studium av journalerna.

Olika tumörer inom respektive grupp tycks behöva olika behandling och tumörernas heterogenitet gör att området som helhet är i behov av randomiserade studier för att stärka evidensen.

Om rådande klassifikationssystem tog hänsyn till denna heterogenitet, genom en mer detaljerad indelning av tumörer, skulle valet av behandlingsmetod underlättas. Det skulle också möjliggöra en bättre utformning av studier vid jämförelser av behandlingsmetoder genom möjligheten att behandla och studera varje enskild subgrupp snarare än gruppen som helhet. Om alla kliniker klassificerade subgrupperna på samma sätt vore jämförelse mellan studier från olika sjukhus mer tillförlitlig.

## **TACK**

Tack till min handledare Roland Rydell vars engagerade vägledning och bidragande med material och underlag till studien varit av stor betydelse under arbetets gång.

## REFERENSER

Baron, I., & Remacle, M. (2008). Current options in the management of early primary laryngeal cancers. Quraishi, M. S., *Year Book 2008, 1*. (ss. 116-120). ENT Masterclass: Newcastle.

Coman, W. B., Hendrikz, J. K., Hickey, B., Cahill, L., Hancock, K., Dutkowski, K., et. al. (in press). Laser surgery for early glottic cancer. *Royal Australasian College of Surgeons Annual Scientific Congress*, Brisbane 5-9, May 2003, Abstract No. HN14.

Danish Head and Neck Cancer Group, *Nationale retningslinjer for udredning, behandling, rehabilitering og kontrolforløb for patienter med pharynx- og larynxcancer i danmark*. (april 2011). Hämtat från <http://www.dahanca.dk/Home>.

Dey, P., Arnold, D., Wight, R., Kelly, C. G., & McKenzie, K. (2009). Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without Laser) for early laryngeal squamous cell cancer (review). *The Cochrane Library. Issue 7*, DOI: 10.1002/14651858.CD002027.

Economu, T. S. (2003). Laryngeal cancer. Saclarides, T. J., Millikan, K. W., & Godellas, C. V. *Surgical Oncology, An Algorithmic Approach*, (ss. 52-61). Springer-Verlag: New York.

Elstein, A. S. (2004). On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making. *Inflammation Research* 53, 184-189. DOI: 10.1007/s00011-004-0357-2.

Feng, Y., Wang, B., & Wen, S. (2011). Laser surgery versus radiotherapy for T1–T2N0 glottic cancer: a meta-analysis. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery*, 73, 336-342. DOI: 10.1159/000327097.

Genden, E. M., Ferlito, A., Silver, E. C., Jacobson, A. S., Werner, J. A., Suárez, C., et. al. (2006). Evolution of the management of laryngeal cancer. *Oral Oncology*, 43, 431-439. DOI:10.1016/j.oraloncology.2006.08.007.

Hartl, D. M., Ferlito, A., Brasnu, D. F., Langendijk, J. A., Rinaldo, A., Silver, E. C., & Wolf, G. T. (2011). Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head & Neck*, 33, 1638-1648. DOI: 10.1002/hed.21528.

Hermanek, P., & Sobin, L.H. (1987). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.

Hinerman, R. W., Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Villaret, D. B., & Robbins, K. T. (2002). Early laryngeal cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 3, 3-9. DOI: 10.1007/s11864-002-0036-x.

Mendenhall, W. M., Werning, J. W., Hinerman, R. W., Amdur, R. J., & Villaret, D. B. (2004). Management of T1–T2 glottic carcinoma. *Cancer*, 100, 1786-1792. DOI: 10.1002/cncr.20181.

Pfister, D. G., Laurie, S. A., Weinstein, G. S., Mendenhall, W. M., Adelstein, D. J., Ang, K. K., et al. (2006). American Society of Clinical Oncology, clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 3693-3704. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.4559.

Pukander, J., Kerälä, J., Mäkitie, A., Hyrynkangas, K., Virtaniemi, J., & Grenman, R. (2001). Endoscopic laser surgery for laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 258, 236-239. DOI: 10.1007/s004050100349.

Regionalt onkologiskt centrum, Uppsala/Örebroregionen. (juni 2008). Hämtat från <http://www.cancercentrum.se/upsalaorebro/vardprocesser/huvud-halscancer/vardprogram-register/>.

Rydell, R., Schalén, L., Fex, S., & Elnér, Å. (1995). Voice evaluation before and after laser excision vs. radiotherapy of T1A glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol (Stockholm)*, 115: 560-565. PMID: 7572136.

Saba, N. F., Wadsworth, J. T., Beitler, J. J., & Khuri, F. R. (2011). Diagnosis and multidisciplinary treatment of laryngeal cancers. *Head and Neck Cancer, chapter 32*, 471-481. DOI: 10.1007/978-1-4419-9464-6\_32.

Schrijvers, M. L., van Riel, E. L., Langendijk, J. A., Dikkers, F. G., Schuurung, E., van der Wal, J. E., et al. (2008). Higher laryngeal preservation rate after CO2 laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma. *Head & Neck*, 31, 759-764. DOI: 10.1002/hed.21027.

Silver, E. C., Beitler, J. J., Shaha, R. A., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2009). Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 266:1333-1352. DOI: 10.1007/s00405-009-1028-2.

Sjögren, E. V., Langeveld, T. P. M., & Baatenburg de Jong, R. J. (2008). Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO2 laser surgery as treatment option. *Head & Neck*, 30, 1167-1174. DOI: 10.1002/hed.20852.

Socialstyrelsen. (2009). *Cancer i siffror 2009* (Socialstyrelsens artikelnummer: 2009-126-127). Hämtad från <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2005/2005-125-4>.

Strong, M. S. (1975). Laser excision of carcinoma of the larynx. *The Laryngoscope* 85, 1286-1289. DOI: 10.1288/00005537-197508000-00003.

Thurner, D., Erovic, B. M., Frommlet, F., Brannath, W., Ehrenberger, K., Jansen, B., et al. (2007). Challenging a dogma – Surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*, 34, 692-698. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.06.008.

Union for International Cancer Control. *Healthcare professionals*. Hämtat 19 februari 2012 från Union for International Cancer Control: <http://www.uicc.org/resources/how-use-tnm-classification>.

Union for International Cancer Control. *How to use the TNM classification*. Hämtat 19 februari 2012 från Union for International Cancer Control:  
<http://www.uicc.org/resources/how-use-tnm-classification>.